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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

1 /2024

■ Сухих Г.Т., Шмаков Р.Г., Курцер М.А., Баринов С.В., Чупрынин В.Д. и др. Хирургическое лечение при врастании плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование)

■ Большакова А.С., Барков И.Ю., Франкевич Н.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г. Задержка роста плода при редком сочетании хромосомного и моногенного заболеваний

■ Никонец А.Д., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. Профилактика дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Sukhikh G.T., Shmakov R.G., Kurtser M.A., Barinov S.V., Chuprynin V.D. et al. Surgical management of placenta accreta spectrum in the Russian Federation (a pilot multicenter study)

■ Bolshakova A.S., Barkov I.Yu., Frankevich N.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G. Fetal growth restriction in the rare co-occurrence of chromosomal and monogenic diseases

■ Nikonets A.D., Balashova E.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Degtyarev D.N. Prevention of respiratory disorders in late preterm neonates born to mothers with abnormally invasive placenta

Российское общество акушеров-гинекологов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2024

НИЖНИЙ НОВГОРОД
1-2 февраля

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
27-28 февраля

НАЛЬЧИК И СКФО
29 февраля

КАЛИНИНГРАД
6 марта

САМАРА
3-4 апреля

ОРЕНБУРГ
5 апреля

ВЛАДИВОСТОК
16-17 мая

ИРКУТСК И СФО
24 мая

ИВАНОВО
31 мая

АРХАНГЕЛЬСК
7 июня

КЕМЕРОВО
13 июня

ТОМСК
14 июня

СУРГУТ И УФО
16 сентября

ВОЛГОГРАД, АСТРАХАНЬ
8-9 октября

КРАСНОДАР
10-11 октября

ЕКАТЕРИНБУРГ
22-23 октября

ЧЕЛЯБИНСК
24-25 октября

УЛАН-УДЭ И ДФО
1 ноября

КАЗАНЬ
7-8 ноября

УФА
11-12 ноября

МОСКВА
15-16 ноября

Организационные вопросы:
Сергей Хилов

Моб.:+7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем

ROAG-PORTAL.RU

РЕКЛАМА

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 /2024

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Редактор
по биостатистическому рецензированию
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н., Оренбург

Выпускающий редактор текущего номера
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 31.01.2024

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"
Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Дивлекеева
Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

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

Арт-директор: М.А. Лындина
Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева, М.И. Полякова
Корректор — Е.В. Селиверстова

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

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

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

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

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal
1 /2024
https://aig-journal.ru
Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

Biostatistical Review Editor
V.A. AKSENOV
PhD, Orenburg

Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

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

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 31.01.2024

bionika media

PUBLISHER
Bionika Media Innovations Ltd.
Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485
Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: O.O. Goryainova

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

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva
Art Director: M.A. Lyndina
Department of design and page-proofs:
M.N. Grigoryeva, M.I. Polyakova
Proof reader – E.V. Seliverstova
Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Open price
Indexes in Russian Post
ПР282 – half-year subscription

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

© Bionika Media Innovations Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Федюнина И.А., Карданова М.А., Самара А.Б., Гуцу В. Врастание плаценты: современный взгляд на вопросы этиопатогенеза и акушерской тактики 5

Нитченко А.В., Трошин П.В., Пырегов А.В., Козаченко И.Ф., Белов А.В., Филиппович Г.В., Письменский С.В. Периоперационное ведение беременных при неакушерских операциях 12

Олина А.А., Якубовская Е.А. Предродовое сцеживание молозива: современный взгляд на проблему 19

Мартиросян Я.О., Кадаева А.И., Силачев Д.Н., Назаренко Т.А., Матвеева П.В. Внеклеточные везикулы, полученные из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток: патогенетическое обоснование терапевтического применения 26

Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Этиопатогенетические механизмы развития миомы матки 34

Цхай В.Б., Пашов А.И., Рачковская В.В. Проблема дифференциальной диагностики лейомиосаркомы у пациенток, планирующих оперативное лечение по поводу миомы матки 42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сухих Г.Т., Шмаков Р.Г., Курцер М.А., Баринов С.В., Чупрынин В.Д., Михеева А.А., Амирасланов Э.Ю., Григорьян А.М., Коноплев Б.А., Кутакова Ю.Ю., Карапетян Т.Э., Васильченко О.Н., Забелина Т.М., Серова О.Ф., Пырегов А.В., Куликов И.А., Белоусова Т.Н., Плахотина Е.Н., Пенжоян Г.А., Макухина Т.Б., Андреева М.Д., Шаповалова О.А., Каменских Г.В., Лобач С.В., Позднякова Т.И., Савельева И.В., Бухарова Е.А., Носова Н.В., Цхай В.Б., Распопин Ю.С., Гарбер Ю.Г., Веккер И.Р., Журлова О.Н., Нечаева М.В., Белоконева Т.С., Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Новичков Д.А., Хворостухина Н.Ф., Владимирова Н.Ю., Федорова К.В., Ринчиндоржиева М.П., Тудупова Б.Б., Панова Т.В., Гусева О.И., Мануйленко О.В., Брум О.Ю., Дорфман О.В., Веровская Т.А., Бабаева Л.К., Рымашевский А.Н., Хвалина Т.В., Дмитриева С.Л., Горев С.Н., Малышкина А.И., Песикин О.Н., Зубенко В.Б., Лобач Н.В., Брюхачева Т.В., Караваева А.А., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Ральникова А.Ю., Курлеева Т.Ю., Вологодская Е.В., Дикарёва Л.В., Малышева И.П., Идам-Сюрюн А.М., Шакурова Е.Ю., Семёнов Ю.А., Шерстобитов А.В., Фортыгин А.Я., Зюзин Е.С., Кашлевская Н.Л., Шамина М.С., Густоварова Т.А., Хаванский В.А., Щегольков М.Е., Кулакова С.А., Клишина В.В. Хирургическое лечение при врастании плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование) 50

Тысячный О.В., Баев О.Р., Зимина А.О., Кречетова Л.В. Предпосылки формирования макросомии плода на основе определения биомаркеров в первом триместре беременности 68

Большакова А.С., Барков И.Ю., Франкевич Н.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г. Задержка роста плода при редком сочетании хромосомного и моногенного заболеваний 74

CONTENTS

REVIEWS

Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Fedyunina I.A., Kardanova M.A., Samara A.B., Gutsu V. Placenta accreta: a modern view on etiopathogenesis and obstetric tactics 5

Nitchenko A.V., Troshin P.V., Pyregov A.V., Kozachenko I.F. Belov A.V., Filippovich G.V., Pismensky S.V. Perioperative management of pregnant women in non-obstetric surgery 12

Olina A.A., Yakubovskaya E.A. Antenatal colostrum expression: a modern view on the issue 19

Martirosyan Ya.O., Kadaeva A.I., Silachev D.N., Nazarenko T.A., Matveeva P.V. Extracellular vesicles derived from multipotent mesenchymal stromal cells: pathogenetic rationale for therapeutic use 26

Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Etiopathogenetic mechanisms of uterine fibroids development 34

Tskhay V.B., Pashov A.I., Rachkovskaya V.V. The problem of differential diagnosis of leiomyosarcoma in patients planning surgical treatment for uterine fibroids 42

ORIGINAL ARTICLES

Sukhikh G.T., Shmakov R.G., Kurtser M.A., Barinov S.V., Chuprynin V.D., Mikheeva A.A., Amiraslanov E.Yu., Grigoryan A.M., Konoplev B. A.A., Kutakova Yu.Yu., Karapetyan T.E., Vasilchenko O.N., Zabelina T.M., Serova O.F., Pyregov A.V., Kulikov I.A., Belousova T.N., Plakhotina E.N., Penzhoyan G.A., Makukhina T.B., Andreeva M.D., Shapovalova O.A., Kamenskikh G.V., Lobach S.V., Pozdnyakova T.I., Saveljeva I.V., Bukharova E.A., Nosova N.V., Tskhay V.B., Raspopin Yu.S., Garber Yu.G., Wecker I.R., Zhurlova O.N., Nechaeva M.V., Belokoneva T.S., Protopopova N.V., Dudakova V.N., Novichkov D.A., Khvorostukhina N.F., Vladimirova N.Yu., Fedorova K.V., Rinchindorzhieva M.P., Tudupova B.B., Panova T.V., Guseva O.I., Manuilenko O.V., Brum O.Yu., Dorfman O.V., Verovskaya T.A., Babaeva L.K., Rymashevsky A.N., Khvalina T.V., Dmitrieva S.L., Gorev S.N., Malyshkina A.I., Pesikin O.N., Zubenko V.B., Lobach N.V., Briukhacheva T.V., Karavaeva A.A., Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Ralnikova A.Yu., Kurleeva T.Yu., Vologodskaya E.V., Dikareva L.V., Malysheva I.P., Idam-Syuryun A.M., Shakurova E.Yu., Semenov Yu.A., Sherstobitov A.V., Fortygin A.Ia., Ziuzin E.S., Kashlevskaya N.L., Shamina M.S., Gustovarova T.A., Khavansky V.A., Shchegolkov M.E., Kulakova S.A., Klishina V.V. Surgical management of placenta accreta spectrum in the Russian Federation (a pilot multicenter study) 50

Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Zimina A.O., Krechetova L.V. Determination of the prerequisites for fetal macrosomia using biomarkers in the first trimester of pregnancy 68

Bolshakova A.S., Barkov I.Yu., Frankevich N.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G. Fetal growth restriction in the rare co-occurrence of chromosomal and monogenic diseases 74

Хандини Дини Рахма Путри, Дьюи Арлина. Применение анализа HFMEA для сокращения временного интервала реагирования при экстренном кесаревом сечении 82

Никонец А.Д., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. Профилактика дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты 90

Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Ильясова Н.А., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Трофимов Д.Ю. Оценка количественного и качественного определения ДНК вируса папилломы человека у женщин с поражениями шейки матки 102

Левакov С.А., Громова Т.А., Мамедова А.Э., Антипова Н.В. Новые перспективы в поиске диагностических маркеров эндометриоза яичников 110

Сулима А.Н., Гудзь О.В. Ретроспективный анализ ургентных гинекологических лапароскопических операций у пациенток фертильного возраста 118

ОБМЕН ОПЫТОМ

Бахтияров К.Р., Кузьмина П.И., Черкашина А.В. Применение живого коллагена при генитоуринарном менопаузальном синдроме 123

Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Оценка эффективности пролонгированного применения фентиконазола у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом 130

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А. Оптимизация подходов в лечении пациенток с аномальными маточными кровотечениями 140

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Краевая Е.Е., Кирсанова Т.В., Шмаков Р.Г. Рождение ребенка в результате проведенной программы вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с привычным невынашиванием беременности и сочетанной формой тромбофилии 154

Федотова Е.П., Шалоня Т.А., Сергиенко О.И., Насыров Р.А. Редкий случай инклюзионной кисты яичника в сочетании с холестерозом и оссификацией 159

ЮБИЛЕЙ

К Юбилею академика Л.В. Адамян 165

К Юбилею профессора В.В. Зубкова 166

Корнеева И.Е., Камилова Д.П., Тапильская Н.И., Маясина Е.Н., Фаткуллина Л.С., Чибисова А.Н., Гараева Г.В., Лазарева Л.М. Резолюция Совета экспертов в области акушерства и гинекологии «Новые возможности поддержки лютеиновой фазы препаратами прогестерона в рамках импортозамещения» 167

НЕКРОЛОГ

Памяти Николая Ивановича Кондрикова 174

Памяти Игоря Борисовича Манухина 175

Handini Diny Rachma Putri, Dewi Arlina. Applying HFMEA to prevent response time delay of emergency cesarean section surgery service 82

Nikonets A.D., Balashova E.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Degtyarev D.N. Prevention of respiratory disorders in late preterm neonates born to mothers with abnormally invasive placenta 90

Bayramova G.R., Andreev A.O., Ilyasova N.A., Badlaeva A.S., Tregubova A.V., Trofimov D.Yu. Quantitative and qualitative determination of human papillomavirus DNA in women with cervical lesions 102

Levakov S.A., Gromova T.A., Mamedova A.E., Antipova N.V. New perspectives in searching diagnostic markers for ovarian endometriosis 110

Sulima A.N., Gudz O.V. Retrospective analysis of urgent gynecological laparoscopic surgery in patients of reproductive age 118

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Bakhtiyarov K.R., Kuzmina P.I., Cherkashina A.V. Application of Alive Collagen supplement in genitourinary menopausal syndrome 123

Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Burdenko M.V. Effectiveness of prolonged use of fenticonazole in patients with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis 130

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I., Tsypurdeeva A.A. Optimizing treatment approaches for patients with abnormal uterine bleeding 140

CLINICAL NOTES

Kraevaya E.E., Kirsanova T.V., Shmakov R.G. Birth of a child conceived using assisted reproductive technology in a woman with recurrent miscarriage and combined form of thrombophilia 154

Fedotova E.P., Shalonya T.A., Sergienko O.I., Nasyrov R.A. A rare case of ovarian inclusion cyst combined with cholesterosis and ossification 159

JUBILEE

To the jubilee of Academician L.V. Adamyan 165

To the jubilee of Professor V.V. Zubkov 166

Korneeva I.E., Kamilova D.P., Tapilskaya N.I., Mayasina E.N., Fatkullina L.S., Chibisova A.N., Garayeva G.V., Lazareva L.M. Resolution of the Council of experts in obstetrics and gynecology "New possibilities of luteal phase support with progesterone preparations in the framework of import substitution" 167

OBITUARY

In memory of Nicolay I. Kondrikov 174

In memory of Igor B. Manukhin 175

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2024

И.В. ИГНАТКО, И.М. БОГОМАЗОВА, Е.В. ТИМОХИНА,
В.С. БЕЛОУСОВА, И.А. ФЕДЮНИНА, М.А. КАРДАНОВА, А.Б. САМАРА, В. ГУЦУ

ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Врастание плаценты (Placenta Accreta Spectrum) относится к форме аномальной плацентации по глубине инвазии трофобласта, приводящей к частичной или полной задержке отделения плаценты в третьем периоде родов. За последние 20 лет частота случаев патологического прикрепления плаценты увеличилась более чем в 9 раз. К этиологическим факторам данной аномалии относят предлежание плаценты, наличие на матке послеоперационных рубцов, перенесенные внутриматочные вмешательства, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и другие. Среди наиболее частых причин фигурируют предлежание плаценты и рубец на матке после кесарева сечения (КС); причем если риск врастания плаценты после одного КС увеличивается в 7 раз, то после двух и более — в 56 раз. В настоящее время основной патогенетической теорией врастания плаценты является нарушение децидуализации эндометрия, что приводит к неконтролируемой инвазии трофобласта. Именно децидуальная оболочка (decidua basalis), осуществляя выработку про- и антиинвазивных факторов, регулирует адекватную инвазию трофобласта. В данном обзоре представлена эволюция классификаций врастания плаценты. Основными методами антенатальной диагностики врастания плаценты являются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, однако ни один из них не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, поэтому в настоящее время проводятся лабораторные исследования, направленные на поиск биомаркеров, ассоциированных с глубиной инвазии трофобласта.

***Заключение:** Тактика ведения пациенток с врастанием плаценты зависит от глубины инвазии, объема кровопотери и опыта хирургов, а также желания женщины сохранить репродуктивную функцию. Различают консервативные, или органосохраняющие, методы хирургического лечения и неконсервативные, к которым относится гистерэктомия. Среди консервативных методов выделяют оставление плаценты in situ, одноэтапную консервативную хирургическую тактику и процедуру Triple-P. Традиционная методика, предполагающая КС с последующей гистерэктомией, характеризуется высокой материнской заболеваемостью вследствие развития интра- и послеоперационных осложнений.*

***Ключевые слова:** врастание плаценты, placenta accreta, placenta increta, placenta percreta, PAS, этиология врастания плаценты, классификация врастания плаценты, диагностика врастания плаценты, консервативное лечение врастания плаценты.*

Вклад авторов: Игнатко И.В., Богомазова И.М. – концепция и дизайн исследования; Самара А.Б., Федюнина И.А. – сбор и обработка материала; Гуцу В., Карданова М.А. – статистическая обработка данных; Самара А.Б., Богомазова И.М. – написание текста; Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Федюнина И.А., Карданова М.А., Самара А.Б., Гуцу В. Врастание плаценты: современный взгляд на вопросы этиопатогенеза и акушерской тактики. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 5-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.251

©A group of authors, 2024

I.V. IGNATKO, I.M. BOGOMAZOVA, E.V. TIMOKHINA,
V.S. BELOUSOVA, I.A. FEDYUNINA, M.A. KARDANOVA, A.B. SAMARA, V. GUTSU

PLACENTA ACCRETA: A MODERN VIEW ON ETIOPATHOGENESIS AND OBSTETRIC TACTICS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Placenta accreta spectrum refers to a form of abnormal placentation and its severity depends on the depth of trophoblast invasion. This abnormality leads to a partial or complete delay in the separation of the placenta in the third stage of labor. The incidence of placental attachment disorders has increased by more than 9 times over

the past 20 years. The etiological factors of the abnormality include placenta previa, the presence of postoperative uterine scar, the history of intrauterine interventions, pelvic inflammatory diseases, etc. Placenta previa and uterine scar after cesarean section (CS) are the most common causes of placenta accreta; moreover, the risk of placenta accreta after one CS increases by 7 times, and it increases by 56 times after two or more CS.

Currently, the main theory on the pathogenesis of placenta accreta consists in an impaired decidualization of the endometrium, which leads to uncontrolled invasion of the trophoblast. It is the decidua basalis that regulates proper invasion of the trophoblast by producing pro- and anti-invasive factors. This review presents the evolution of placenta accreta classifications. The main methods of antenatal diagnosis of placenta accreta are ultrasound assessment and magnetic resonance imaging, but none of them has 100% sensitivity and specificity; therefore, laboratory studies are currently conducted to search for biomarkers associated with the depth of trophoblast invasion.

Conclusion: *The tactics of managing patients with placenta accreta depends on the depth of invasion, the amount of blood loss and the experience of surgeons, as well as the woman's desire to preserve her fertility. There are conservative or organ-preserving methods of surgical treatment and non-conservative ones which include hysterectomy. The conservative methods include leaving the placenta in situ, one-stage surgical management, and the Triple-P procedure. The traditional technique involving CS followed by hysterectomy is characterized by a high maternal morbidity due to the development of intra- and postoperative complications.*

Keywords: *placenta accreta, placenta increta, placenta percreta, PAS, etiology of placenta accreta, classification of placenta accreta, diagnosis of placenta accreta, conservative treatment of placenta accreta.*

Authors' contributions: Ignatko I.V., Bogomazova I.M. – developing the concept and design of the study; Samara A.B., Fedyunina I.A. – collecting and processing the material; Gutsu V., Kardanova M.A. – statistical data processing; Samara A.B., Bogomazova I.M. – writing the text; Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S. – editing the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Fedyunina I.A., Kardanova M.A., Samara A.B., Gutsu V. Placenta accreta: a modern view on etiopathogenesis and obstetric tactics. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 5-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.251

Врастание плаценты (*Placenta Accreta Spectrum*) относится к форме аномальной плацентации по глубине инвазии трофобласта, что приводит к частичной или полной задержке отделения плаценты в третьем периоде родов [1]. В настоящее время частота случаев патологического прикрепления плаценты неуклонно растет, и за последние 20 лет увеличилась в 9,2 раза – с 1 на 2510 пациенток в 1994 г. до 1 на 272 пациенток в 2016 г. [2]. К этиологическим факторам врастания плаценты относят предлежание плаценты, наличие послеоперационных рубцов на матке, перенесенные в анамнезе внутриматочные вмешательства (в том числе, лечебно-диагностические выскабливания и гистерорезектоскопия), аномалии строения матки, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, а также старший репродуктивный возраст (>35–40 лет), использование вспомогательных репродуктивных технологий и многоплодную беременность [3]. Из представленных факторов риска в литературе наиболее часто фигурируют предлежание плаценты и рубец на матке после кесарева сечения (КС) [4–6]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за последние 30 лет, согласно средним мировым показателям, частота КС увеличилась втрое – с 7% в 1990 г. до 21% в 2020 г. При этом данный показатель имеет выраженные региональные различия: от 0,1–5,0% – в государствах Африки к югу от Сахары, до 43% – в странах Латинской Америки. А в пяти странах мира – Доминиканской Республике, Бразилии, Кипре, Египте и Турции число КС превышает показатель родов через естественные родовые пути [7]. Установлено, что риск врастания плаценты после одного КС увеличивается в 7 раз, а после двух и более – в 56 раз [8, 9]! Тем не менее, по данным когортного исследования, опубликованного в 2016 г., в 49% наблюдений у пациенток с врастанием плаценты наблюдалось именно предлежание плаценты [10]. Однако статистически значимое повышение риска врастания плаценты при ее предлежании, согласно данным крупного систематического обзора, наблюдалось у женщин с перенесенными двумя и более операциями КС (50–67%) по сравнению с пациентками без предшествующих операций КС (3,3–4%) [11]. Также случаи врастания плаценты были описаны у первородящих женщин без предшествующих хирургических вмешательств, но с наличием аномалий строения матки (например, двурогой матки), а также с такими заболеваниями, как аденомиоз, подслизистая миома матки или миотоническая дистрофия. Данные наблюдения предполагают тот факт, что к нарушению инвазии трофобласта в виде плотного прикрепления или врастания плаценты могут привести, в том числе, и микроскопические дефекты эндометрия, а также нарушение его нормальных биологических характеристик [12]. В настоящее время основной патогенетической теорией врастания плаценты является нарушение децидуализации эндометрия, что позволяет ворсинам проникать сквозь базальную мембрану в миометрий [13, 14]. В норме отделение плаценты от стенки матки происходит в децидуальной оболочке (*decidua basalis*) между сокращающимся миометрием и слоем Нитабуха. Именно децидуальная оболочка, осуществляя выработку как про-, так и антиинвазивных факторов, к которым относятся децидуальные естественные киллеры (dNK), регулирует адекватную

инвазию трофобласта [15, 16]. Клетки dNK, низкий уровень которых ассоциирован с увеличением частоты случаев врастания плаценты, имеют уникальный профиль микро-РНК и отличаются от естественных киллеров периферической крови как фенотипически, так и функционально [17, 18]. Таким образом, нарушение строения децидуальной оболочки и недостаточное развитие слоя Нитабуха могут привести к нарушению отделения плаценты [19]. Что касается особенностей патогенеза врастания плаценты у пациенток с рубцом на матке после КС, то в соединительной ткани рубца зафиксировано увеличение экспрессии белков – интегрина β_3 и фактора, ингибирующего лейкемию, повышающих восприимчивость эндометрия к имплантации, что в совокупности с нарушением перфузии прооперированной стенки матки приводит к увеличению инвазивной способности клеток вневорсинчатого трофобласта и, как следствие, более глубокому проникновению ворсин плаценты [20–24].

Общепринятая классификация врастания плаценты (Placenta Accreta Spectrum, PAS) основана на глубине инвазии ворсин хориона [5, 13]:

- ***placenta accreta*** – инвазия ворсин хориона (плаценты) в поверхностный слой миометрия на границе с эндометрием при отсутствии децидуальной ткани;
- ***placenta increta*** – глубокая инвазия ворсин хориона (плаценты) в слой миометрия;
- ***placenta percreta*** – прорастание ворсинами хориона (плаценты) всего слоя миометрия с нарушением целостности серозной оболочки и (в ряде случаев) соседних органов.

Согласно рекомендациям FIGO, опубликованным в 2018 г., выделяют 6 стадий инвазии ворсин хориона (плаценты) [5]:

- **1 стадия** – прикрепление ворсин в функциональный слой эндометрия, предполагающее полное самостоятельное отделение плаценты в третьем периоде родов;
- **2 стадия** – ворсины частично или полностью прорастают базальный слой эндометрия; в третьем периоде родов при использовании утеротоников и контролируемых тракций за пуповину не наблюдается отделения плаценты или наблюдается неполное ее отделение, требующее проведения ручного отделения;
- **3 стадия** – ворсины врастают в миометрий, но не прорастают стенку матки насквозь; в третьем периоде родов при использовании утеротоников и контролируемых тракций за пуповину отделение плаценты не происходит; при ручном отделении плаценту отделить не удается;
- **4 стадия** – ворсины прорастают мышечную и серозную оболочки матки, но между мочевым пузырем и маткой можно определить четкую хирургическую плоскость, позволяющую интраоперационно отделить стенку мочевого пузыря от стенки матки;
- **5 стадия** – ворсины прорастают сквозь серозную оболочку матки и стенку мочевого пузыря, интраоперационно отделить стенку мочевого пузыря от стенки матки не представляется возможным;
- **6 стадия** – ворсины прорастают серозную оболочку матки и инфильтрируют параметрий, а также любой другой орган, кроме мочевого пузыря.

По данным FIGO, опубликованным в 2019 г., была также предложена классификация PAS, включающая в себя 3 степени аномальной инвазии трофобласта (плаценты) [25]:

1 степень (PAS 1) – плотное прикрепление плаценты или приращение ее к поверхностному слою миометрия *(placenta adherense or acreta)*;

2 степень (PAS 2) – врастание плаценты в слой миометрия без прорастания серозной оболочки матки *(placenta increta)*, поверхностная инвазия;

3 степень (PAS 3) – прорастание плацентой всех слоев матки *(placenta percreta)*, глубокая инвазия:

3a – прорастание ограничено серозной оболочкой матки;

3b – прорастание всех слоев матки с инвазией в стенку мочевого пузыря;

3c – прорастание всех слоев матки с инвазией в соседние ткани или органы малого таза.

Топографическая классификация врастания плаценты подразумевает 4 типа инвазии [26]:

- **1 тип** – прорастание серозной оболочки матки с врастанием в заднюю стенку мочевого пузыря и вовлечением верхних мочепузырных и маточных артерий;
- **2 тип** – врастание в параметрий с вовлечением маточных, мочеточниковых и запирательных артерий;
- **3 тип** – врастание в шейку матки и стенку влагалища с вовлечением влагалищных и нисходящих ветвей маточных артерий;
- **4 тип** – врастание в шейку матки и стенку влагалища с фиброзными изменениями между маткой и мочевым пузырем.

Основным методом диагностики врастания плаценты во время беременности является ультразвуковое исследование (УЗИ). Метаанализ, основанный на результатах обследования 5307 пациенток (54 исследования), показал высокую эффективность УЗИ в диагностике врастания плаценты с чувствительностью 87,03% и специфичностью 86,34%. При этом наилучшей диагностической и прогностической ценностью обладает цветная допплерография, продемонстрировавшая чувствительность 90,74% и специфичность 87,68% [27–29]. Однако, к сожалению, не все случаи врастания плаценты диагностируются до родоразрешения при помощи УЗИ. Так, по данным мультицентрового исследования из 158 пациенток с врастанием плаценты, только у 53% данный диагноз был установлен антенатально [30]. Также следует отметить, что УЗИ имеет низкую диагностическую ценность при локализации плаценты по задней стенке матки [31]. В качестве дополнительного инструментального метода исследования, позволяющего детализировать топографию ворсин и глубину их проникновения, применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ), чувствительность и специфичность которой, по данным систематического обзора, составила 86,5 и 96,8% соответственно при *placenta percreta*, 94,4 и 98,8% – при *placenta accreta*,

100 и 97,3% – при *placenta increta* [32, 33]. Тем не менее ряд авторов полагают, что для МРТ характерно достаточное количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [34].

Поскольку на сегодняшний день отсутствуют инструментальные методы исследования, позволяющие со 100% чувствительностью и специфичностью установить диагноз врастания плаценты антенатально, широко проводятся лабораторные исследования, направленные на поиск биомаркеров, ассоциированных с глубиной инвазии трофобласта. Среди последних следует отметить β-хорионический гонадотропин, плазменный протеин, ассоциированный с беременностью (PAPP)-A, ангиогенные факторы (сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопоэтин (Ang)-2, растворимую fms-подобную тирозинкиназу (sFlt)-1, рецептор VEGF (VEGFR-2), внеклеточную фетальную ДНК (cffDNA), а также специфичные для плаценты микро-РНК и м-РНК плацентарного лактогена человека – hPL. Однако необходимо понимать, что изменения концентрации данных маркеров могут наблюдаться и при других осложнениях беременности, таких как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды [2, 35, 36].

В 2015 г. был рассчитан индекс – Placenta Accreta Index (PAI) – для прогнозирования врастания плаценты у пациенток, входящих в группу высокого риска. Данный показатель учитывает клинические (перенесенные хирургические вмешательства на матке, их характер и количество) и ультразвуковые критерии (локализацию плаценты, количество и размер сосудистых лакун, толщину миометрия в области нижнего сегмента матки) и рассчитывается по 9-балльной шкале, где 0 баллов соответствует порядка 2% вероятности врастания, а 9 баллов – 96% вероятности [3, 37].

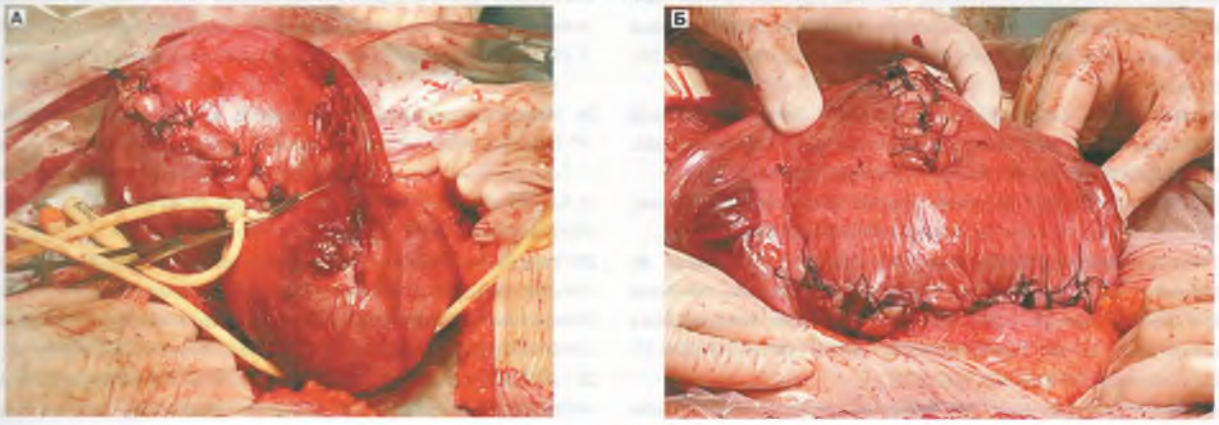
Тактика ведения пациенток с аномальным прикреплением плаценты зависит от глубины инвазии ворсин, объема предшествующей кровопотери, квалификации хирургов, а также желания женщины сохранить репродуктивную функцию. Различают органосохраняющие (консервативные) методы хирургического лечения и органоуносящие (радикальные), к которым относится гистерэктомия [38]. Среди консервативных методов следует выделить [39]:

- ручное отделение плаценты (так называемая экстирпативная техника);
- оставление плаценты *in situ* с последующей выжидательной тактикой;
- одноэтапную консервативную хирургическую тактику;
- процедуру Triple-P.

В настоящее время не существует единого мнения относительно оптимального ведения пациенток с врастанием плаценты. Традиционная тактика, предполагающая КС с последующей гистерэктомией, характеризуется высокой материнской заболеваемостью вследствие развития интра- и послеоперационных осложнений – повреждения мочевыводящих путей, кишечника и тазовых нервов, а также нарушения репродуктивной функции и снижения качества жизни. Ручное отделение плаценты при наличии врастания часто приводит к массивному кровотечению, поэтому его следует применять только в случае низкой вероятности врастания (PAI=0 баллов) – при частичном или полном плотном прикреплении плаценты. Инновационные подходы, направленные на сохранение матки с оставлением вросшей плаценты *in situ*, в том числе в сочетании с приемом метотрексата и/или с последующим удалением плацентарной ткани методом гистерорезектоскопии, позволяют сохранить фертильность, а также способствуют минимизации кровопотери и повреждения соседних органов. В ряде случаев оставление плаценты *in situ* целесообразно в тех ситуациях, когда необходима транспортировка пациентки в стационар 3-й группы. Применение данной тактики основывается на ожидаемом прогрессирующем снижении кровоснабжения матки и плаценты, что приводит к вторичному некрозу ворсин и постепенному самостоятельному отделению плаценты от стенки матки и соседних органов малого таза. Однако нужно учитывать, что данный метод сопряжен с возникновением позднего послеродового кровотечения и септических осложнений. Кроме того, при использовании данного метода желательно нахождение пациентки в условиях стационара [39, 40]. Так, по данным ретроспективного исследования, проведенного de Marcillac F.D. et al. в 2016 г., в которое были включены пациентки (n=15) с врастанием плаценты и оставлением ее *in situ*, консервативное лечение было успешным в 80% наблюдений. Случаев материнской летальности не было. Позднее послеродовое кровотечение произошло у 4 пациенток (33,3%) и потребовало проведения в одном наблюдении эмболизации маточных артерий, а в трех других – гистерэктомии. У 4 пациенток через 2,6±0,5 месяца после родов развился эндометрит. Средняя продолжительность времени, через которое наступило самопроизвольное рождение плаценты, составила 23,0±7,2 недели [41]. Одноэтапная консервативная хирургическая тактика заключается в резекции миометрия в области врастания плаценты с последующей немедленной реконструкцией стенки матки и, при необходимости, укреплением мочевого пузыря. При этом извлечение плода происходит либо через поперечный разрез на матке выше верхней границы врастания плаценты, либо посредством донного кесарева сечения. Затем осуществляют деваскуляризацию органов малого таза при помощи управляемой баллонной окклюзии общих подвздошных артерий или брюшного отдела аорты [42]. При невозможности использования эндоваскулярных методик выполняется иссечение маточной аневризмы в условиях наложения турникетов выше и ниже уровня врастания плаценты (рисунок А). Далее производится иссечение маточной грыжи вместе с плацентой без предварительных попыток ее отделения с последующей реконструкцией дефекта миометрия (метропластикой) (рисунок Б).

При последующем развитии гипотонии нижнего маточного сегмента целесообразно применить наложение компрессионных швов или выполнить баллонную тампонаду матки в сочетании с введением утеротоников. В качестве проведения естественной тампонады, по данным Allen L. et al. (2018), может

Рисунок. А) наложение турникетов выше и ниже уровня врастания плаценты перед иссечением маточной грыжи; Б) одноэтапная хирургическая тактика – донное КС, иссечение маточной грыжи, метропластика



использоваться также и шейка матки, которую следует ввернуть в полость матки с последующим подшиванием передней губы к передней стенке нижнего сегмента матки, а также, при необходимости, задней губы к задней стенке нижнего сегмента [43].

Недавно была предложена новая консервативная методика, называемая «процедурой Triple-P», позволяющая не только минимизировать объем интраоперационной кровопотери, но также сохранить структуру матки и соседних органов (мочевого пузыря). Ее цель состоит в отсутствии рассечения сосудисто-плацентарных венозных синусов, иссечения миометрия и восстановления дефекта матки во время операции КС. Основные этапы этой процедуры включают: трансабдоминальное УЗИ с определением локализации верхнего края плаценты, проведение КС с рассечением матки выше уровня плаценты, извлечение плода, ушивание разреза на матке, деваскуляризацию органов малого таза за счет установки внутриартериальных баллонных катетеров в передний отдел внутренних подвздошных артерий (или лигирования внутренних подвздошных артерий). На этом операция завершается; попыток удалить всю плаценту с иссечением миометрия и восстановлением дефекта стенки матки не производится. Если имеет место врастание плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря, то плацентарную ткань, проникающую в мочевой пузырь, оставляют на месте, чтобы избежать цистотомии. Дальнейшее ведение пациентки производится согласно протоколу «оставление плаценты *in situ*» [44].

Заключение

Таким образом, врастание плаценты является сложной мультидисциплинарной проблемой. Частота встречаемости данной патологии неуклонно растет, в том числе из-за повышения частоты абдоминального родоразрешения и применения вспомогательных репродуктивных технологий, что позволяет рассматривать данную ситуацию в качестве ятрогенного осложнения. Антенатальная диагностика врастания плаценты является непростой задачей, поскольку ни один из предложенных инструментальных методов исследования на сегодняшний день не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Общепринятым и доступным методом диагностики врастания плаценты является УЗИ в сочетании с цветной допплерографией, однако отсутствие эхографических маркеров инвазии ворсин плаценты в миометрий не позволяет исключить данный диагноз. Исходы родоразрешения во многом зависят от квалификации специалистов и технических возможностей стационара, поэтому пациентки группы высокого риска по врастанию плаценты должны быть направлены для родоразрешения в стационары 3-го уровня, оснащенные современным оборудованием для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Литература/References

1. *Hecht J.L., Baergen R., Ernst L.M., Katzman P.J., Jacques S.M., Jauniaux E.* et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. Mod. Pathol. 2020;33(12):2382-96. https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0569-1.
2. *Arakaza A., Zou L., Zhu J.* Placenta accrete spectrum diagnosis challenges and controversies in current obstetrics: a review. Int. J. Womens Health. 2023;15:635-54. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S395271.
3. *Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., Woodward P., Hubinont C., Collins S.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018;140(3):274-80. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12408.
4. *Berkley E.M., Abuhamad A.* Imaging of placenta accreta spectrum. Clin. Obst. Gynecol. 2018;61(4):755-65. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000407.
5. *Jauniaux E., Chantraine F., Silver R.M., Langhoff-Roos J.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018;140(3):265-73. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12407.
6. *Забелина Т.М., Васильченко О.Н., Каримова Г.Н., Ежова Л.С., Учеваткина П.В., Шмаков Р.Г.* Родоразрешение беременных с врастанием плаценты без рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2021;4:150-6. [Zabelina T.M., Vasilchenko O.N., Karimova G.N., Ezhova L.S., Uchevatkina P.V., Shmakov R.G. Delivery of pregnant women with placenta increta and no uterine scar. Obstetrics and Gynecology. 2021;(4):150-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.150-156.
7. Организация объединенных наций. Новости ООН, 16 июня 2021. ВОЗ: все больше женщин рожают с помощью кесарева сечения при отсут-

ствии медицинских показаний. Доступно по: http://news.un.org/ru/story/2021/06/1404792. [United Nations. UN News, 2021, June 16. WHO: more and more women are giving birth by caesarean section in the absence of medical indications. Available at: http://news.un.org/ru/story/2021/06/1404792. (in Russian)].

8. *Betran A.P., Ye J., Moller A.B., Souza J.P., Zhang J.* Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. BMJ Glob. Health. 2021;6(6):e005671. https://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671.
9. *The Lancet.* Stemming the global caesarean section epidemic. Lancet. 2018;392(10155):1279. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32394-8.
10. *Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M., Colmorn L.B., Klungsoyr K., Bjarnadóttir R.I.* et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. BJOG. 2016;123(8):1348-55. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13547.
11. *Marshall N.E., Fu R., Guise J.M.* Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;205(3):262.e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.035.
12. *Jauniaux E., Collins S., Burton G.J.* Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018;218(1):75-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.067.
13. *Morlando M., Collins S.* Placenta accreta spectrum disorders: challenges, risks, and management strategies. Int. J. Womens Health. 2020;12:1033-45. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S224191.
14. *Badr D.A., Al Hassan J., Wehbe G.S., Ramadan M.K.* Uterine body placenta accreta spectrum: A detailed literature review. Placenta. 2020;95:44-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.005.
15. *Sharma S., Godbole G., Modi D.* Decidual control of trophoblast invasion. Am. J. Reprod. Immunol. 2016;75(3):341-50. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12466
16. *Zhang X., Wei H.* Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. Front. Immunol. 2021;12:728291. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.728291.
17. *Laban M., Ibrahim E.A., Elsafty M.S., Hassanin A.S.* Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014;181:284-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.015.
18. *Carlino C., Rippo M.R., Lazzarini R., Monsurrò V., Morrone S., Angelini S.* et al. Differential microRNA expression between decidual and peripheral blood natural killer cells in early pregnancy. Hum. Reprod. 2018;33(12):2184-95. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey323
19. *Jansen C.H.J.R., Kastelein A.W., Kleinrouweler C.E., van Leeuwen E., De Jong K.H., Pajkrt E., van Noorden C.J.F.* Development of placental abnormalities in location and anatomy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020;99(8):983-93. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13834
20. *Qian Z.-D, Weng Y., Wang C.-F., Huang L.-L., Zhu X.-M.* Research on the expression of integrin β3 and leukaemia inhibitory factor in the decidua of women with cesarean scar pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):84. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1270-3.
21. *Torabi S., Sheikh M., Masrour F.F., Shamshirsaz A.A., Bateni Z.H., Nassr A.A.* et al. Uterine artery Doppler ultrasound in second pregnancy with previous elective cesarean section. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019;32(13):2221-7. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1430132.
22. *Flo K., Widnes C., Vårtun Å., Acharya G.* Blood flow to the scarred gravid uterus at 22–24 weeks of gestation. BJOG. 2014;121(2):210-5. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12441.
23. *Shigemitsu A., Naruse K., Kobayashi H.* Hypoxia promotes extravillous trophoblast cell invasion through the hypoxia-inducible factor urokinase-type plasminogen activator receptor pathway. Gynecol. Obstet. Invest. 2022;87(3-4):232-41. https://dx.doi.org/10.1159/000525851.
24. *Zhao H., Wong R.J., Stevenson D.K.* The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(18):9675. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22189675.
25. *Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A., Collins S.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019;146(1):20-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12761.
26. *Palacios-Jaraquemada J.M., D'Antonio F., Buca D., Fiorillo A., Larraza P.* Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders: correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020;33(19):3377-84. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1570494.
27. *Maged A.M., El-Mazny A., Kamal N., Mahmoud S.I., Fouad M., El-Nassery N.* et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of placenta accreta spectrum: systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):354. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05675-6.
28. *De Oliveira Carniello M., Oliveira Brito L.G., Sarian L.O., Bennini J.R.* Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022;59(4):428-36. https://dx.doi.org/10.1002/uog.24861.
29. *D'Antonio F., Iacovella C., Bhide A.* Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013;42(5):509-17. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13194.
30. *Bailit J.L., Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Wapner R.J., Varner M.W.* et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. Obstet. Gynecol. 2015;125(3):683-9. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000680.
31. *Tinari S., Buca D., Cali G., Timor-Tritsch I., Palacios-Jaraquemada J., Rizzo G.* et al. Risk factors, histopathology and diagnostic accuracy in posterior placenta accreta spectrum disorders: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2021;57(6):903-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.22183
32. *Morel O., Collins S.L., Uzan-Augui J., Masselli G., Duan J., Chabot-Lecoanet A.C.* et al.; International Society for Abnormally Invasive Placenta (IS-AIP). A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) – from the International Society for AIP. Diagn. Interv. Imaging. 2019;100(6):319-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2019.02.004.
33. *Familiari A., Liberati M., Lim P., Pagani G., Cali G., Buca D.* et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2018;97(5):507-20. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13258.
34. *Einerson B.D., Rodriguez C.E., Kennedy A.M., Woodward P.J., Donnelly M.A., Silver R.M.* Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018;218(6):618.e1-618.e7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.013.
35. *Zhang T., Wang S.* Potential serum biomarkers in prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. Front. Med. (Lausanne). 2022;9:860186. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.860186.
36. *Винницкий А.А., Шмаков Р.Г.* Современные представления об этиопатогенезе врастания плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики. Акушерство и гинекология. 2017;2:5-10. [Vinitskiy A.A., Shmakov R.G. The modern concepts of etiology and pathogenesis placenta accreta and prospects of its prediction by molecular diagnostics. Obstetrics and Gynecology. 2017;(2):5-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.5-10.
37. *Rac M.W.F., Dashe J.S., Wells C.E., Moschos E., McIntire D.D., Twickler D.M.* Ultrasound predictors of placental invasion: the placenta accreta index. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015;212(3):343.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.022.
38. *Jauniaux E., Hussein A.M., Fox K.A., Collins S.L.* New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019;61:75-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006.

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

40. *Sentilhes L., Kayem G., Silver R.M.* Conservative management of placenta accreta spectrum. Clin. Obstet. Gynecol. 2018;61(4):783-94. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000395.

41. *de Marcillac F.D., Lecointre L., Guillaume A., Sananes N., Fritz G., Viville B.* et al. Morbimortalité maternelle associée au traitement conservateur d'un placenta anormalement adhérent (accreta) diagnostiqué en anténatal. À propos d'une série continue de 15 cas [Maternal morbidity and mortality associated with conservative management for placenta morbidly adherent (accreta) diagnosed during pregnancy. Report of 15 cases]. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2016;45(8):849-58. French. https://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.012.

42. *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Латышкевич О.А., Григорьян А.М.* Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения и placenta accreta. Преимущества и возможные осложнения. Акушерство и гинекология. 2016;12:70-5. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Latyshkevich O.A., Grigoryan A.M. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in patients with post-cesarean uterine scar and placenta accreta: Advantages and possible complications. Obstetrics and Gynecology. 2016;(12):70-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.70-5.

43. *Allen L., Jauniaux E., Hobson S., Papillon-Smith J., Belfort M.A.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018;140(3):281-90. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12409.

44. *Piñas Carrillo A., Chandraharan E.* Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. Womens Health (Lond). 2019;15:1745506519878081. https://dx.doi.org/10.1177/1745506519878081.

Поступила 07.11.2023
Принята в печать 14.12.2023
Received 07.11.2023
Accepted 14.12.2023

Сведения об авторах:

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-9945-3848

Богомазова Ирина Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(926)305-04-03, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726

Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-6628-0023

Белоусова Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, belousova_v_s@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-8332-7073

Федюнина Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, fedyunina_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-9661-5338

Кардонова Мадина Аслановна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, kardanova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-4315-0717

Самара Алина Байяновна, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, linaasamaraa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8266-6524

Гуцу Владимир, ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, gutsu_vladimir@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-3712-3280

Автор, ответственный за переписку: Ирина Михайловна Богомазова, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

Authors' information:

Irina V. Ignatko, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-9945-3848

Irina M. Bogomazova, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(926)305-04-03, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726

Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-6628-0023

Vera S. Belousova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, belousova_v_s@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-8332-7073

Irina A. Fedyunina, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, fedyunina_i_m@staff.sechenov.ru , https://orcid.org/0000-0002-9661-5338

Madina A. Kardanova, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, kardanova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-4315-0717

Alina B. Samara, student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, linaasamaraa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8266-6524

Vladimir Gutsu, Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, gutsu_vladimir@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-3712-3280

Corresponding author: Irina M. Bogomazova, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

©Коллектив авторов, 2024

А.В. НИТЧЕНКО[1], П.В. ТРОШИН[1], А.В. ПЫРЕГОВ[2], И.Ф. КОЗАЧЕНКО[1],
А.В. БЕЛОВ[1], Г.В. ФИЛИППОВИЧ[1], С.В. ПИСЬМЕНСКИЙ[1]

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ НЕАКУШЕРСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Московская область, Балашиха, Россия

Во всем мире до 2% беременных женщин нуждаются в проведении оперативного вмешательства по неакушерским показаниям. Анестезиологи сталкиваются с проблемой анестезиологического обеспечения беременных. Идеальные анестетики или методы для беременных должны быть безопасными и эффективными для матерей, не оказывать негативного краткосрочного и долгосрочного влияния на плод, нормальное течение беременности и родов. В последние годы активно изучают нейротоксическое воздействие анестетиков на незрелую нервную систему плода.

Лапароскопическая хирургия предлагает преимущества как для беременных, так и для небеременных женщин. В многочисленных сообщениях представлены данные, свидетельствующие об отсутствии неблагоприятного воздействия на плод при выполнении лапароскопии и давлении газа в брюшной полости 12 мм рт. ст. Однако показано, что неакушерские операции, в частности бариатрические, до беременности, а также хирургические вмешательства во время беременности повышают риск кесарева сечения. Изменения в физиологии матери могут повлиять как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику миорелаксантов. Приведены данные по оптимизации анестезиологического обеспечения и ведению в послеоперационном периоде беременных женщин.

***Заключение:** Хирургическое лечение беременных является достаточно безопасной процедурой для матери и плода. Данные по проведению анестезиологического обеспечения у беременных по неакушерским показаниям ежегодно обновляются, и вектор направления вопросов безопасности применения препаратов смещается от проблем тератогенности к проблемам нейротоксичности.*

Ключевые слова: *беременность, анестезиологическое обеспечение.*

Вклад авторов: Нитченко А.В., Трошин П.В. – идея статьи, поиск и анализ данных литературы, написание текста; Пырегов А.В., Козаченко И.Ф. – идея статьи, дизайн работы, редактирование текста, внесение ключевых правок и формирование списка литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Белов А.В., Филиппович Г.В., Письменский С.В. – редактирование текста, внесение ключевых правок.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Нитченко А.В., Трошин П.В., Пырегов А.В., Козаченко И.Ф., Белов А.В., Филиппович Г.В., Письменский С.В. Периоперационное ведение беременных при неакушерских операциях.
Акушерство и гинекология. 2024; 1: 12-18
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.147

©A group of authors, 2024

A.V. NITCHENKO[1], P.V. TROSHIN[1], A.V. PYREGOV[2], I.F. KOZACHENKO[1],
A.V. BELOV[1], G.V. FILIPPOVICH[1], S.V. PISMENSKY[1]

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN IN NON-OBSTETRIC SURGERY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Moscow Regional Perinatal Center, Moscow Region, Balashikha, Russia

Up to 2% of pregnant women undergo surgery for non-obstetric conditions all over the world. Anesthesiologists face the problem of providing anesthesia for pregnant women. Ideal anesthetics or methods for pregnant women should be safe and effective for mothers; they should not have a negative short- and long-term effect on the fetus, the normal course of pregnancy and childbirth. In recent years, the neurotoxic effects of anesthetics on the immature nervous system of the fetus have been actively studied.

Laparoscopic surgery offers benefits for both pregnant and non-pregnant women. Numerous reports provide the data showing the absence of adverse effects on the fetus during laparoscopy and gas pressure in the abdominal cavity of 12 mm Hg. However, it has been shown that non-obstetric operations, in particular bariatric, before pregnancy, as well as surgical interventions during pregnancy increase the risk of cesarean section. Changes in the maternal physiology can affect both the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of muscle relaxants.

This review presents the data on the improvement of anesthesiologic support and management of pregnant women in the postoperative period.

Conclusion: *Surgical treatment of pregnant women is rather a safe procedure for the mother and fetus. The data on providing anesthesia for pregnant women in non-obstetric surgery are updated annually, and safety issues of using medications are more considered in terms of neurotoxicity than in terms of teratogenicity.*

Keywords: *pregnancy, anesthetic management.*

Authors' contributions: Nitchenko A.V., Troshin P.V. – developing the concept of the article, searching and analyzing literature data, writing the text; Pyregov A.V., Kozachenko I.F. – developing the concept of the article, designing the work, editing the text, making key edits and forming the list of references, approving the final version of the article; Belov A.V., Filippovich G.V., Pismensky S.V. – text edition, making key edits.
Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Nitchenko A.V., Troshin P.V., Pyregov A.V., Kozachenko I.F., Belov A.V., Filippovich G.V., Pismensky S.V. Perioperative management of pregnant women in non-obstetric surgery. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 12-18 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.147

Анестезиологическое обеспечение беременных, нуждающихся в неакушерских операциях, всегда является сложной задачей для анестезиолога. Известно, что частота беременностей с необходимостью хирургического вмешательства составляет около 0,5–2,0% [1]. Показания к операции можно разделить на две большие группы: первая группа – операции по профилю «акушерство и гинекология», например, истмико-цервикальная недостаточность, наличие кист яичников и состояния, при которых необходима операция на плоде; вторая группа – это операции общехирургического профиля, не связанные с беременностью, которые включают острые заболевания брюшной полости – чаще всего аппендицит и холецистит, а также злокачественные новообразования и травмы [1, 2].

Физиологические изменения при беременности

Организм женщины проходит хорошо известную физиологическую адаптацию к беременности. Самые ранние из этих изменений обусловлены действием гормонов, в то время как изменения, возникающие на более поздних сроках беременности, связаны с механическим воздействием увеличивающейся матки, повышенными метаболическими потребностями и низким сопротивлением плацентарного кровообращения [3].

Беременность связана с увеличением частоты сердечных сокращений на 15–25% по сравнению с исходным уровнем, начиная с I триместра, достигая пика в III триместре, а затем возвращаясь к состоянию до зачатия через 10 дней после родов [4]. Объем плазмы увеличивается на 40% к 24 неделям беременности, при этом непропорционально меньшее увеличение количества эритроцитов на 30% приводит к падению уровня гемоглобина в сыворотке и предрасполагает к дилюционной анемии [5]. Раннее, прогрессирующее увеличение сердечного выброса на 30% происходит в I и II триместрах и может достигать 45% по сравнению с показателями до зачатия через 24 недели. Сердечный выброс еще больше увеличивается при беременности двойней, по сравнению с одноплодной беременностью, в среднем на 15%. На ранних сроках беременности увеличение сердечного выброса происходит в результате увеличения ударного объема, а на более поздних сроках – из-за увеличения частоты сердечных сокращений [6].

Значительные анатомические и физиологические изменения, затрагивающие дыхательную систему, необходимы для удовлетворения возросших метаболических потребностей матери и плода: механические изменения грудной стенки и диафрагмы для приспособления к увеличивающейся матке; уменьшение функциональной остаточной емкости и увеличение минутной вентиляции, что приводит к снижению $PaCO_2$ и респираторному алкалозу [7].

Влияние на состояние плода и риск преждевременных родов

На сегодняшний день, по данным проведенных исследований, использование анестетиков в клинических дозах во время беременности не приводит к общему увеличению врожденных аномалий; пациентка должна быть четко информирована об этом во время осмотра и подписания добровольного информированного согласия перед операцией и анестезией [8]. В контексте анестезиологического обеспечения следует избегать следующих факторов, негативно влияющих на состояние плода: длительная гипо-/гипертермия матери, гипоксемия, гиперкапния и гипотензия [9].

Для плановой хирургии предпочтительнее II триместр. Считается, что в этот период у пациенток самый низкий риск преждевременных родов, поскольку матка находится ниже брюшной полости и основное эмбриональное развитие завершается к восьмой неделе [9, 10]. В III триместре перед оперативным вмешательством необходимо обсудить с акушером-гинекологом назначение кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [11].

Нейротоксичность анестетиков

Идеальные анестетики или виды анестезий должны быть безопасными и эффективными для мате-

рей, а также не оказывать краткосрочного и долгосрочного негативного влияния на плод, нормальное течение беременности и родового процесса [12].

В последнее время серьезно затрагивается вопрос о нейротоксическом воздействии анестетиков на незрелую нервную систему плода. Неотложные операции, такие как травматология, экстренное кесарево сечение и внутриутробная хирургия плода, делают общую анестезию неизбежной во время беременности. Поскольку большинство общих анестетиков с высокой растворимостью в липидах могут проникать через плацентарный барьер, анестезиологическое обеспечение матери может оказывать негативное влияние на развитие нервной системы плода [13, 14].

Также появляются данные о том, что предварительное введение дексмедетомидина снижает нейротоксичность, вызванную севофлураном [15].

Агентство по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило официальное предупреждение о том, что дети в возрасте до 3 лет или беременные женщины в III триместре, которым необходимо проведение анестезиологического обеспечения в течение 3 ч или более, могут иметь неблагоприятные последствия для развития детского мозга [16].

Bleeser T. et. al. проведено двунаправленное когортное исследование детей, родившихся между 2001 и 2018 гг.: оценены исходы развития нервной системы у детей (n=129), получивших пренатальное воздействие анестезиологического обеспечения, которые затем сравнивались с детьми, не подвергавшимися воздействию (n=453). Это исследование, крупнейшее на сегодняшний день, не нашло в общей популяции доказательств связи между пренатальным воздействием анестезиологического обеспечения и ухудшением результатов неврологического развития [17].

Лапароскопия и беременность

Ранее считалось, что беременность является противопоказанием для лапароскопии; но в настоящее время появилось множество публикаций, свидетельствующих о приемлемых исходах для матери и плода. Лапароскопическая хирургия предлагает те же преимущества для беременных женщин, что и для небеременных – более короткий период госпитализации, снижение использования анальгетиков и более быстрое восстановление [18].

Лапароскопическая аппендэктомия является клинически безопасной и эффективной процедурой во всех триместрах беременности и должна рассматриваться как стандартная альтернатива открытой аппендэктомии. Для подтверждения этих результатов необходима дальнейшая оценка, включая проспективные рандомизированные клинические испытания, сравнивающие лапароскопическую аппендэктомию с открытой аппендэктомией [19]. По сравнению с лапаротомией, лапароскопическая хирургия кист яичников во время беременности была связана с лучшими материнскими исходами и отсутствием увеличения неблагоприятных акушерских исходов (выкидыш, преждевременные роды или задержка роста плода) в систематическом обзоре, включающем суммарно 240 женщин [20].

При пневмоперитонеуме менее 12 мм рт. ст. в квазиэкспериментальных условиях с использованием интраоперационной допплерографии не было зарегистрировано неблагоприятных изменений фето-материнской перфузии или неблагоприятных событий беременности [21]. Это было подтверждено многочисленными сообщениями об отсутствии неблагоприятного воздействия на плод при рабочем давлении в брюшной полости 12 мм рт. ст. [22–24]

Влияние операции на частоту кесарева сечения

Пациентки с неакушерскими инвазивными вмешательствами во время исходной беременности имели более высокие показатели кесарева сечения (КС). В исследовании 2014 г. сообщается о двукратном увеличении частоты КС у пациенток с аппендицитом, осложненным перитонитом во время беременности [25]. В предыдущих исследованиях подчеркивалось, что неакушерские операции (такие, как бариатрическая хирургия) до беременности повышают риск КС [26]; операция во время беременности является независимым фактором риска КС. Необходимы дополнительные исследования для оценки поздних перинатальных исходов у пациенток, перенесших инвазивные процедуры во время беременности по неакушерским показаниям [27].

Анестетики

При выборе анестезиологического обеспечения следует руководствоваться состоянием матери, а также учитывать место и характер операции [28]. К концу беременности наблюдается снижение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) ингаляционных анестетиков на 30–40%, что коррелирует с более высокими уровнями прогестерона в сыворотке и более быстрой ингаляционной индукцией, связанной с увеличением минутной вентиляции. Ингаляционные анестетики расслабляют матку, снижают возбудимость миометрия и увеличивают маточный кровоток [2]. Однако снижение МАК летучих анестетиков подвергает рожениц повышенному риску интраоперационного пробуждения [29].

Отдельно стоит выделить кетамин в качестве основного анестетика для индукции. На ранних сроках гестации его необходимо применять в дозе не более 2 мг/кг, чтобы не допустить повышения тонуса матки. При этом он не повышает тонус матки на поздних сроках беременности [30]. Кетамин увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление и сердечный выброс, и, соответственно, повышает потребность миокарда в кислороде, поэтому он также не рекомендуется женщинам с артериальной гипертензией [31].

Миорелаксанты

Сукцинилхолин в настоящее время является наиболее часто используемым миорелаксантом во время

беременности и в послеродовом периоде. Его действие при беременности может быть пролонгированным из-за снижения (>25%) активности холинэстеразы в плазме. Уровень псевдохолинэстеразы возвращается к норме через 6 недель после родов. После приема стандартных доз сукцинилхолина у пациенток с физиологической беременностью не должно наблюдаться длительного апноэ [32].

Изменения в физиологии матери могут повлиять как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику миорелаксантов. Эти изменения варьируются в зависимости от типа используемого препарата. Увеличение объема плазмы во время беременности до 45% приводит к снижению концентрации белка в плазме, что актуально для водорастворимых препаратов, таких как рокуроний или панкуроний, которые относятся к недеполяризующим миорелаксантам. Состояние пониженного соотношения «альбумин–глобулин» приводит к повышению концентрации свободных лекарственных средств в крови. Кроме того, увеличение сердечного выброса в совокупности приводит к более быстрому началу действия миорелаксантов [32]. Однако есть данные, что у беременных время начала действия рокурония в дозе 0,6 мг/кг не изменилось, но при этом увеличивается продолжительность действия, по сравнению с небеременными пациентами [33], поэтому критерии экстубации беременных пациенток должны быть более строгими, чтобы предотвратить постэкстубационную аспирацию и гипоксемию.

Особенности применения сугаммадекса

Влияние применения сугаммадекса на развитие плода остается неизвестным, поскольку отсутствуют клинические данные о воздействии на ранних сроках беременности. Если не столкнуться со сценарием «невозможно интубировать, невозможно вентилировать», консенсусное заявление Общества акушерской анестезии и перинатологии 2019 г. по сугаммадексу рекомендует не использовать его во время беременности из-за опасений по поводу связывания прогестерона [34]. Прогестерон – стероидный гормон, который имеет решающее значение для сохранения беременности. Он подавляет сократительную способность миометрия и способствует «спокойствию» матки на протяжении всего срока гестации [35].

Вазопрессоры

Беременная матка (>20 недель) может сдавливать нижнюю полую вену, уменьшая венозный возврат и, следовательно, сердечный выброс [36]. Во время операции для уменьшения аорто-кавальной компрессии необходимо смещать матку путем наклона операционного стола влево [37]. Маточно-плацентарный кровоток также зависит от среднего артериального давления, поэтому вазопрессоры могут быть необходимы для поддержания адекватного среднего артериального давления, но показано, что они вызывают плацентарную вазоконстрикцию [38]. Вазопрессоры, используемые в акушерстве, в первую очередь должны быть селективными агонистами альфа-1 [39]. Фенилэфрин, чистый альфа-1 агонист, изучался на животных, и было показано, что он улучшает кислотно-основный статус плода и повышает материнское АД без ущерба для маточного кровотока [40]. Норэпинефрин и адреналин могут нарушать маточный кровоток в чрезвычайно высоких дозах [41].

Ведение в послеоперационном периоде

Парацетамол является наиболее часто используемым анальгетиком среди беременных женщин во всем мире [42]. Об использовании парацетамола в I и II триместрах беременности сообщили 69,9% женщин США и 57,6% женщин Бразилии [43]. Sznajder K.K. et. al. в своем исследовании подтверждают связь между пренатальным воздействием парацетамола и проблемами внимания у потомства, а также показывают связь с проблемами сна в возрасте первых 3 лет. Поскольку использование парацетамола во время беременности является распространенным явлением, эти результаты представляют опасность для общественного здравоохранения и предполагают осторожность при использовании лекарств, содержащих парацетамол, во время беременности [44].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным системным фармакологическим средством, обеспечивающим анальгезию без потенциальной зависимости или привыкания. Применение НПВП после 30 недель беременности противопоказано из-за связи между приемом НПВП матерью в III триместре беременности и преждевременным закрытием артериального протока, а также маловодием плода и нарушениями гемостаза, которые наблюдаются при приеме аспирина в III триместре [45]. Ингибирование простагландинов приводит к неконтролируемой вазоконстрикции почек у новорожденных, и, вероятно, этот же механизм лежит в основе нарушения функции почек у плода [46].

При локализованной боли следует рассмотреть возможность применения регионарных блокад с использованием местных анестетиков [47].

Интервенционное обезболивание следует рассматривать там, где это уместно, поскольку оно может иметь преимущество в сокращении использования системных фармацевтических средств, необходимых для облегчения боли.

Токолитики

Послеоперационные мероприятия, помимо стандартных: купирования болевого синдрома, профилактики венозной тромбоэмболии, мониторинга кровотечения и прочее, должны включать оценку состояния плода и токолиз. В последние десятилетия были исследованы и доступны для клинического применения различные токолитические агенты [48]. Для минимально инвазивных про-

цедур, таких как кордоцентез или внутриутробное переливание крови, токолиз обычно не требуется. Для более инвазивных чрескожных процедур (например, установка шунтирующего катетера, фетоскопические методики) можно вводить предоперационные профилактические токолитические препараты, такие как индометацин, а в послеоперационном периоде редко требуются дополнительные препараты. После открытой операции у матери или плода пациенткам часто требуется непрерывный мониторинг сократительной деятельности матки в течение 48–72 ч. Для профилактики преждевременных родов проводят инфузию сульфата магния, начатую интраоперационно, продолжают в течение ⩾24 ч после операции. Дополнительные токолитические средства (например, индометацин и/или нифедипин) также следует рассматривать по мере необходимости. Индометацин может вызвать сужение артериального протока плода. При назначении его для токолиза следует проводить периодический мониторинг эхокардиографии плода для выявления преждевременного закрытия артериального протока. Чаще всего это происходит при гестационном возрасте >32 недель [49].

В настоящее время двумя наиболее часто используемыми токолитическими препаратами являются атозибан и нифедипин. Эти препараты одинаково эффективны при угрозе преждевременных родов. Нифедипин снижает частоту госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных и увеличивает продолжительность беременности, однако не приводит к улучшению неонатальных исходов. Отмечается незначительно более высокая смертность после введения нифедипина, что требует дальнейшего изучения применения нифедипина в качестве токолитического препарата [50].

Заключение

Зачастую проведение исследований у беременных пациенток представляет для медицины большую проблему, прежде всего, по этическим соображениям. Поэтому опыт по лечению данной категории больных накапливается медленно и в основном за счет проведения ретроспективного анализа данных. Однако, так или иначе, периодически появляется новая информация, и врачи должны своевременно получать самые свежие данные, чтобы улучшить оказание медицинской помощи.

Хирургическое лечение беременных сегодня является достаточно безопасной процедурой для матери и плода. Данные по проведению анестезиологического обеспечения у беременных по неакушерским показаниям ежегодно обновляются, и на сегодняшний день вектор направления вопросов безопасности применения препаратов смещается от проблем тератогенности к проблемам нейротоксичности. Для оказания качественной помощи данной категории пациентов необходимо знание физиологических особенностей беременных, фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, а также особенности анестезиологического обеспечения на всех этапах хирургического лечения.

Литература/References

1. *Balinskaite V., Bottle A., Sodhi V., Rivers A., Bennett P.R., Brett S.J., Aylin P.* The risk of adverse pregnancy outcomes following nonobstetric surgery duringp: estimates From a retrospective cohort study of 6.5 million pregnancies Ann. Surg. 2017; 266(2): 260-6. https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001976.
2. *Ravindra G.L., Madamangalam A.S., Seetharamaiah S.* Anaesthesia for non-obstetric surgery in obstetric patients. Indian J. Anaesth. 2018; 62(9): 710-6. https://dx.doi.org/10.4103/ija.IJA_463_18.
3. *Reitman E., Flood P.* Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. Br. J. Anaesth. 2011; 107(Suppl.1): i72-8. https://dx.doi.org/10.1093/bja/aer343.
4. *Visentin S., Palermo C., Camerin M., Daliento L., Muraru D., Cosmi E.* et al. Echocardiographic techniques of deformation imaging in the evaluation of maternal cardiovascular system in patients with complicated pregnancies. Biomed. Res. Int. 2017; 2017: 4139635. https://dx.doi.org/10.1155/2017/4139635.
5. *Litmanovich D.E., Tack D., Lee K.S., Shahrzad M., Bankier A.A.* Cardiothoracic imaging in the pregnant patient. J. Thorac. Imaging. 2014; 29(1): 38-49. https://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000064.
6. *Adeyeye V.O., Balogun M.O., Adebayo R.A., Makinde O.N., Akinwusi P.O., Ajayi E.A.* et al. Echocardiographic assessment of cardiac changes during normal pregnancy among Nigerians. Clin. Med. Insights Cardiol. 2016; 10: 157-62. https://dx.doi.org/10.4137/CMC.S40191.
7. *Hegewald M.J., Crapo R.O.* Respiratory physiology in pregnancy. Clin. Chest Med. 2011; 32(1): 1-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.11.001.
8. *Vasco Ramirez M., Valencia G C.M.* Anesthesia for nonobstetric surgery in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 2020; 63(2); 351-63. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000532.
9. *Upadya M., Saneesh P.J.* Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. Indian J. Anaesth. 2016; 60(4): 234-41. https://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.179445.
10. *Okeagu C.N., Anandi P., Gennuso S., Hyatali F., Stark C.W., Prabhakar A.* et al. Clinical management of the pregnant patient undergoing non-obstetric surgery: review of guidelines. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2020; 34(2): 269-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2020.04.004.
11. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric surgery during pregnancy. Obstet. Gynecol. 2019; 133(4): E285-6. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003174.
12. *Littleford J.* Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. Can. J. Anaesth. 2004; 51(6): 586-609. https://dx.doi.org/10.1007/BF03018403.
13. *Lin J., Wang S., Feng Y., Zhao W., Zhao W., Luo E., Feng N.* Propofol exposure during early gestation impairs learning and memory in rat offspring by inhibiting the acetylation of histone. J. Cell Mol. Med. 2018; 22(5(: 2600-11. https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13524. Epub 2018 Feb 20.
14. *Александрович Ю.С., Горьковая И.А., Миклиева А.В.* Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75(5): 532-40. [Aleksandrovich Y.S., Gorkovaya I.A., Miklyaeva A. V. Effect of anesthesia in the ante- and intranatal periods of development on the cognitive status of children aged from 0 to 3 years. Annals Russian Academy of Medical Sciences. 2020; 75(5): 532-40. (in Russian)].
15. *Shan Y., Yang F., Tang Z, Bi C., Sun S., Zhang Y., Liu H.* Dexmedetomidine ameliorates the neurotoxicity of sevoflurane on the immature brain through the BMP/SMAD signaling pathway. Front. Neurosci. 2018; 12: 964. https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00964.
16. *Andropoulos D.B., Greene M.F.* Anesthesia and developing brains - implications of the FDA warning. N. Engl. J. Med. 2017; 376(10): 905-7. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1700196.
17. *Bleeser T., Hubble T.R., Van de Velde M., Deprest J., Rex S., Devroe S.* Neurodevelopmental outcomes after prenatal exposure to anaesthesia for maternal surgery: a propensity-score weighted bidirectional cohort study. Anaesthesia. 2023; 78(2): 159-69. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2022.11.003.

34. *Bucette S., Yoost J., Hertweck P., Reinstine J.* Laparoscopy in pregnancy and the pediatric patient. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2001; 38(4): 757-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.10.001.
35. *Chung J.C., Cho G.S., Shin E.J., Kim H.C., Song O.P.* Clinical outcomes compared between laparoscopic and open appendectomy in pregnant women. Can. J. Surg. 2013; 56(5): 341-6. https://dx.doi.org/10.1503/cjs.022112.
36. *Liu Y.X., Zhang Y., Huang J.F., Wang L.* Meta-analysis comparing the safety of laparoscopic and open surgical approaches for suspected adnexal mass during the second trimester. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2017; 136(3): 272-9. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12069.
37. *Candiani M., Maddalena S., Barbieri M., Izzo S., Alberico D., Ronzoni S.* Adnexal masses in pregnancy: fetomaternal blood flow indices during laparoscopic surgery. J. Minim. Invasive Gynecol. 2012; 19(4): 443-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.03.008.
38. *Feng P., Zhu L., Lang J.H., Liu Z.F., Sun D.W., Leng J.H.* Clinical analysis of laparoscopic surgery for ovarian masses under different conditions during the second trimester. Chin. Med. J. (Engl). 2013; 126(17): 3325-8.
39. *Chen L., Ding J., Hua K.Q.* Comparative analysis of laparoscopy versus laparotomy in the management of ovarian cyst during pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014; 40(3): 763-9. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12228.
40. *Ming L., Otaño L., Cruz P., Patrono M.G., Botazzi C., Zapardiel I.* Laparoscopic surgery for treating adnexal masses during the first trimester of pregnancy. J. Minim. Access Surg. 2016; 12(1): 22-5. https://dx.doi.org/10.4103/0972-9941.171960.
41. *Abbasi N., Patenaude V., Abenhaim H.A.* Evaluation of obstetrical and fetal outcomes in pregnancies complicated by acute appendicitis. Arch. Gynecol. Obstet. 2014; 290(4): 661-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3276-7.
42. *Willis K., Lieberman N., Sheiner E.* Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015; 29(1): 133-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.015.
43. *Schwartzman P., Baumfeld Y., Bar-Niv Z., Baron J., Mastrolia S.A., Sheiner E.* et al. The effect of non-obstetric invasive procedures during pregnancy on perinatal outcomes. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292(3): 603-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3689-y.
44. *Jenkins T.M., Mackey S.F., Benzoni E.M., Tolosa J.E., Sciscione A.C.* Non-obstetric surgery during gestation: Risk factors for lower birthweight. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2003; 43(1): 27-31. https://dx.doi.org/10.1046/j.0004-8666.2003.00001.x.
45. *Pandit J.J., Andrade J., Bogod D.G., Hitchman J.M., Jonker W.R., Lucas N.I.* et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. Anaesthesia. 2014; 69(10): 1089-101. https://dx.doi.org/10.1111/anae.12826.
46. *Gin J.N., Vasey D.P., Waldron B.A.* Effects of ketamine on the pregnant uterus. Br. J. Anaesth. 1979; 51(12): 1163-6. https://dx.doi.org/10.1093/bja/51.12.1163.
47. *Patel S., Estevez A., Nedeff N.* CU management of the obstetric patient. In: Trends in Anaesthesia and Critical Care. Elsevier; 2020 April: 31: 1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2020.02.003.
48. *Radkowski P., Jacewicz M., Podhorodecka K.* The use of muscle relaxants in pregnancy and puerperium period. Int. J. Gen. Med. 2023;16: 859-64. https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S393885.
49. *Fuhrtinger F.K., Sparr H.J., Mitterschiffthaler G., Agoston S., Benzer A.* Extended duration of action of rocuronium in postpartum patients. Anesth. Analg. 1997; 84(2): 352-4. https://dx.doi.org/10.1097/00000539-199702000-00020.
50. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Available at: https://scholar.google.com/scholar?q=Society+for+Obstetric+Anesthesia+and+Perinatology+Statement+on+sugammadex+during+pregnancy+and+lactation+2019+Available+from:+https://www.soap.org/assets/docs/SOAP_Statement_Sugammadex_During_Pregnancy_Lactation_APPROVED.pdf+Accessed: 28.03.2023.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 15.12.2023
Received 13.06.2023
Accepted 15.12.2023

Сведения об авторах:
Нагнечева Анастасия Вадимовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, nosferas95@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Трошин Павел Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, p_troshin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913
Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации, Московский областной перинатальный центр, +7(916)140-65-49, Pyregov@mail.ru, 143900, Россия, Московская область, Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671
Козаченко Ирена Феликсовна, д.м.н., в.н.с. гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, i_kozachenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0003-1822-9164
Белов Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, a_belov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Филиппович Геннадий Викторович, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, g_filippovitch@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Письменский Сергей Викторович, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, smsu@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anastasiya V. Nitchenko, graduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, nosferas95@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Pavel V. Troshin, anesthesiologist-resuscitator, Assistant at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, p_troshin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913
Aleksey V. Pyregov, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Chief Physician Moscow Regional Perinatal Center, +7(916)140-65-49, Pyregov@mail.ru, 143900, Russia, Moscow region, Balashikha, Enhtusiasts shosse, 12, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671
Irena F. Kozachenko, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Operative Gynecology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, i_kozachenko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0003-1822-9164
Alexander V. Belov, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, a_belov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Gennadiy V. Filippovitch, anesthesiologist-resuscitator, Assistant at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, g_filippovitch@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Sergey V. Pismensky, anesthesiologist-resuscitator, Assistant at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)652-92-09, smsu@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

27–29 МАРТА 2024 ГОДА

XXX

ЮБИЛЕЙНЫЙ 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

Ранская Светлана
e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

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

Реклама

©Коллектив авторов, 2024

А.А. ОЛИНА, Е.А. ЯКУБОВСКАЯ

ПРЕДРОДОВОЕ СЦЕЖИВАНИЕ МОЛОЗИВА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Предродовым (антенатальным) сцеживанием называется сцеживание молозива до наступления родов. Молозиво является ценнейшим концентратом различных веществ и имеет огромное влияние на здоровье ребенка. Целями и задачами предродового сцеживания молозива является получение безопасной альтернативы искусственной смеси в случае показаний к докорму малыша в раннем неонатальном периоде. Гормональные изменения, происходящие в организме беременной, делают возможным получение молозива еще до родов. Состав молозива, сцеженного до родов, имеет свои особенности, которые отражают его энергетическую и иммунную ценность. Предродовое сцеживание способствует ускорению перехода ко второй фазе лактогенеза, уменьшает послеродовое нагрубание молочных желез, позволяет избежать докорма смесью и стабилизировать уровень глюкозы в плазме крови детей, находящихся в группе риска гипогликемии, а также поддержать исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев после рождения. Важным аспектом является вопрос безопасности для беременной и плода при предродовом сцеживании. Проведенные исследования показали отсутствие каких-либо рисков как для матери, так и для плода.

Заключение: *Переоценить важность поддержки грудного вскармливания невозможно. Однако практические аспекты и польза предродового сцеживания до сих пор не описаны в полном объеме; нет утвержденных схем начала, продолжительности и частоты предродового сцеживания, нет утвержденного перечня противопоказаний к нему. В Российской Федерации в доступной литературе нет статей, посвященных практическому применению предродового сцеживания. Это диктует необходимость более детального изучения данной темы.*

Ключевые слова: *молозиво, сцеживание, дородовая подготовка, грудное вскармливание, лактация, беременность.*

Вклад авторов: Якубовская Е.А. – написание текста; Олина А.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Олина А.А., Якубовская Е.А.
Предродовое сцеживание молозива: современный взгляд на проблему.
Акушерство и гинекология. 2024; 1: 20-25
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.257

©A group of authors, 2024

A.A. OLINA, E.A. YAKUBOVSKAYA

ANTENATAL COLOSTRUM EXPRESSION: A MODERN VIEW ON THE ISSUE

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia

Antenatal expression refers to the expression of colostrum before the onset of labor. Colostrum is a valuable concentrate of various substances which have a huge impact on the child's health. The objective of antenatal colostrum expression is to obtain a safe alternative to formula milk in the case of indications for complementary feeding of the baby in the early neonatal period. Hormonal changes that occur in the body of a pregnant woman make it possible to receive colostrum even before childbirth. The composition of colostrum expressed before childbirth has its own characteristics that reflect its energy and immune value. Antenatal expression accelerates the transition to the second phase of lactogenesis, reduces postpartum breast engorgement, helps to avoid formula milk feeding, stabilizes glucose levels in the blood plasma of children who are at risk of hypoglycemia, and also it supports exclusive breastfeeding up to 6 months after birth. The issue of safety for the pregnant woman and fetus during antenatal expression is an important aspect. Different studies have shown that there are no risks for the mother and the fetus as well.

Conclusion: *It is impossible to overestimate the importance of breastfeeding. However, the practical aspects and benefits of antenatal expression have not been completely described so far; there are no approved schemes for the beginning, duration and frequency of antenatal expression, and there is no approved list of contraindications to it. There are no articles in the Russian Federation on the practical use of antenatal expression. Therefore, this issue requires a more detailed study.*

Keywords: *colostrum, expression, antenatal preparation, breastfeeding, lactation, pregnancy.*

Authors' contributions: Yakubovskaya E.A. – writing the text; Olina A.A. – editing the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Olina A.A., Yakubovskaya E.A.
Antenatal colostrum expression: a modern view on the issue.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 20-25 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.257

Предродовым (антенатальным) сцеживанием называется сцеживание молозива до наступления родов. Молозиво появляется в груди с начала 1-й фазы лактогенеза (секреторной трансформации) и является ценнейшим концентратом питательных и иммунных веществ, стволовых клеток, противоопухолевых факторов, имеет эпигенетическое влияние на здоровье ребенка [1–3]. Однако до сегодняшнего дня исследования, касающиеся предродового сцеживания молозива, крайне малочисленны, данные противоречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Целями и задачами предродового сцеживания молозива является получение безопасной альтернативы искусственной смеси в случае показаний к докорму малыша в раннем неонатальном периоде (большая убыль массы тела ребенка, гипогликемия, поздний приход молока у матери). Запас молозива поможет полностью или частично избежать докорма ребенка смесью в раннем возрасте, так как, по мнению современных авторов, ранний докорм искусственной смесью является метаболической катастрофой для детского организма.

Одними из самых частых показаний к докорму и предродовому сцеживанию со стороны матери являются:

- сахарный диабет беременных (в том числе, гестационный), поскольку у таких детей выше риск гипогликемии в первые сутки жизни [1, 4];
- терапия матери, несовместимая с грудным вскармливанием;
- задержка перехода ко второй фазе лактогенеза, которая иногда имеет место при хронических заболеваниях, тяжелых родах (нагрузка жидкостью, длительный потужной период);
- патологии эндокринной системы у женщины (дисфункция щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, ожирение);
- операции на молочной железе в анамнезе (особенно при редукционной маммопластике);
- подозрение на гипоплазию железистой ткани молочной железы у женщины.

Также предродовое сцеживание дает возможность избежать докорма искусственной смесью у маловесных детей, в случае особенностей развития (синдром Дауна, расщелина неба и верхней губы), при рождении близнецов.

Этот подход также может быть полезен в случае, когда невозможно совместное пребывание матери и ребенка после родов: при плановом переводе ребенка в другой стационар для лечения, в том числе оперативного, при плановом кесаревом сечении, если в роддоме нет возможности совместного пребывания и кормления по требованию в первые сутки после операции кесарева сечения [1, 5].

Поскольку докорм смесью может нарушать нормальное становление грудного вскармливания, адекватная замена смеси заранее собранным молозивом матери дает уникальную возможность сохранить здоровье ребенка.

Известно, что при подготовке и на этапе лактации молочная железа проходит несколько последовательных стадий. Первая стадия – маммогенез, которая начинается с ранних сроков беременности и характеризуется развитием и разрастанием железистой и стромальной ткани, пролиферацией протоков, увеличением размера и веса молочной железы. Далее следует первая фаза лактогенеза, которая начинается, по мнению некоторых авторов, приблизительно с середины беременности и знаменуется началом секреторной трансформации молочных желез [1, 6]; другие авторы говорят о начале первой фазы лактогенеза примерно за 12 недель до родов, то есть около 28 недели гестации [5]. Но самым значимым является то, что именно в этот период в просвете альвеол и протоков начинает появляться молозиво, что и обуславливает возможность начала сцеживания молозива до родов.

Гормональные влияния, обеспечивающие развитие молочной железы во время беременности и подготовку ее к лактации, очень разнообразны. Уровень прогестерона, способствующего поддержанию беременности и воздействующего на рост молочных желез и дифференцировку ее структур, остается высоким весь период беременности, препятствуя действию пролактина на лактоциты, что тормозит активацию выработки молока. Эта активация будет возможна только после отделения плаценты и падения уровней прогестерона и эстрогенов в крови матери [1, 6, 7]. В гормональной регуляции подготовки молочной железы к лактации также участвует еще много гормонов: кортизол стимулирует образование рецепторов к пролактину на клетках молочного эпителия и регулируют трансмембранный транспорт воды в лактоцитах [5, 7]; тиреоидные гормоны участвуют в морфогенезе и дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы [5], а также усиливают чувствительность лактоцитов к пролактину [1]. Плацентарный лактоген, инсулин, тиреотропин-рилизинг-гормон, простагландины также необходимы для правильной дифференцировки и работы клеток молочного эпителия [1, 5, 7]. Все эти влияния приводят к тому, что в течение III триместра беременности лактоциты наполняются жировыми каплями, и альвеолы заполняются молозивом.

Приблизительно через 30–48 ч после родов [1, 5, 6] после падения уровня стероидных гормонов,

в главной степени прогестерона, происходит переход ко второй фазе лактогенеза, которая знаменуется началом секреторной активации молочных желез; в народе это называется «приход молока». Количество молока увеличивается в первую очередь за счет увеличения воды и концентрации лактозы. На этой стадии основной является эндокринная регуляция выработки молока, которая поддерживается высоким уровнем пролактина; сосание ребенка или сцеживание молока способствует повышению уровня пролактина, который постепенно снижается и вновь повышается после следующего кормления (рисунок).

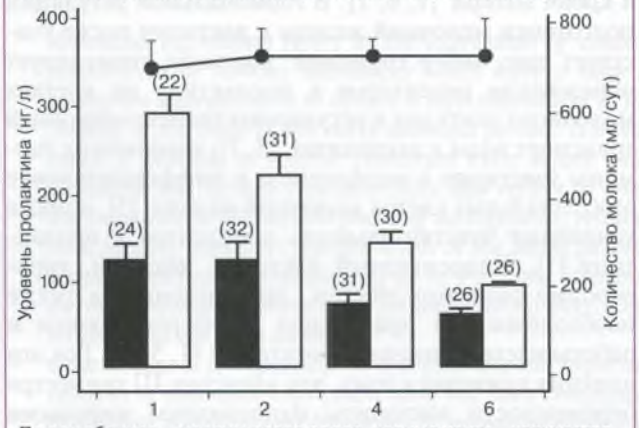
Приблизительно с 9-го дня после родов начинается постепенный переход к третьей стадии лактогенеза, которая характеризуется поддержанием лактации; в этот период добавляется аутокринная регуляция выработки молока. Эта стадия называется галактопоэзом. После последнего опорожнения груди начинается инволюция лактации, которая длится около 40 дней.

При изучении вопроса предродового сцеживания большее внимание стоит уделить именно первой фазе лактогенеза. Секреция молозива во время беременности имеет свои особенности, которые на сегодняшний день еще мало изучены и нуждаются в дальнейших исследованиях с целью улучшения понимания механизмов лактации и снижения количества ее нарушений.

Дородовая секреция молозива показывает постепенное увеличение концентрации в нем лактозы, казеина и альфа-лактальбумина. Значительное увеличение концентрации защитных белков (секреторного иммуноглобулина А и лактоферрина) происходит после родов для защиты ребенка от патогенных факторов окружающей среды, но и предродовое молозиво также содержит эти защитные белки [1].

Состав молозива, сцеженного до родов, характеризуется максимальным содержанием белка в 34 недели гестации, когда этот показатель достигает значений около 7 г/100 мл. В послеродовом молозиве максимальные значения белка (6 г/100 мл) достигаются через 20–30 ч после родов. В период с 1-го по 5-й день после родов среднее содержание белка – 2,3 г/100 мл. Еще более ощутима разница в средней концентрации белка между предродовым молозивом, переходным и зрелым молоком (5,4, 1,8 и 0,9 г/100 мл соответственно). Это отражает энергетическую и иммунную ценность предродового молозива, которая так важна для ребенка в первые часы и дни жизни. Также интересно, что в предродовом молозиве выше содержание магния и кальция – 5,6 мг/100 мл и 25 мг/100 мл соответственно по сравнению с 3,4 мг/100 мл и 23 мг/100 мл у послеродового молозива. Также для предродового молозива характерно более высокое содержание калия, натрия и хлора по сравнению с послеродовым молозивом. При этом предродовое молозиво менее жирное – 2% по сравнению с 2,9% послеродового молозива и 4,2% у зрелого молока (таблица). Возможно, эти изменения также играют важную роль, которая еще не до конца изучена в настоящее время [5, 9].

Рисунок. Уровни пролактина до и после кормления грудью [8]



По оси абсцисс – месяцы после родов, черные круги – количество молока, заполненные прямоугольники – уровень пролактина до кормления, пустые – после кормления

Но не только богатый состав предродового молозива является стимулом для применения предродового сцеживания в современной практике. Согласно исследованиям, предродовое сцеживание способствует ускорению перехода ко второй фазе лактогенеза, уменьшает послеродовое нагрубание молочных желез, позволяет избежать докорма смесью и стабилизировать уровень глюкозы в плазме крови детей, находящихся в группе риска гипогликемии, а также поддержать исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев после рождения [10]. По оценкам акушерок и специалистов по грудному вскармливанию, матери, практикующие предродовое сцеживание, имеют больше информации о функционировании молочных желез и лактации еще до появления ребенка на свет, быстрее достигают полного объема выработки молока и получают уверенность в том, что они смогут выкормить своего малыша грудью, получают навыки ручного сцеживания. Однако эти данные носят субъективный характер и не подтверждены научными исследованиями, что является одним из направлений для научной деятельности в рамках вопроса о пользе предродового сцеживания.

Еще одним важным аспектом применения предродового сцеживания является возможность избежать попадания в организм ребенка потенциально опасных веществ при использовании несовместимых с грудным вскармливанием лекарств, которые могут оказывать на него влияние через молозиво. Например, используемый при операциях кесарева сечения дроперидол может вызывать седативный эффект у ребенка [11], поэтому его рекомендуют заменять на более безопасные альтернативные препараты, например, ондансетрон [12]. Использование во время операции фенилэфрина гидрохлорида и поступление его с молозивом в организм ребенка в раннем неонатальном периоде из-за повышеной кишечной проницаемости потенциально может вызывать вазоконстрикцию и повышать артериальное давление у детей [13].

Всех врачей и пациентов в первую очередь волнуют вопросы безопасности предродового сцежива-

таким образом, чтобы большой палец был на границе кожи и ареолы сверху, указательный палец на нижней границе ареолы, остальные пальцы обхватывают молочную железу снизу так, что мизинец прислоняется к ребрам; веерообразным поочередным сгибанием прямых пальцев в пястно-фаланговых суставах, начиная от мизинца к указательному пальцу, слегка сжимая молочную железу, при этом последним движением становится сближение большого и указательного пальца [1]. Легкий массаж и аккуратное сжатие груди по Ньюману [22] во время сцеживания увеличивают приток молока [1]. Техника сжатия груди по Ньюману осуществляется свободной рукой поочередно с легким массажем молочной железы; молочная железа охватывается от основания до ареолы широко расставленными пальцами свободной руки и легко сжимается на несколько секунд, сжатие не должно причинять матери дискомфорт, затем пальцы расслабляются и через несколько секунд сжатие повторяется. Такое сжатие увеличивает давление молока в протоках и способствует более эффективному опорожнению груди матери.

Сбор молозива необходимо совершать в небольшие емкости, чтобы максимально сохранить ценные капли. Можно использовать шприц без иглы, собирая капли молозива кончиком шприца, потягивая за поршень, можно вытащить поршень и собирать капли молозива в шприц с обратного конца, предварительно заткнув носик шприца катетером с краном [23] или закрыв кончик специальной стерильной крышкой [20]. Также можно собирать молозиво в стерильные пробирки или чашечки.

Давать докорм ребенку лучше всего из несосательных предметов, поскольку это несет в себе избегание риска путаницы сосков, нарушения захвата груди ребенком, а также отказа от груди. Удобнее всего давать новорожденным капли молозива через шприц без иглы, а большие объемы можно давать и через систему докорма у груди, с помощью чашки, ложки, специальной пипетки.

Сцеживание, хранение и использование сцеженного молозива должны осуществляться в соответствии с имеющимися «Рекомендациями по сбору, хранению и использованию сцеженного грудного молока» ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора [24]. В России оптимальным считается хранение сцеженного молока не более 2–4 ч при температуре не выше +25°С, что согласуется с требованиями по микроклимату в медицинских организациях, прописанными в СанПин 2.1.3678-20. По данным международной Академии медицины грудного вскармливания (АВМ), сцеженное молоко можно хранить при температуре +4°С оптимально до 4 суток (максимально допустимо до 8 суток), а при замораживании допустимо хранение до 6 месяцев. Однако в России определены следующие сроки хранения: не более 24 ч при температуре 4±2°С, не более 3 месяцев при температуре <-18°С [24]. Конечно, целесообразно использовать свежесцеженное молозиво, не подвергавшееся охлаждению и последующему подогреванию, поскольку при длительном хранении снижается количество живых клеток и ухудшаются антиоксидантные свойства молозива [24]. Стоит подчеркнуть, что любое правильно хранившееся молозиво будет более приоритетным питанием, по сравнению с искусственными смесями [25, 26].

Переоценить важность поддержки грудного вскармливания невозможно. Грудное вскармливание является нормой для питания детей раннего возраста, а применение искусственных смесей считается субоптимальным питанием [27, 28].

Заключение

Практические аспекты и польза предродового сцеживания до сих пор не описаны в полном объеме, нет утвержденных схем начала, продолжительности и частоты предродового сцеживания, нет утвержденного перечня противопоказаний к нему. В Российской Федерации в доступной литературе нет статей, посвященных практическому применению предродового сцеживания. Это диктует необходимость более детального изучения и проведения исследований по данному вопросу.

Литература/References

1. *Mannel R., Martens P. J., Walker M.* Core Curriculum for Lactation Consultant Practice. Jones & Bartlett Publishers; 2012. 903 p.
2. *Орлова С.В., Макарова С.Г., Грибакин С.Г., Андреев А.А., Легкий С.В.* Белый кардинал. Грудное молоко как эпигенетический модулятор жизни, здоровья и долголетия. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2019;2(58):47-57. [Orlova S.V., Makarova S.G., Gribakin S.G., Andreev A.A., Legkiy S.V. White cardinal. Breast milk as an epigenetic modulator of life, health and longevity. StatusPraesens. Pediatrics and neonatology. 2019;2(58):47-57. (in Russian)].
3. *Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э.* Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты грудного молока. Вопросы питания. 2015;84(5):4-15. [Lukoyanova O.L., Borovik T.E. Nutritional epigenetics and epigenetic effects of breast milk. Problems of Nutrition. 2015;84(5):4-15. (in Russian)].
4. *Forster D.A., Moorhead A.M., Jacobs S.E., Davis P.G., Walker S.P., McEgan K.M.* et al. Advising women with diabetes in pregnancy to express breastmilk in late pregnancy (diabetes and antenatal milk expressing [DAME]): a multicentre, unblinded, randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10085):2204-13. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31373-9.
5. *Lawrence R.A., Lawrence R.M.* Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession, 8th ed. Elsevier, Philadelphia; 2016. 800 p.
6. *Riordan J.* Breastfeeding and human lactation, 4th ed. Jones & Bartlett Publishers; 2009. 936 p.
7. *Радзинский В.Е.* Молочные железы и гинекологические болезни. М.: StatusPraesens; 2013. 304 с. [Radzinsky V.E. Mammary glands and gynecological diseases. Moscow: StatusPraesens; 2013. 304 p. (in Russian)].
8. *Neville C.* Lactation in human. Anim. Front. 2023;13(3):64-70. https://dx.doi.org/10.1093/af/vfad021.
9. *Алексеев Н.П.* Физиология лактации женщины. М.: Юрайт; 2019. 299 с. [Alekseev N.P. Physiology of lactation of a woman. Moscow: Yurait; 2019. 299 p. (in Russian)].
10. *Foudil-Bey I., Murphy M.S.Q., Dunn S., Keely E.J., El-Chaâr D.* Evaluating antenatal breastmilk expression outcomes: a scoping review. Int. Breastfeed J. 2021;16(1):25. https://dx.doi.org/10.1186/s13006-021-00371-7.
11. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Droperidol. Ficha técnica. 2018.
12. *Klinger G., Stahl B., Fusar-Poli P., Merlob P.* Antipsychotic drugs and breastfeeding. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2013;10(3):308-17.

APILAM (Association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding). Phenylephrine hydrochloride. At: e-lactancia.org. 2002 updated 21 Dec 2017; access 11 Jul 2023.

Forster D.A., Jacobs S., Amir L.H., Davis P., Walker S.P., McEgan K. et al. Safety and efficacy of antenatal milk expressing for women with diabetes in pregnancy: protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2014;4(10):e006571. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006571.

Demirci J.R., Glasser M., Himes K.P., Sereika S.M. Structured antenatal milk expression education for nulliparous pregnant people: results of a pilot, randomized controlled trial in the United States. Int. Breastfeed J. 2022;17(1):50. https://dx.doi.org/10.1186/s13006-022-00491-8.

Berger H., Feig D.S., Donovan L., Godbout A., Kader T., Keely E., Sanghera R. Diabetes and pregnancy. Can. J. Diabetes. 2018;42(S1):S255-S282. https://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038.

Wessel H., Cusack L. Lessons learned from the introduction of an antenatal human milk expression clinic for women with diabetes. J. Hum. Lact. 2019;35(4):725-8. https://dx.doi.org/10.1177/0890334419836981.

Clay T.J. Colostrum harvesting and type 1 diabetes. J. Diab. Nurs. 2005;9(3):111-6.

Butler K., Upstone S., mothers of La Leche League GB. Antenatal expression of colostrum. Information sheet. https://www.laleche.org.uk/antenatal-expression-of-colostrum/; update 2022.

Johnsen M., Klingenberg C., Brand, M., Revhaug A., Andreassen G. Antenatal breastmilk expression for women with diabetes in pregnancy - a feasibility study. Int. Breastfeed J. 2021;16(1):56. https://dx.doi.org/10.1186/s13006-021-00393-1.

Centers for Disease Control and Prevention. Hand expression CS328711-K. Updated May 27, 2022. https://www.cdc.gov/nutrition/emergencies-infant-feeding/hand-expression.html

Newman J. Breast compression. Information sheet of International breastfeeding centre. Update 2021. https://ibconline.ca/information-sheets/breast-compression/

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Сотрудники Центра разработали уникальное устройство для докорма детей. 17.09.2020. Доступно по: https://ncagp.ru/index.php?_t8=200&pr_p_razdel=3&pr_p_object=324 [FSBI "Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P" of the Ministry of Health of Russia. The staff of the Center has developed a unique device for additional feeding of children. 17.09.2020. Available at: https://ncagp.ru/index.php?_t8=200&pr_p_razdel=3&pr_p_object=324 (in Russian)].

24. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Методическое пособие «Рекомендации по сбору, хранению и использованию сцеженного грудного молока». М.: Полиграфист и издатель; 2021. 24 с. [FSAI "NMRC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. Methodical manual "Recommendations for the collection, storage and use of expressed breast milk". Moscow: Polygraphist and publisher; 2021. 24 p. (in Russian)].

25. *Лукоянова О.Л.* Поддержка грудного вскармливания и изменения в СанПиН: лед тронулся. Участковый педиатр. 2020;4:2-4. [Lukoyanova O.L. Support for breastfeeding and changes in SanPiN: the ice has broken. The newspaper "District pediatrician". 2020;4:2-4. (in Russian)].

26. *Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Дубровская М.И.* Профилактическая медицина: питание младенца и программирование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(2):124-32. [Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Dubrovskaya M.I. Preventive medicine: infant nutrition and programming. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2016;95(2):124-32. (in Russian)].

27. *Руднева О.Д., Хамошина М.Б., Захарова Н.И., Радзинская Е.В.* Дискуссионные вопросы периода лактации. М.: StatusPraesens; 2013. 20 с. [Rudneva O.D., Khamoshina M.B., Zakharova N.I., Radzinskaya E.V. Controversial issues of the lactation period. Moscow: StatusPraesens; 2013. 20 p. (in Russian)].

28. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019. 112 с. [FSAI "NMRC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: methodological guidelines. Moscow; 2019. 112 p. (in Russian)].

Поступила 08.11.2023
Принята в печать 14.12.2023
Received 08.11.2023
Accepted 14.12.2023

Сведения об авторах:
Отт Анна Александровна, д.м.н., профессор, первый заместитель директора, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Якубовская Екатерина Андреевна, врач акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), katherinabez@mail.ru, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Автор, ответственный за переписку: Екатерина А. Якубовская, katherinabez@mail.ru

Authors' information:
Anna A. Otta, Dr. Med. Sci., Professor, First Deputy Director, D.O. Ott Scientific-Researching Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Ekaterina A. Yakubovskaia, obstetrician-gynecologist, Clinical-Diagnostic Department, D.O. Ott Scientific-Researching Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, katherinabez@mail.ru, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Corresponding author: Ekaterina A. Yakubovskaia, katherinabez@mail.ru

©Коллектив авторов, 2024

Я.О. МАРТИРОСЯН, А.И. КАДАЕВА, Д.Н. СИЛАЧЕВ, Т.А. НАЗАРЕНКО, П.В. МАТВЕЕВА

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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

Представленный обзор научных исследований является продолжением обсуждения современных взглядов на фолликулогенез и его регуляцию.

В нем мы попытались описать возможности и перспективы применения клеточной терапии в репродуктивной медицине, а также возможные механизмы влияния стволовых клеток и их внеклеточных везикул на механизмы рекрутирования фолликулов. Перспективы применения таргетных агентов в терапии преждевременной недостаточности яичников объясняются тем фактом, что большинство примордиальных фолликулов яичников в течение всей жизни женщины остаются в спящем, неактивном состоянии. Экспериментальные исследования позволили установить основные сигнальные пути, участвующие в регуляции раннего фолликуло- и оогенеза. Изучение регуляции активности ключевых сигнальных путей позволит разработать таргеты для дальнейшего влияния на гонадотропин-независимую фазу роста фолликулов и, возможно, преодолеть такие грубые нарушения репродуктивной системы, как преждевременная недостаточность яичников и возраст-ассоциированное снижение качества и количества ооцитов.

Проведен анализ литературных данных и описаны возможные механизмы влияния клеточной терапии на состояние овариального резерва.

В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в базах eLibrary.ru и PubMed по данной теме.

***Заключение:** Представленная информация о путях воздействия внеклеточных везикул раскрывает перспективы лечения бесплодия у сложной категории пациенток. Дальнейшие исследования механизмов функционирования, точек приложения внеклеточных везикул необходимы для расширения терапевтических возможностей.*

Ключевые слова: *сниженный овариальный резерв, преждевременная недостаточность яичников, внеклеточные везикулы, ЭКО, ЭКО/ИКСИ, внутрияичниковое введение, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.*

Вклад авторов: Мартиросян Я.О., Кадаева А.И., Силачев Д.Н., Назаренко Т.А., Матвеева П.В. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания 22-А21 Назаренко Т.А. «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».

Для цитирования: Мартиросян Я.О., Кадаева А.И., Силачев Д.Н., Назаренко Т.А., Матвеева П.В. Внеклеточные везикулы, полученные из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток: патогенетическое обоснование терапевтического применения. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 26-33
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.239

©A group of authors, 2024

YA.O. MARTIROSYAN, A.I. KADAEVA, D.N. SILACHEV, T.A. NAZARENKO, P.V. MATVEEVA

EXTRACELLULAR VESICLES DERIVED FROM MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS: PATHOGENETIC RATIONALE FOR THERAPEUTIC USE

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

The article presents a review of scientific studies of modern views on folliculogenesis and its regulation. The review covers the possibilities and prospects for the use of cell therapy in reproductive medicine, as well as possible mechanisms of influence of stem cells and their extracellular vesicles on the mechanisms of follicle recruitment. The prospects of using targeted agents in the treatment of primary ovarian insufficiency are explained by the fact that most of the ovarian primordial follicles remain dormant and inactive throughout a woman's life. The experimental studies made it possible to identify the main signaling pathways involved in the regulation of early

folliculogenesis and oogenesis. After studying the regulation of the activity of the key signaling pathways, it will be possible to develop targets in order to influence the gonadotropin-independent phase of follicle growth and to prevent such disorders of the reproductive system as primary ovarian insufficiency and age-associated decrease in the quality and quantity of oocytes.

The article presents the analysis of the literature data and describes the possible mechanisms of the effect of cell therapy on the ovarian reserve. The review includes the data of foreign articles published in databases eLibrary.ru and PubMed on this issue.

***Conclusion:** The presented information on the ways of influence of extracellular vesicles shows the prospects for the treatment of infertility in the complex patient population. It is necessary to continue research into the mechanisms of functioning and application of extracellular vesicles for expanding therapeutic options.*

***Keywords:** decreased ovarian reserve, primary ovarian insufficiency, extracellular vesicles, IVF, IVF/ICSI, intraovarian injection, multipotent mesenchymal stromal cells.*

Authors' contributions: Martirosyan Ya.O., Kadaeva A.I., Silachev D.N., Nazarenko T.A., Matveeva P.V. – developing the design of the study, obtaining data for analysis, review of publications on the issue of the article, analysis of the obtained data, writing the text of the article.

Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Funding: The study was carried out within the framework of state assignment "Solving the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical and diagnostic model of infertile marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs".

For citation: Martirosyan Ya.O., Kadaeva A.I., Silachev D.N., Nazarenko T.A., Matveeva P.V. Extracellular vesicles derived from multipotent mesenchymal stromal cells: pathogenetic rationale for therapeutic use. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 26-33 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.239

Краеугольным камнем, определяющим эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), является качество и количество получаемых ооцитов. При этом главным ограничительным механизмом является невозможность с существующих ныне позиций клинически значительно повлиять на количество и компетентность получаемых ооцит-кумулюсных комплексов. Ведь в процессе овариальной стимуляции, когда введение препаратов начинается лишь со 2-го дня менструального цикла, когда фолликулы вышли в гонадотропин-зависимую фазу роста, мы имеем дело уже с предварительного запрограммированным и заложенным фолликулярным пулом, судьба которого предрешена за 90–120 дней до начала протокола ЭКО. О предопределяющей роли гонадотропин-независимого этапа созревания фолликулов на судьбу будущего ооцита и эмбриона говорит также высокая степень межцикловой вариабельности в программах ЭКО [1].

Яичник млекопитающих содержит фолликулы на различных стадиях развития, постоянно претерпевающие процессы циклического рекрутинга, развития и регрессии. Пул примордиальных фолликулов поддерживается в состоянии покоя и служит резервом для циклического рекрутирования фолликулов. Рекрутирование примордиальных фолликулов в основном контролируется паракринной взаимосвязью между ооцитом, гранулезными клетками, соседними текальными и интерстициальными клетками. Пул покоящихся фолликулов находится под строгим контролем ингибирующих факторов; активация происходит при увеличении стимулирующего влияния ключевых сигнальных путей. Последовательность действий во многом опосредована секретируемыми ростовыми факторами [2, 3].

Так, например, показано, что делеция негативного регуляторного белка Pten или потеря экспрессии ингибирующего фактора транскрипции Fox03a приводит к чрезмерной активации PI3K-сигнального пути и преждевременной потере овариального резерва [2, 3]. Процесс выхода примордиальных фолликулов из спящего состояния начинается с 20-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до менопаузы. Согласно математической модели оценки овариального резерва, у женщин со своевременным наступлением менопаузы (49,6 года) из спящего состояния ежедневно выходит в среднем 29–30 фолликулов; при преждевременном старении яичников этот показатель не превышает трех фолликулов. С возрастом число рекрутируемых примордиальных фолликулов при своевременном выключении функции яичников снижается и к 35 годам достигает 17 фолликулов в сутки. К 44–45 годам эта величина достигает трех фолликулов [4, 5].

В ряде исследований, обнаруживших овариальные стволовые клетки в кортексе яичников, была опровергнута догма о конечном числе ооцитов у самок млекопитающих. Далее данные были подтверждены в исследованиях, проведенных как на ткани яичников мышей, так и других млекопитающих, а также людей [5–7]. Результаты, полученные в этих исследованиях, до сих пор подвергаются сомнению [8].

На данный момент описаны 2 типа стволовых клеток в яичнике: плюрипотентные клетки диаметром 2–4 мкм (very small embryonic-like stem cells, VSEL) и собственно овариальные стволовые клетки, достигающие диаметра 5–8 мкм, экспрессирующие цитоплазматическую изоформу транскрипционного фактора OCT-4B. Среди обнаруженных маркеров описаны SSEA-4, FRAGILIS, DPPA3GAPHD, OCT 4, SOX-2, NANOG, LIN28, STELLADDX4/VASA, MCAM/CD146, Thy-1/CD90, STRO-1, DDX4, DAZL, STRA8, DMC1, PRDM1, SCP3, NANOG, SSEM1 [9–12].

Ряд авторов опровергают наличие стволовых клеток в яичниках млекопитающих на основании исследований, в которых не обнаружена экспрессия маркеров плюрипотентности GDF9, DDX4, ZP3, SYCP3, GFP, SOX2, OCT4, STELLA, SCP3, PRDM9, SCP1, SPO11, C-KIT, TERT, NOBOX, KI-67, PCNA [13–15].

Таким образом, многолетние дискуссии о возможности пополнения овариального пула примордиальных фолликулов за счет плюрипотентных стволовых клеток не завершены.

Большой проблемой, лимитирующей эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий, является распространение в популяции бесплодных пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), а также возраст-ассоциированное снижение количества и качества фолликулов и, как следствие, снижение количества получаемых в программах ЭКО ооцитов и эмбрионов. Проблема ПНЯ является комплексной и ассоциирована с двумя состояниями: сниженным овариальным резервом и истинной ПНЯ. Этиология скорой утраты овариального резерва, как известно, связана с хромосомными Х-ассоциированными аномалиями, а также с точечными мутациями генов, аутоиммунными и ятрогенными факторами [7]. Последние являются наиболее часто встречающимися в клинической практике ситуациями: оперативные вмешательства по поводу доброкачественных и злокачественных опухолей яичников и химио-, лучевая терапия по поводу онкологического заболевания [16].

Генетические факторы являются основными детерминантами менопаузального возраста в общей популяции и связаны примерно с 7% случаев ПНЯ [17–19]. Исследования показали, что у 1 из 1000 женщин в возрасте от 15 до 29 лет и у 1 из 100 женщин в возрасте от 30 до 39 лет возникает ПНЯ [20].

Среди хромосомных аномалий, ассоциированных с ПНЯ, следует отметить синдром хрупкой Х-хромосомы [21], а также анеуплоидии по половым хромосомам, наиболее частой из которых является синдром Шерешевского–Тернера [22]. Также известен ряд Х-сцепленных генетических мутаций, ассоциированных с ПНЯ, затрагивающих гены, кодирующие фактор дифференциации роста-9 *(GDF-9)* и костный морфогенетический белок-15 *(BMP-15)* [23]; в то время как аутосомные аномалии были обнаружены в гене *FOXL2* [24], а также генах рецептора ФСГ *(FSHR)* [25], стромального антигена 3 *(STAG3)* [26], перекрестного комплемента рентгеновской репарации 2 *(XRCC2)* [27] и *MCM8* [28]. Также описаны мутации в генах *SMC1B* и *REC8* [29]. Полное экзомное секвенирование, проведенное Jaillard S. et al., также позволило определить новые гены-кандидаты, этиологически связанные с развитием ПНЯ; к ним относятся *NRIP1, XPO1* и *MACF1* [30].

В исследовании Heddar A. et al. описали генетический ландшафт, характерный для ПНЯ, на группе из 375 пациенток [31]. Обнаружены убедительные доказательства патогенности 9 генов – *ELAVL2, NLRP11, CENPE, SPATA33, CCDC150, CCDC185,* включая гены репарации ДНК: *C17orf53 (HROB), HELQ, SWI5,* определяющие высокую хромосомную хрупкость. В работе подтверждена этиологическая роль генов *BRCA2, FANCM, BNC1, ERCC6, MSH4, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, ESR2, CAV1, SPIDR, RCBTB1* и *ATG7*, о которой ранее сообщалось в ряде исследований. В 8,5% случаев ПНЯ является единственным симптомом мультиорганного генетического заболевания. Были выявлены новые пути, вовлеченные в формирования данного нарушения.

Так, семейство белков NLRP регулирует иммунный ответ на инфекцию через сигнальные пути NF-kB и интерферон I типа [32]. *HROB (C17orf53)* кодирует недавно идентифицированный белок, участвующий в гомологичной рекомбинации (HR) [33]. Недавние исследования *in vitro* показали, что белок, кодируемый геном *SPATA33*, экспрессируется в митохондриях и является медиатором митохондриальной аутофагии [34]. *ELAVL2* кодирует РНК-связывающий белок, экспрессирующийся в основном в яичниках, семенниках и нейронах. Он участвует в посттранскрипционной и посттрансляционной регуляции [35].

В литературе также описаны эпигенетические причины ускоренной потери овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста [36]. Примерно у 20% женщин с ПНЯ ранее было диагностировано аутоиммунное заболевание, поражающее множество различных органов, включая сердце, почки, щитовидную железу, поджелудочную железу и желудочно-кишечный тракт. Аутоиммунные этиологии ПНЯ делятся на две группы: эндокринные и не эндокринные заболевания [37, 38]. Эндокринные заболевания включают болезнь Аддисона, тиреоидит Хашимото, гипофизит и сахарный диабет 1 типа, а неэндокринные – хронический кандидоз, ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, пернициозную анемию, целиакию, алопецию витилиго, системную красную волчанку, синдром Шегрена, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз и аутоиммунные полиэндокринные синдромы I и II.

Основным механизмом формирования быстрой потери резерва ранее считали ускоренной апоптоз фолликулов в процессе созревания фолликулов от примордиальных до антральных. В дополнение к апоптозу было показано, что ингибирование аутофагии вовлечено в потерю фолликулов. Специфический для половых клеток нокаут гена, индуцирующего аутофагию (Atg7), приводит к снижению фертильности из-за значительного снижения овариального резерва.

В случае отсутствия явной ятрогенной причины в анамнезе основа этиологии преждевременной потери овариального резерва – нарушенная активация примордиальных фолликулов, один из ключевых биологических механизмов, лежащих в основе этого явления [1, 39].

На данный момент мы имеем достаточное количество подтвержденных экспериментально данных, для того, чтобы предположить, что наиболее частые структурные и функциональные аномалии яичников, такие как синдром поликистозных яичников, а также ПНЯ, являются крайними проявлениями патологии активности ключевых сигнальных путей.

Неудивительно, что терапия на основе стволовых клеток показала возможный огромный потенциал для лечения ПНЯ как в доклинических, так и в клинических исследованиях и испытаниях [40, 41]. Основными типами стволовых клеток, использование которых описано для лечения ПНЯ, являются: мезенхимальные стромальные клетки (МСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, оогониальные или сперматогониальные стволовые клетки и эмбриональные. Последние исследования показывают, что стволовые клетки могут оказывать терапевтическое воздействие паракринным путем [42].

Сведения об имеющихся клинических исследованиях представлены в таблице 1.

Мезенхимальные стромальные клетки

В литературе были обнаружены многочисленные исследования, в которых МСК из различных источников использовались для преодоления ПНЯ на животных моделях. Во всех этих исследованиях ПНЯ было смоделировано различными способами, в первую очередь, путем использования комбинации химиотерапии циклофосфамидом и бусульфаном [8, 43–45], CDDP [8, 43–49], только циклофосфамидом [38, 50, 51], паклитакселом или бусульфаном [52]. В редких случаях недостаточность яичников была смоделирована естественным старением яичников [53]; иммунизацией пептидами овариального антигена – пеллюцидного гликопротеина 3 (ZP3) [37, 42]; удалением яичников (овариэктомия) [16]; перекисью водорода [54]; FSHR (-/-) мышиная модель (FORK) с нокаутом рецептора ФСГ [55].

МСК из различных источников, таких как эмбриональные стволовые клетки человека [8, 46], клетки яичников [50], пуповины [37, 38, 43, 47, 48, 53], плаценты [16,42], печени плода, амниона [44, 53, 55], хорионической пластинки, менструальной крови (эндометрий) [52] и костного мозга [45, 49, 55], используются для исследований на животных моделях, имитирующих ПНЯ. В подобных исследованиях чаще всего используются стволовые клетки из пуповинной крови человека. В животных моделях МСК чаще всего вводили инъекцией в хвостовую вену [8, 16, 37,3 8, 42, 43–53], реже – внутрибрюшинно [50, 54] или в яичники [44].

Почти все исследования на животных моделях показали положительное влияние трансплантации стволовых клеток на функциональную активность яичников. Среди наиболее частых положительных эффектов после трансплантации МСК по сравнению с контрольной группой – увеличение концентрации половых стероидов в крови, а также повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ) и снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [8, 38, 49, 51]; увеличение количества антральных фолликулов [49], снижение активности апоптоза (усиление экспрессии гена Bcl-2 и подавление экспрессии генов Bax и каспазы-3, увеличение соотношения Bcl-2/Bax) и усиление пролиферации (повышение экспрессии Ki67) клеток гранулезы [8, 38, 42, 44, 45, 52, 53], снижение концентрации провоспалительных цитокинов (интерферон (IFN)-γ и интерлейкин-2) [37], увеличение массы и объема яичников [51], стимуляция ангиогенеза (повышенная экспрессия CD31) [44] и подавление оксидативного стресса [16].

Общепринятый консенсус говорит о том, что МСК дифференцируются в гранулезные клетки и таким образом оказывают влияние на созревание ооцитов.

Описанные молекулярные механизмы влияния клеточной терапии на фолликулярный пул включают ингибирование аутофагии через сигнальный путь AMPK/mTOR [47]; активацию пути PI3K [48] и ECM-зависимых сигнальных путей FAK/AKT; паракринную активность за счет высвобождения различных факторов роста, таких, как фактор роста

Таблица 1. Применение стволовых клеток для терапии ПНЯ

Заболевание	Терапия стволовыми клетками	Название клинического исследования	Ссылка на клиническое исследование	Статус	Страна
ПНЯ	Аутологичная трансплантация костного мозга	Аутологичная трансплантация костного мозга при ПНЯ	NCT02779374	Неизвестно	Египет
	Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга	Аутологичная трансплантация стволовых клеток костного мозга пациенткам с ПНЯ	NCT03069209	Активно	Иордания
	Внутрияичниковая инъекция стромальных клеток, полученных из жировой ткани	Трансплантация аутологичных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, пациенткам с ПНЯ	NCT02603744	Неизвестно	Иран
	Стволовые клетки, полученные из костного мозга	Восстановление резерва у пациенток с ПНЯ стволовыми клетками	NCT02696889	Активно	США
	Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пуповины	Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповины, с введением коллагена пациенткам с ПНЯ	NCT02644447	Завершено	Китай
	Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга	Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток женщинам с ПНЯ	NCT02062931	Неизвестно	Египет
	Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга	«Яичниковая трансплантация аутологичных стволовых клеток» (ASCOT)	NCT02240342	Неизвестно	Испания

Таблица 2. Механизмы действия ВВ, полученных из МСК

Статья	Механизм действия	Результат
Sun L. et al., 2017 [62]	Повышение экспрессии BCL2 и снижение уровня экспрессии BAX, расщепленной каспазы-3 и PARP	Экзосомы, полученные из МСК пуповины человека, защищают клетки гранулезы яичника от негативного воздействия цисплатина, подавляя апоптоз
Yang Z. et al., 2019 [63]	Влияние на сигнальный путь Hippo и путь PI3K/AKT	Микровезикулы МСК человека увеличивают количество фолликулов яичников, стимулируют ангиогенез
Zhang J. et al., 2020 [64]	Подавление экспрессии мРНК каспазы-3, увеличение соотношения Bcl-2/Bax	ВВ, полученные из МСК пуповины, защищают клетки гранулезы яичника от негативного воздействия цисплатина, подавляя апоптоз
Deng T. et al., 2021 [65]	Связь с 3'UTR генов-мишеней подавляет экспрессию определенных молекул, продукцию реактивных форм кислорода (ROS). Паракринный механизм	Трансплантация ВВ МСК может уменьшить степень повреждения яичников и улучшить их функцию с помощью антиапоптотических и противовоспалительных эффектов
Cai J.H. et al., 2022 [66]	LATS1-опосредованное фосфорилирование LOXL2 и YAP	miR-21, переносимый экзосомами, полученными из пуповины человека, способствует секреции эстрогена в клетках гранулезы яичников
Gao T. et al., 2022 [67]	Отрицательное влияние на HBP1 и активация пути Wnt/β-катенина	ВВ, полученные из пуповины человека, содержащие миR-29a, способствовали пролиферации гранулезных клеток и подавляли их апоптоз
Qu Q. et al., 2022 [68].	Влияние на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR	Экзосомы, полученные от МСК, несущие miR-126-3p, способствуют ангиогенезу и подавляют апоптоз гранулезных клеток
Li Z. et al., 2021 [69]	Hippo сигнальный путь	Экзосомы, полученные из пуповины человека, увеличивают количество фолликулов яичников
Lu Y. et al., 2023 [70]	Опосредованное влияние на процессы оксидативного стресса	miR-145-5p, переносимый внеклеточными везикулами, ослабляет оксидативный стресс и апоптоз гранулезных клеток и, таким образом, смягчает повреждение яичников и улучшает функцию яичников

нервов (NGF), рецептор фактора роста нервов (TrkA), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), секретируемые МСК [38, 53]; регуляцию Treg-клеток и продукция цитокинов [56]; восстановление уровней трансформирующего фактора роста (TGF)-β и IFN-γ в сыворотке и активность теломеразы.

Количество клинических исследований крайне ограничено.

Однако лечение стволовыми клетками сопряжено с повышенным риском развития ряда грозных осложнений; описаны случаи полиорганной недостаточности и нейродегенеративные заболевания [57]. Еще одним потенциальным риском является повышенная иммуногенность. Наибольшую озабоченность вызывает ***онкогенность*** стволовых клеток в результате их длительного культивирования, что может привести к накоплению кариотипических аномалий, изменению числа копий и потере гетерозиготности.

Поэтому все больший интерес проявляется к внеклеточным везикулам (ВВ), полученным из стволовых клеток. Исследования показали, что ВВ реализуют свои эффекты через паракринный механизм регуляции, способствуя регенерации. ВВ содержат нуклеиновые кислоты, включая ДНК, мРНК, некодирующие РНК, липиды и различные белки [58]. По сравнению со стволовыми клетками ВВ, полученные из стволовых клеток, обладают множеством преимуществ, включая низкую иммуногенность [59, 60]. Таким образом, полученные из стволовых клеток ВВ считаются более безопасным методом регенеративной медицины для лечения многих, не поддающихся лечению заболеваний, таких как ПНЯ [61].

Терапия с использованием внеклеточных везикул, полученных из мезенхимальных стромальных клеток

Наиболее частым клеточным источником для получения ВВ являются МСК костного мозга, пуповины и жировой ткани. Необходимо отметить, что все исследовательские работы касательно оценки эффективности применения ВВ, опубликованные на данный момент, проводились на лабораторных животных.

ВВ, выделенные из МСК, представляют собой круглые или овальные мембранные везикулы, которые могут агрегировать и распределяться, а их мембранная структура четко определена. Они экспрессируют специфические для ВВ четыре трансмембранных белка-маркера – CD9, CD63, CD81 и белок гена восприимчивости опухоли 101 *(TSG101)*, белок теплового шока 70 (HSP70) и связанный с мультивезикулярным биосинтезом белок ALIX [62–68].

В работе Sun et al. (2017) впервые было описано применение ВВ для лечения ПНЯ [62]. Исследования показали, что ВВ подавляют апоптоз гранулезных клеток *in vitro*, а лежащий в основе механизм может быть связан с повышением уровня BCL2 и снижением уровня Bax, расщепленной каспазы-3 и PARP [62, 65]. Кроме того, Sun et al. (2017) предполагают, что микроРНК-24, микроРНК-106a, микроРНК-19b и микроРНК-25, содержащиеся во ВВ, также оказывают ингибирующее влияние на активность проапоптических факторов [62]. Механизм положительного

эффекта ВВ включает влияние на сигнальный путь Hippo и путь PI3K/AKT [63, 69]. Согласно данным Yang Z. et al. (2019), ВВ также потенцируют усиление ангиогенеза [63]. Некоторые микроРНК, включая miR-126-3p, miR-21, miR-29a и miR-17-5P, могут играть роль на посттранскрипционном уровне [61, 66–68]. Связываясь с 3'UTR генов-мишеней, эти микроРНК подавляют экспрессию определенных молекул, подавляя продукцию реактивных форм кислорода и апоптоз, а также способствуя выживанию, пролиферации и ангиогенезу клеток (табл. 2).

Работа Li Z. et al. продемонстрировала лечебное воздействие ВВ, полученных из МСК пуповины человека [69]. ВВ, полученные из МСК, могут превращаться в поврежденные цисплатином гранулезные клетки, таким образом, играя важную роль в устойчивости к апоптозу, индуцированному цисплатином, и восстанавливая синтез и секрецию стероидных гормонов в гранулезных клетках. Это может обеспечить теоретическую и экспериментальную основу для использования ВВ, полученных из МСК, вместо МСК в качестве более безопасной и бесклеточной терапевтической стратегии для пациентов с ПНЯ, индуцированной химиотерапевтическими агентами.

Точно так же было доказано, что уровни экспрессии общего AKT, p-AKT и ангиогенных цитокинов (включая VEGF, IGF и ангиогенин) в яичниках мышей с ПНЯ заметно повышались после введения микровезикул, полученных из МСК, что позволяет предположить, что трансплантированные микровезикулы могут восстанавливать функцию яичников, индуцируя ангиогенез через сигнальный путь PI3K/AKT [63].

Заключение

Представленная информация о путях воздействия ВВ раскрывает перспективы лечения бесплодия у сложной категории пациенток. Дальнейшие исследования механизмов функционирования, точек приложения ВВ необходимы для расширения терапевтических возможностей.

Литература/References

1. *De Vos M., Devroey P., Fauser B.C.* Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010; 376(9744): 911-21. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
2. *Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S., Ebadi A., Keshavarz Z.* The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. Climacteric. 2019; 22(4): 403-11. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738.
3. *Sydsjö G., Bladh M., Rindeborn K., Hammar M., Rodriguez-Martinez H., Nedstrand E.* Being born preterm or with low weight implies a risk of infertility and premature loss of ovarian function; a national register study. Ups. J. Med. Sci. 2020; 125(3): 235-9. https:/dx.doi.org/10.1080/03009734.2020.1770380.
4. *Akande R.O., Ibrahim Y.* Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin. Obstet. Gynecol. 2020;63(4):687-705. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000575.
5. *Wang H., Chen H., Qin Y., Shi Z., Zhao X., Xu J.* et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. Reprod. Biomed. Online. 2015; 30(4): 401-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.12.013.
6. *Oftedal B.E., Wolff A.S.B.* New era of therapy for endocrine autoimmune disorders. Scand. J. Immunol. 2020; 92(5): e12961. https://dx.doi.org/10.1111/sji.12961.
7. *Beitl K., Rosta K., Poetsch N., Seifried M., Mayrhofer D., Soliman B.* et al. Autoimmunological serum parameters and bone mass density in premature ovarian insufficiency: a retrospective cohort study. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 303(4): 1109-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05860-4.
8. *Bahrehbar K., Rezazadeh Valojerdi M., Esdiari F., Fathi R., Hassani S.N., Baharvand H.* Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells improved premature ovarian failure. World J. Stem. Cells. 2020; 12(8): 857-78. https://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v12.i8.857.
9. *Silvestris E., Cafforio P., D'Oronzo S., Felici C., Silvestris F., Loverro G.* In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. Hum. Reprod. 2018; 33(3): 464-73. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex377.
10. *Stimpfel M., Skutella T., Cvjeticanin B., Meznaric M., Dove P., Novakovic S.* et al. Isolation, characterization and differentiation of cells expressing pluripotent/multipotent markers from adult human ovaries. Cell Tissue Res. 2013; 354(2): 593-607. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-013-1677-8.
11. *Johnson J., Bagley J., Skaznik-Wikiel M., Lee H.J., Adams G.B., Niikura Y.* et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. Cell. 2005; 122(2): 303-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.031.
12. *Esmaeilian Y., Atalay A., Erdemli E.* Putative germline and pluripotent stem cells in adult mouse ovary and their in vitro differentiation potential into oocyte-like and somatic cells. Zygote. 2017;25(3):358-75. https://dx.doi.org/10.1017/S0967199417000235.
13. *Zhang H., Liu L., Li X., Busayavalasa K., Shen Y., Hovatta O.* et al. Life-long in vivo cell-lineage tracing shows that no oogenesis originates from putative germline stem cells in adult mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(50): 17983-8. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1421047111.
14. *Begum S., Papaioannou V.E., Gosden R.G.* The oocyte population is not renewed in transplanted or irradiated adult ovaries. Hum. Reprod. 2008; 23(10): 2326-30. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den249.
15. *Liu Y., Wu C., Lyu Q., Yang D., Albertini D.F., Keefe D.L.* et al. Germline stem cells and neo-oogenesis in the adult human ovary. Dev. Biol. 2007; 306(1): 112-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.03.006.
16. *Seok J., Park H., Choi J.H., Lim J.Y., Kim K.G., Kim G.J.* Placenta-derived mesenchymal stem cells restore the ovary function in an ovariectomized rat model via an antioxidant effect. Antioxidants (Basel). 2020; 9(7): 591. https:/dx.doi.org/10.3390/antiox9070591.
17. *Matsuzaki S., Pankhurst M.W.* Hyperactivation of dormant primordial follicles in ovarian endometrioma patients. Reproduction. 2020; 160(6): R145-R153. https://dx.doi.org/10.1530/REP-20-0265.
18. *Zhao F., Lan Y., Chen T., Xin Z., Liang Y., Li Y.* et al. Live birth rate comparison of three controlled ovarian stimulation protocols for in vitro fertilization-embryo transfer in patients with diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy: a retrospective study. J. Ovarian Res. 2020; 13(1): 23. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-020-00622-x.
19. *Hanson B.M., Tao X., Zhan Y., Jenkins T.G., Morin S.J., Scott R.T., Seli E.U.* Young women with poor ovarian response exhibit epigenetic age acceleration based on evaluation of white blood cells using a DNA methylation-derived age prediction model. Hum. Reprod. 2020; 35(11): 2579-88. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa206.
20. *Nippita T.A., Baber R.J.* Premature ovarian failure: a review. Climacteric. 2007;10(1):11-22. https://dx.doi.org/10.1080/13697130601135672.
21. *Gersak K., Meden-Vrtovec H., Peterlin B.* Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure in Slovenia. Hum. Reprod. 2003; 18(8): 1637-40. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg327.
22. *Conway G.S.* Premature ovarian failure. Br. Med. Bull. 2000; 56(3): 643-9. https://dx.doi.org/10.1258/0007142001903445.
23. *Laissue P., Christin-Maitre S., Touraine P., Kuttenn F., Ritvos O., Aittomaki K.* et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients

with premature ovarian failure. Eur. J. Endocrinol. 2006; 154(5): 739-44. https://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02135.

24. *Crisponi L., Deiana M., Loi A., Chiappe F., Uda M., Amati P.* et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat. Genet. 2001; 27(2): 159-66. https://dx.doi.org/10.1038/84781.
25. *Aittomäki K., Lucena J.L., Pakarinen P., Sistonen P., Tapanainen J., Gromoll J.* et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell. 1995; 82(6): 959-68. https://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(95)90275-9.
26. *He W.B., Banerjee S., Meng L.L., Du J., Gong F., Huang H.* et al. Whole-exome sequencing identifies a homozygous donor splice-site mutation in STAG3 that causes primary ovarian insufficiency. Clin. Genet. 2018; 93(2): 340-4. https://dx.doi.org/10.1111/cge.13034.
27. *Zhang Y.X., Li H.Y., He W.B., Tu C., Du J., Li W.* et al. XRCC2 mutation causes premature ovarian insufficiency as well as non-obstructive azoospermia in humans. Clin. Genet. 2019; 95(3): 442-3. https://dx.doi.org/10.1111/cge.13475.
28. *Zhang Y.X., He W.B., Xiao W.J., Meng L.L., Tan C., Du J.* et al. Novel loss-of-function mutation in MCM8 causes premature ovarian insufficiency. Mol. Genet. Genomic Med. 2020; 8(4): e1165. https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1165.
29. *Bouilly J., Beau I., Barraud S., Bernard V., Azibi K., Fagart J.* et al. Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic architecture of primary ovarian insufficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101(12): 4541-50. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2152.
30. *Jaillard S., Bell K., Akloul L., Walton K., McElreavy K., Stocker W.A.* et al. New insights into the genetic basis of premature ovarian insufficiency: novel causative variants and candidate genes revealed by genomic sequencing. Maturitas. 2020; 141: 9-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.004.
31. *Heddar A., Ogur C., Da Costa S., Braham I., Billaud-Rist L., Findikli N.* et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. EBioMedicine. 2022; 84: 104246. https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104246.
32. *Ellwanger K., Becker E., Kienes I., Sowa A., Postma Y., Cardona Gloria Y.* et al. The NLR family pyrin domain-containing 11 protein contributes to the regulation of inflammatory signaling. J. Biol. Chem. 2018; 293(8): 2701-10. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA117.000152.
33. *Hustedt N., Saito Y., Zimmermann M., Álvarez-Quilón A., Setiaputra D., Adam S.* et al. Control of homologous recombination by the HROB-MCM8-MCM9 pathway. Genes Dev. 2019; 33(19-20): 1397-415. https://dx.doi.org/10.1101/gad.329508.119.
34. *Zhang Y., Xu X., Hu M., Wang X., Cheng H., Zhou R.* SPATA33 is an autophagy mediator for cargo selectivity in germline mitophagy. Cell Death Differ. 2021; 28(3): 1076-90. https://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-00638-2.
35. *Kato Y., Iwamori T., Ninomiya Y., Kohda T., Miyashita J., Sato M., Saga Y.* ELAVL2-directed RNA regulatory network drives the formation of quiescent primordial follicles. EMBO Rep. 2019; 20(12): e48251. https://dx.doi.org/10.15252/embr.201948251.
36. *Wang X., Zhang X., Dang Y., Li D., Lu G., Chan W.Y.* et al. Long noncoding RNA HCP5 participates in premature ovarian insufficiency by transcriptionally regulating MSH5 and DNA damage repair via YB1. Nucleic Acids Res. 2020; 48(8): 4480-91. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa127.
37. *Lu X., Cui J., Cui L., Luo Q., Cao Q., Yuan W., Zhang H.* The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. Stem Cell Res. Ther. 2019;10(1): 214. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1313-y.
38. *Zheng Q., Fu X., Jiang J., Zhang N., Zou L., Wang W.* et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation prevents chemotherapy-induced ovarian failure via the NGF/TrkA pathway in rats. Biomed. Res. Int. 2019; 2019: 6539294. https://dx.doi.org/10.1155/2019/6539294.
39. *Jankowska K.* Premature ovarian failure. Menopauzalny. 2017; 16(2): 51-6. https://dx.doi.org/10.5114/pm.2017.68592.
40. *Ding L., Yan G., Wang B., Xu L., Gu Y., Ru T.* et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. Sci. China Life Sci. 2018; 61(12): 1554-65. https://dx.doi.org/10.1007/s11427-017-9272-2.
41. *Yin N., Wu C., Qiu J., Zhang Y., Bo L., Xu Y.* et al. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of CD8+CD28- T cells. Stem Cell Res. Ther. 2020; 11(1): 49. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1537-x.
42. *Zhang H., Luo Q., Lu X., Yin N., Zhou D., Zhang L.* et al. Effects of hPMSCs on granulosa cell apoptosis and AMH expression and their role in the restoration of ovary function in premature ovarian failure mice. Stem Cell Res. Ther. 2018; 9(1): 20. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0745-5.
43. *Zhao Y., Ma J., Yi P., Wu J., Zhao F., Tu W.* et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian metabolome and rescue premature ovarian insufficiency in mice. Stem Cell Res. Ther. 2020; 11(11): 466. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-020-01972-5.
44. *Feng X., Ling L., Zhang W., Liu X., Wang Y., Luo Y., Xiong Z.* Effects of human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation in situ on primary ovarian insufficiency in SD rats. Reprod. Sci. 2020; 27(7): 1502-12. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00147-0.
45. *Herraiz S., Buigues A., Díaz-García C., Romeu M., Martínez S., Gómez-Seguí I.* et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. Fertil. Steril. 2018; 109(5): 908-18.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.004.
46. *Yoon S.Y., Yoon J.A., Park M., Shin E.Y., Jung S., Lee J.E.* et al. Recovery of ovarian function by human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells in cisplatin-induced premature ovarian failure in mice. Stem Cell Res. Ther. 2020; 11(1): 255. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-020-01769-6.
47. *Lu X., Bao H., Cui L., Zhu W., Zhang L., Xu Z.* et al. hUMSC transplantation restores ovarian function in POI rats by inhibiting autophagy of theca-interstitial cells via the AMPK/mTOR signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1): 268. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-020-01784-7.
48. *Cui L., Bao H., Liu Z., Man X., Liu H., Hou Y.* et al. hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells via TGF-beta(1)/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in POI rats. Stem Cell Res. Ther. 11(1): 386. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-020-01904-3.
49. *Liu J., Zhang H., Zhang Y., Li N., Wen Y., Cao F.* et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. Mol. Cells. 2014; 37(8): 865-72. https://dx.doi.org/10.14348/molcells.2014.0145.
50. *Besikcioglu H.E., Sarıbas G.S., Ozogul C., Tiryaki M., Kilic S., Pınarlı F.A.* et al. Determination of the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells and ovarian stromal stem cells on follicular maturation in cyclophosphamide induced ovarian failure in rats. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2019; 58: 53-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.010.
51. *Shen J., Cao D., Sun J.L.* Ability of human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair chemotherapy-induced premature ovarian failure. World J. Stem Cells. 2019; 12: 277-87. https://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v12.i4.277.
52. *Noory P., Navid S., Zanganeh B.M., Talebi A., Borhani-Haghighi M., Gholami K.* et al. Human menstrual blood stem cell-derived granulosa cells participate in ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure in vivo. Cell. Reprogram. 2019; 21(5): 249-59. https://dx.doi.org/10.1089/cell.2019.002.
53. *Ding C., Zou Q., Wang F., Wu H., Chen R., Lv J.* et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve ovarian function in natural aging through secreting hepatocyte growth factor and epidermal growth factor. Stem Cell Res. Ther. 2018; 9(1): 55. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-018-0781-9.
54. *Liu R., Zhang X., Fan Z., Wang Y., Yao G., Wan X.* et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover

ovarian function in premature ovarian failure mice. Stem Cell Res. Ther. 2019; 10(1): 299. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1315-9.

32. *Ghadami M., El-Demerdash E., Zhang D., Salama S.A., Binhazim A.A., Archibong A.E.* et al. Bone marrow transplantation restores follicular maturation and steroid hormones production in a mouse model for primary ovarian failure. PLoS One. 2012; 7: e32462. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032462.

33. *Du X., Zhao W., Luo Q., Yuan W., Luan X., Zhang H.* Restoring ovarian function with human placenta-derived mesenchymal stem cells in autoimmune-induced premature ovarian failure mice mediated by treg cells and associated cytokines. Reprod Sci 2018; 25(7):1073-82. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117732156.

34. *Poulet J.* The limited application of stem cells in medicine: a review. Stem Cell Res Ther. 2018; 9(1): 1. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0735-7.

35. *Kosaka N., Yoshioka Y., Fujita Y., Ochiya T.* Versatile roles of exosomes in cancer. J. Biochem. 2016; 160(6): 353-8. https://dx.doi.org/10.1093/jb/mvw067.

36. *Kalluri R., Yousefi H., Aref A.R., Ahadi A.M., Molaei F., Alahari S.K.* Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. Mol. Cancer, 2019; 18(1): 75. https://dx.doi.org/10.1186/s12943-019-0991-5.

37. *Watanabe Y., Tsuchiya A., Terai S.* The development of mesenchymal stem cell therapy in the present, and the perspective of cell-free therapy in the future. Clin. Mol. Hepatol. 2021; 27(1): 70-80. https://dx.doi.org/10.3350/cmh.2020.0194.

38. *Shafei M.D., Saire C.N., Mossell J., Suo Z.* Extracellular vesicles: Emerging frontiers in wound healing. Med. Res. Rev. 2022; 42(6): 2102-25. https://dx.doi.org/10.1002/MED.21918.

39. *Ding C., Zhu L., Shen H., Lu J., Zou Q., Huang C., Li H., Huang B.* Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7. Stem Cells. 2020; 38(9): 1137-8. https://dx.doi.org/10.1002/stem.3204.

40. *Sun L., Li D., Song K., Wei J., Yao S., Li Z.* et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro. Sci Rep. 2017; 7(1): 2552. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02786-x.

41. *Yang Z., Du X., Wang C., Zhang J., Liu C., Li Y., Jiang H.* Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles on premature ovarian insufficiency in mice. Stem Cell Res Ther. 2019; 10(1): 250. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1327-5.

64. *Zhang J., Yin H., Jiang H., Du X., Yang Z.* The protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on cisplatin-damaged granulosa cells. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2020; 59(4): 527-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2020.05.010.

65. *Deng Z., Wang J., Xiao Y., Li F., Niu L., Liu X.* et al. Ultrasound-mediated augmented exosome release from astrocytes alleviates amyloid-β-induced neurotoxicity. Theranostics. 2021; 11(9): 4351-62. https://dx.doi.org/10.7150/thno.52436.

66. *Cai J.H., Sun Y.T., Bao S.* HucMSCs-exosomes containing miR-21 promoted estrogen production in ovarian granulosa cells via LATS1-mediated phosphorylation of LOXL2 and YAP. Gen. Comp. Endocrinol. 2022; 321-322: 114015. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2022.114015.

67. *Gao T., Cao Y., Hu M., Du Y.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles carrying MicroRNA-29a improves ovarian function of mice with primary ovarian insufficiency by targeting HMG-Box transcription factor/Wnt/β-Catenin signaling. Dis Markers. 2022; 2022; 5045873. https://dx.doi.org/10.1155/2022/5045873.

68. *Qu Q., Liu L., Cui Y., Liu H., Yi J., Bing W.* et al. miR-126-3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure. Stem Cell Res. Ther. 2022; 13(1): 352. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-03056-y.

69. *Li Z., Zhang M., Zheng J., Tian Y., Zhang H., Tan Y.* et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes improve ovarian function and proliferation of premature ovarian insufficiency by regulating the hippo signaling pathway. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 711902. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.711902.

70. *Lu Y., Wei Y., Shen X., Tong Y., Lu J., Zhang Y.* et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles improve ovarian function in rats with primary ovarian insufficiency by carrying miR-145-5p. J. Reprod. Immunol. 2023; 158: 103971. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2023.103971.

Поступила 16.10.2023
Принята в печать 09.01.2024
Received 16.10.2023
Accepted 09.01.2024

Сведения об авторах:

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

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

Сачёнов Денис Николаевич, д.б.н., руководитель лаборатории клеточных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, silachevdn@genebee.msu.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

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

Матвеева Полина Владимировна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(985)974-74-51, polina.matveeva00@gmail.ru, 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:

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

Albina I. Karimova, postgraduate student in obstetrics and gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(917)762-82-11, albina.karimovai@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Denis N. Silachev, Dr. Bio. Sci., Head of the Laboratory of Cell Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, silachevdn@genebee.msu.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

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

Polina V. Matveeva, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(985)974-74-51, polina.matveeva00@gmail.ru, 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.

©Коллектив авторов, 2024

М.С. ПОНОМАРЕНКО, Е.А. РЕШЕТНИКОВ, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Миома матки представляет собой наиболее распространенную доброкачественную опухоль у женщин. Однако, несмотря на высокую частоту встречаемости миомы матки среди женщин репродуктивного возраста, ее негативное влияние на качество жизни женщины, а также затраты здравоохранения на лечение пациенток с опухолью матки, на сегодняшний день нет единого представления об этиопатогенезе данного заболевания. В статье рассмотрены современные данные о причинах и механизмах развития миомы матки.

Миома матки имеет сложную, многофакторную природу. Важную роль в формировании и росте миоматозных узлов играют генетические, эпигенетические факторы, нарушения регуляции ключевых сигнальных путей, участвующих в клеточной пролиферации, апоптозе, разрастании внеклеточного матрикса, а также реакции на стероидные гормоны.

***Заключение:** Современные представления об этиопатогенезе миомы матки свидетельствуют о том, что данное заболевание имеет сложную, многофакторную природу, в развитии задействованы генетические и эпигенетические механизмы, реакции на стероидные гормоны, нарушения регуляции ключевых сигнальных путей и др. Однако, несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологии миомы матки, на сегодняшний день остается больше вопросов, чем ответов.*

***Ключевые слова:** миома матки, этиология, патогенез.*

Вклад авторов: Пономаренко М.С. – поиск и анализ литературы, обобщение данных, написание текста рукописи; Пономаренко И.В. – редактирование текста рукописи; Решетников Е.А. – разработка концепции и плана статьи; Чурносов М.И. – рецензирование, финальное редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Этиопатогенетические механизмы развития миомы матки. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 34-41
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241

©A group of authors, 2024

M.S. PONOMARENKO, E.A. RESHETNIKOV, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF UTERINE FIBROIDS DEVELOPMENT

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Uterine fibroids are the most common benign tumors in women. However, despite the high incidence of uterine fibroids among reproductive-aged women, its negative impact on a woman's quality of life, and health care costs for the treatment of patients with uterine tumors, there is currently no unified understanding of the etiopathogenesis of this disease. The modern data on the causes and mechanisms of uterine fibroids development are considered in the article. Uterine fibroids have a complex, multifactorial nature. Genetic, epigenetic factors, dysregulation of key signaling pathways involved in cell proliferation, apoptosis, extracellular matrix proliferation, as well as reactions to steroid hormones play an important role in the development and growth of myoma nodes.

***Conclusion:** Modern views on the etiopathogenesis of uterine fibroids indicate that this disease has a complex, multifactorial nature. The development of this disease involves genetic and epigenetic mechanisms, reactions to steroid hormones, dysregulation of key signaling pathways, etc. However, in spite of significant progress in understanding of uterine fibroids pathophysiology, today there are still more questions than answers.*

***Keywords:** uterine fibroids, etiology, pathogenesis.*

Authors' contributions: Ponomarenko M.S. – search and analysis of literature, summarizing the data, writing the text of the article; Ponomarenko I.V. – editing the text of the article; Reshetnikov E.A. – development of the concept and outline of the article; Churnosov M.I. – reviewing, final editing of the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Etiopathogenetic mechanisms of uterine fibroids development. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 34-41 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241

Миома матки является наиболее распространенной опухолью малого таза, поражающей около 70% женщин во всем мире [1]. Заболевание клинически проявляется только у 30% женщин репродуктивного возраста [2]. Опухоль проявляется выраженными менструальными кровотечениями, часто приводящими к тяжелой железодефицитной анемии, болями в области таза, нарушениями репродуктивной функции, включая бесплодие и осложнения беременности [1, 3]. Миома матки является основной причиной гистерэктомий, на долю которых приходится по меньшей мере одна треть от всех гистерэктомий [4].

Высокая распространенность миомы матки оказывает выраженное экономическое влияние на здравоохранение во всем мире. По данным литературы, затраты, связанные с лечением миомы матки, составляют ежегодно в США до 34,4 млрд долларов, в Германии – 348 млн долларов, во Франции – 120 млн долларов и 86 млн долларов в Англии [5]. Следует отметить, что расходы на лечение женщин, имеющих миому матки, превышают затраты на лечение женщин с такими распространенными опухолями, как рак молочной железы и рак яичников [5]. Дополнительно к прямым расходам здравоохранения, косвенные затраты вследствие временной нетрудоспособности и инвалидности женщин с миомой матки оцениваются в мире в 1,6–17,2 млрд долларов ежегодно [6].

На сегодняшний день этиологические факторы и патогенетические механизмы развития миомы матки (рисунок) в значительной степени остаются загадкой. Согласно данным литературы, генетические, эпигенетические факторы, нарушения регуляции ключевых сигнальных путей, участвующих в клеточной пролиферации, апоптозе, разрастании внеклеточного матрикса, а также реакции на стероидные гормоны, играют важную роль в формировании и росте миоматозных узлов [1–3, 7–9].

Модель этиопатогенеза миомы матки включает генетическую трансформацию единственной стволовой клетки миометрия в клетку, инициирующую опухоль, которая под влиянием эндокринных, аутокринных, паракринных факторов роста и сигнализации гормональных рецепторов «включается» в процесс клонального роста опухоли [10].

Миома матки характеризуется разнообразными хромосомными аномалиями, которые регистрируются у 40% женщин с данным заболеванием, и высокой гетерогенностью соматических мутаций [3, 7, 8]. К основным цитогенетическим изменениям в миоматозных узлах можно отнести трисомию по 12 хромосоме, транслокацию (t12; t14) (12q14–q15; 12q23–q24), делеции в 7 хромосоме (7q22–q32), локусах 3q и 1p, а также хромосомные перестройки в локусах 6p21, 10q22 и 13q21–q22 и хромотрипсис [3, 11].

Важное значение в этиопатогенезе заболевания имеют мутации ряда генов [12]. Наиболее частыми соматическими мутациями при миоме матки являются мутации в генах *MED12, HMGA2* и *FH* [12]. В результате секвенирования 2 экзона гена *MED12* показано, что до 90% мином матки содержат специфические мутации в субъединице 12 медиаторного комплекса [1]. Важно отметить, что этот показатель значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности пациенток [13]. В метаанализе, выполненном He C. et. al. (2022), установлено, что мутации в *MED12* чаще наблюдались у афроамериканских женщин (74,5%) по сравнению с европеоидными (65,8%) и азиатскими (53,2%) пациентками с миомой матки [13]. Также в литературе имеются исследования, посвященные анализу корреляций мутаций в *MED12* с размерами миоматозных узлов и их количеством. Выявлено, что мутации в *MED12* чаще регистрируются при множественных миоматозных узлах с небольшой митотической активностью, субсерозной локализации и с высоким содержанием внеклеточного матрикса [13–15].

MED12 представляет собой часть медиатора мультипротеинового комплекса, который является эволюционно сохраненным регулятором транскрипции, опосредуемой РНК-полимеразой II [15]. Ген

Рисунок. Основные факторы, вовлеченные в этиопатогенез миомы матки

Рисунок – собственность авторов статьи.

MED12 расположен в Х-хромосоме и находится в высококонсервативном участке генома. Мутации в *MED12* приводят к отсоединению циклина С и CDK8/19 от основного медиатора, потере активности CDK-киназы и формированию в результате этого «уникального» паттерна экспрессии ряда генов *(Axin2, cyclin D1, Myc* и *Wnt)*, вовлеченных в процессы клеточного цикла [14, 16]. Наряду с миомой матки мутации в *MED12* также связаны с другими гормонозависимыми опухолями женского организма, такими как фиброаденома и филлодные опухоли молочных желез [17], аденомиома матки [18].

Другой распространенной мутацией при миоме матки является мутация в гене *HMGA2*, которая наблюдается примерно в 10% случаев заболевания [14]. Ген *HMGA2* локализуется в 12-й хромосоме человека (q14.3) и кодирует один из представителей группы белков с высокой мобильностью. HMGA2 – хроматин-связывающий негистоновый белок, который обычно экспрессируется только в недифференцированной мезенхимальной ткани, играет важную роль в пролиферации, дифференцировке клеток и апоптозе [19, 20]. Согласно данным литературы, высокая экспрессия гена *HMGA2* регистрируется только во время эмбриогенеза и снижается до необнаруживаемых уровней в тканях взрослого организма [15, 19]. Наряду с этим имеются отдельные данные о «возобновлении» экспрессии гена *HMGA2* в дифференцированных тканях, которая вызывает мезенхимальный онкогенез. В основе этого «возобновления» экспрессии гена *HMGA2* может лежать хромосомная перестройка в области 12q15 в клетках миометрия [21]. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что сверхэкспрессия *HMGA2* способствует повышенной продукции факторов ангиогенеза как в нормальных клетках миометрия, так и в клетках опухоли [20]. Гену *HMGA2* принадлежит одна из ключевых ролей в регуляции ангиогенеза, сверхэкспрессия этого гена коррелирует с повышенной плотностью сосудистой сети, что является важным фактором в развитии опухоли [19, 20].

Итак, мутации в генах *MED12* и *HMGA2* наблюдаются примерно в 80–90% миом матки, но следует отметить, что данные мутации, как правило, являются взаимоисключающими (присутствует в опухоли только одна какая-либо из этих 2 мутаций) [10], а также характеризуются разнонаправленными эффектами по отношению к опухоли: у женщин с мутацией в гене *HMGA2* наблюдаются более крупные миоматозные узлы в отличие от женщин, имеющих мутацию в гене *MED12,* для которых характерны множественные миоматозные узлы меньшего размера [19]. Вместе с этим в исследовании, выполненном Galindo L.J. et al., показано, что в 50% опухолей одновременно наблюдались как мутации в *MED12*, так и сверхэкспрессия мРНК HMGA2, что позволило авторам предположить, что совместные изменения в обоих генах достаточно часты при миоме матки [22].

Третья по частоте встречаемости соматическая мутация при миоме матки – мутация в гене *FH*, которая составляет 1–2% случаев [1]. Данный ген, расположенный в 1-й хромосоме человека (q42.3–q43), кодирует фермент фумаратгидратазу, которая в цикле трикарбоновых кислот катализирует превращение фумарата в L-малат, участвующий в энергетическом метаболизме клетки [23]. Клетки с дефицитом фермента фумаратгидратазы теряют способность метаболизировать фумарат, и, следовательно, повышается его внутриклеточный уровень, что приводит к серии метаболических нарушений [24]. Так, в митохондриях снижается окислительное фосфорилирование, активируются аэробный гликолиз, катаболизм глютамина и основные анаболические пути белков HIF-1α и HIF-2α, которые способны индуцировать транскрипцию ключевых генов, участвующих в ангиогенезе и росте клеток [25]. Кроме того, нарушается репарация ДНК за счет изменения метилирования гистонов [23]. Еще одним онкогенным эффектом дефицита фермента фумаратгидратазы является стимулирование перехода эпителия в мезенхиму посредством подавления экспрессии микроРНК семейства miR-200 [26].

Интересным представляется тот факт, что миомы матки с мутацией FH имеют специфические гистоморфологические признаки, которые включают ядерную атипию симпластического типа, отек альвеолярного рисунка, а также заметные эозинофильные ядрышки, окруженные перинуклеолярными ореолами и эозинофильными цитоплазматическими включениями [27]. Следует отметить, что миомы матки с дефицитом фермента фумаратгидратазы не связаны с повышенным риском злокачественности [28], однако они могут характеризоваться ранним началом и множественными миоматозными узлами [29]. Важно отметить, что гетерозиготные мутации в гене *FH*, возникшие в зародышевой клеточной линии, приводят к развитию аутосомно-доминантного онкологического синдрома, известного как наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (HLRCC) [28].

Наряду с хромосомными перестройками и соматическими мутациями, развитие заболевания в значительной степени зависит от полиморфизма ряда генов-кандидатов, в том числе генов половых гормонов, их рецепторов, цитокинов, факторов роста, апоптоза и др. [3]. На сегодняшний день выполнено 19 полногеномных исследований (GWAS) ассоциаций однонуклеотидных полиморфных локусов с развитием матки [https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=uterine%20fibroids], а также большое количество ассоциативных исследований, направленных на изучение вовлеченности отдельных полиморфных маркеров, а также межгенных взаимодействий в формирование данного заболевания. В результате этих исследований имеются данные с риском развития заболевания более 20 GWAS-значимых локусов [https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=uterine%20fibroids] и свыше 100 полиморфизмов, показавших свою вовлеченность в развитие заболевания в других ассоциативных исследованиях [3, 30, 31]. При этом результаты исследований нередко неоднозначны, что обусловлено как межэтническими генетическими различиями пациенток с миомой матки, так и многофакторной природой данного заболевания и обусловленными этим различиями в характере генно-средовых взаимодей-

стей в различных исследуемых этно-территориальных группах населения, имеющих свои особенности как в генетической «конституции», так и в средовых факторах риска развития заболевания (их перечень, встречаемость и степень выраженности).

Важная роль в формировании и прогрессировании миомы матки принадлежит эпигенетическим факторам, влияющим на экспрессию генов, вовлеченных в патогенез данного заболевания [7, 8]. Основные эпигенетические механизмы включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, микро-РНК (miRNAs) и длинные некодирующие РНК (lncRNAs). Метилирование ДНК является общим механизмом программирования клеток как при нормальном росте ткани, так и при развитии опухоли посредством изменения нормального профиля экспрессии мРНК в клетках миометрия [32]. В литературе имеется информация о примерно 120 генах, уровень метилирования которых (гипо- и гиперметилирование) изменен при миоме матки [14].

Микро-РНК играют значимую роль в эпигенетическом контроле экспрессии генов в различных органах, включая матку [33–35]. Недавние исследования, посвященные изучению роли miRNAs в патофизиологии миомы матки, показали, что miRNAs действуют как опухолевые супрессоры и антиапоптотические медиаторы (семейство let-7, кластер miR-17-92, miR-372-373, miR-155-BIC, miR 15/16, miR-20, miR-21, miR-26a), а также играют роль в дифференцировке, пролиферации (семейство let-7, miR-181b, miR-21), воспалении (miR-125, miR-155) и ремоделировании внеклеточного матрикса (miR-21, miR-192, miR-206, miR-1, miR-133a) [35, 36]. Таким образом, miRNAs являются важнейшими регуляторами клеточных процессов в организме при миоме матки, таких как клеточная пролиферация, апоптоз, ремоделирование внеклеточного матрикса, ангиогенез и воспаление [34, 36].

В клетках миоматозных узлов зарегистрированы изменения в экспрессии значительного числа генов lncRNAs (*HOTTIP*, *H19*, *CAR10*, *APTR*, *TCONS_00000923*, *CASC15*, *UC.10*, *XIST*, *LINC00890*, *LINCRNA-ATB*, *HULC*, *MEG3*, *BX640708*, *TSIX*, *UCA1*, *ENST00000423096*, *MAMDC2AS1*) в сравнении с нормальными клетками миометрия [37]. Следует отметить, что lncRNA *H19* является регулятором экспрессии генов, связанных с пролиферацией, воспалением – *HMGA2*, *MED12* (ключевые для миомы матки), *TET3* и генов, ремоделирующих внеклеточный матрикс [38]. lncRNA генов *APTR* и *XIST* участвуют в гормонозависимой пролиферации клеток миомы матки, активации сигнального пути WNT и экспрессии генов *COL1A1*, *COL3A1* и *FN1* [39, 40].

Половые гормоны играют ключевую роль в регуляции роста миомы матки [41]. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению роли половых гормонов, в частности эстрогенов и прогестерона, в патофизиологии данного заболевания молекулярные механизмы, с помощью которых эстрогены и прогестерон способствуют развитию миомы матки, в значительной степени неизвестны [8, 42]. Миома матки считается эстроген-зависимой опухолью, основываясь на ее связи с репродуктивным возрастом женщины – отсутствие опухоли матки до менархе и низкая частота встречаемости миоматозных узлов после менопаузы [43]. Кроме того, следует отметить, что для клеток опухоли характерна сверхэкспрессия рецепторов эстрогенов, а также фермента ароматазы, катализирующей превращение андрогенов в эстрогены по сравнению с клетками миометрия [43]. Однако следует отметить, что уровень эстрогенов в сыворотке крови у женщин с миомой и без нее не имеют статистически значимых различий [43]. Кроме того, для подтверждения важной роли стероидных гормонов яичников в патогенезе опухоли служат данные исследований, показывающих замедление роста миоматозных узлов при непрерывном лечении агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) женщин в течение 3 месяцев [41, 44]. Это обусловлено уменьшением выброса эстрогенов и прогестерона в ответ на снижение активности рецептора ГнРГ в гипофизе.

Биосинтез эстрогенов происходит в яичниках под действием лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, которые регулируются ГнРГ [45]. Эстрогены опосредуют свои биологические эффекты на клетки-мишени несколькими путями, которые можно классифицировать как геномные и негеномные. Геномные пути зависят от модуляции транскрипционной активности генов. Комплексы эстроген – эстрогеновый рецептор могут как «напрямую» связываться с регуляторными областями «генов-мишеней» и оказывать влияние на их экспрессию, так и взаимодействовать с определенным ДНК-связывающим транскрипционным фактором (специфичный белок 1, ядерный фактор kB, CCAAT/энхансер-связывающий белок β, GATA-связывающий белок 1) [1, 43]. Конечным результатом этого является активация или подавление экспрессии целевого ряда генов, кодирующих факторы роста, белки внеклеточного матрикса и другие в «чувствительных» к эстрогенам тканях [46]. Негеномные пути, как правило, реализуются через активацию различных сигнальных каскадов (Ras–Raf–MEK–MAPK, PI3K/Akt, PLC/PKC, cAMP/PKA, Wnt/β-катенин), которые, в свою очередь, косвенно могут модулировать экспрессию определенных генов [1, 43].

Обращает на себя внимание тот факт, что рост миоматозных узлов стимулируют не только «естественные» эстрогены, образующиеся в яичниках, но и эстрогены, которые формируются за счет локального превращения андрогенов внутри самих опухолей [3, 43]. Так, тестостерон и андростендион превращаются в эстрадиол в опухолевых клетках (ферменты – ароматаза и 17β-гидроксистероиддегидрогеназа), что приводит к локальной гиперэстрогении в области миомы матки [3, 43].

Эффекты эстрогенов в организме напрямую зависят от содержания их свободных форм. При этом важная роль отводится глобулину, связывающему половые гормоны (SHBG) [47]. По данным литературы, около 38% эстрогенов связывается с SHBG, 60% – с альбумином и только 2% являются свободными, и именно эти эстрогены проявляют биологическую активность в организме женщины [48].

Таким образом, SHBG регулирует концентрацию биологически активных эстрогенов в крови, влияя на их биодоступность [47, 49]. При этом следует отметить, что, несмотря на очевидную патогенетическую значимость SHBG для миомы матки, работы, посвященные изучению связи SHBG с заболеванием, отсутствуют, хотя очевидно, что SHBG, детерминируя в значительной степени уровень свободных эстрогенов, будет таким образом и существенно влиять на фенотипические эффекты эстрогенов в организме и, в том числе, при формировании миомы матки. В литературе указывается, что одним из значимых факторов развития заболевания у женщин, имеющих ожирение, является сниженная продукция SHBG, что приводит к повышению уровня несвязанных циркулирующих эстрогенов, являющихся фактором риска для миомы матки [50].

По данным литературы, эстрогены в клетках опухоли вызывают увеличение экспрессии рецепторов прогестерона, что делает миому матки более «чувствительной» к сигналам данного гормона [8]. На животных моделях показано, что уровень экспрессии рецепторов прогестерона в миоматозных узлах выше по сравнению с рецепторами эстрогенов [51]. В исследовании, выполненном Khan K.N. et al. выявлено, что у женщин с миомой матки, не получавших терапию агонистами ГнРГ, содержание рецепторов прогестерона было значительно выше, чем рецепторов эстрогенов [44]. Однако в литературе есть и противоположные данные, демонстрирующие преобладание эстрогеновых рецепторов в опухоли [43]. Обращает на себя внимание, что митотическая активность в миоматозных клетках выше во время секреторной фазы менструального цикла (когда доминирует прогестерон), чем во время пролиферативной фазы (когда доминируют эстрогены) [52]. Таким образом, прогестерону отводится важная роль в патофизиологии миомы матки [8]. Данный гормон стимулирует пролиферацию, способствуя аномальному разрастанию внеклеточного матрикса, и, таким образом, индуцирует рост опухоли [8]. Следует отметить, что регуляция роста миомы матки, опосредованная прогестероном, происходит не только за счет повышенной пролиферации, но и за счет снижения апоптоза через индукцию экспрессии белка В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2) [2]. Свои биологические эффекты прогестерон реализует двумя путями, которые можно классифицировать как геномные и негеномные. Геномный механизм заключается в том, что комплекс прогестерона и рецептора прогестерона самостоятельно или через факторы транскрипции взаимодействует с ДНК и регулирует экспрессию генов-мишеней, в частности ядерного антигена пролиферирующих клеток (*PCNA*), эпидермального фактора роста *(EGF)*, трансформирующего фактора роста бета *(TGF-β)*, антиапоптотического белка *(Bcl-2)* [42]. Согласно негеномному пути, комплекс прогестерона и рецептора прогестерона активирует множество быстрых сигнальных путей в клетках, вовлеченных в патофизиологию миомы матки [42].

Значимую роль в патогенезе миомы матки играют гормоны передней (лютеинизирующий гормон) и задней (пролактин) долей гипофиза [4, 53]. Согласно результатам исследования, выполненного Baird D.D. et al., у женщин с более высоким уровнем лютеинизирующего гормона вероятность развития миомы матки была значительно выше [54]. Литературные данные свидетельствуют о том, что пролактин – гормон, ответственный за лактацию, присутствует и функционирует в миоматозных клетках [55]. Пролактин активирует передачу сигналов STAT5 и MAPK в клеточных линиях миометрия крысы и человека и, таким образом, участвует в регуляции развития/роста опухоли матки. Кроме того, данный гормон стимулирует экспрессию маркеров миофибробластов в клетках миометрия крысы [55].

Негормональными регуляторами развития миомы матки являются факторы роста и провоспалительные цитокины, которые «отвечают» за многочисленные аспекты клеточного цикла, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку [56, 57]. Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) считается одним из наиболее значимых факторов роста и имеет ключевое значение в патогенезе ряда заболеваний, ассоциированных с фиброзом, в том числе и миомы матки [58]. Его концентрация в опухоли матки в 3–5 раз выше, чем в нормальном миометрии [58]. По данным литературы, аномальное разрастание внеклеточного матрикса при миоме матки связано с активацией сигнальных путей TGF-β [59]. В нормальных гладкомышечных клетках TGF-β действует как мощный опухолевый супрессор посредством ингибирования роста и стимуляции апоптоза. А в клетках опухоли матки, для которых характерна избыточная экспрессия TGF-β, он является индуктором роста миоматозного узла [60].

Цитокины играют важную роль во многих биологических процессах организма, включая онкогенез. Цитокины стимулируют пролиферацию клеток опухоли, регулируют ангиогенез и апоптоз, участвуют в формировании внеклеточного матрикса [61, 62]. Установлено, что ключевые провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкин (IL)-1β, интерферон (INF)-γ и NF-ϰB сверхэкспрессируются в клетках миомы матки по сравнению с нормальными клетками миометрия [63]. Кроме того, в литературе есть данные о том, что уровень TNF-α в сыворотке крови у женщин с клиническими симптомами миомы матки достоверно выше, чем в группе здоровых женщин [64]. Следует отметить, что TNFα является мощным стимулятором активности фермента ароматазы и за счет этого способствует локальной гиперэстрогении [64].

Интересные данные представлены в работе K V.K. et al., где указывается, что микробиота кишечника играет значимую роль в патогенезе миомы матки [65]. Предполагается, что дисбактериоз кишечника, характеризующийся изменением его микробиома, запускает следующие пути, важные для патофизиологии миомы матки: 1) нарушается функционирование микробиом-зависимого «эстроболома» (группа бактерий, включающая *Eubacterium lentum, Bacteroides sp., Bifidobacterium sp., Streptococcus sp.* и др., которые могут метаболизировать эстрогены), что приводит к гиперэстрогении, являю-

щейся известным фактором риска развития миомы матки; 2) изменяются уровни кишечных метаболитов (короткоцепочечные жирные кислоты), что вызывает различные иммунные нарушения и, тем самым, индуцирует воспаление (потенцирует развитие гиперэстрогении) [65].

Заключение

Таким образом, современные представления об этиопатогенезе миомы матки свидетельствуют о том, что данное заболевание имеет сложную, многофакторную природу, в развитии которого задействованы генетические и эпигенетические механизмы, реакция на стероидные гормоны, нарушения регуляции ключевых сигнальных путей и др. Однако, несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологии миомы матки, на сегодняшний день остается больше вопросов, чем ответов.

Литература/References

1. *Sang Q., Ciebiera M., Bariani M.V., Ali M., Elkafas H., Boyer T.G., Al-Hendy A.* Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. Endocr. Rev. 2022;43(4):678-719. https://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab039.
2. *Ali M., Ciebiera M., Vafaei S., Alkhrait S., Chen H.-Yu., Chiang Yi-F.* et al. Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis; molecular mechanisms and potential therapeutics. Cells. 2023;12(8):1117. https://dx.doi.org/10.3390/cells12081117.
3. *Koltsova A.S., Efimova O.A., Pendina A.A.* A view on uterine leiomyoma genesis through the prism of genetic, epigenetic and cellular heterogeneity. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(6):5752. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24065752.
4. *Stewart E.A., Nowak R.A.* Uterine fibroids: hiding in plain sight. Physiology (Bethesda). 2022;37(1):16-27. https://dx.doi.org/10.1152/physiol.00013.2021.
5. *Lou Z., Huang Y., Li S., Luo Z., Li C., Chu K.* et al. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990-2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. BMC Public Health. 2023;23(1):916. https://dx.doi.10.1186/s12889-023-15765-x.
6. *Stek V., Banks E., Bonine N.G., Harrington A., Stafkey-Mailey D., Yue B.* et al. Healthcare resource utilization and costs among women diagnosed with uterine fibroids compared to women without uterine fibroids. Curr. Med. Res. Opin. 2019;35(11):1925-35. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1642186.
7. *Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I.* Pathogenomics of uterine fibroids development. Int. J. Mol. Sci. 2019;20(24):6151. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20246151.
8. *Machado-Lopez A., Simón C., Mas A.* Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(16):8483. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22168483.
9. *Пономаренко И.В., Чурносов М.И.* Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;8:27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018;(8):27-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32.
10. *Salas A., Beltrán-Flores S., Évora C., Reyes R., Montes de Oca F., Delgado A., Almeida T.A.* Stem cell growth and differentiation in organ culture: new insights for uterine fibroid treatment. Biomedicines. 2022;10(7):1542. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071542.
11. *Sefah N., Ndebele S., Prince L., Korasare E., Agbleke M., Nkansah A.* et al. Uterine fibroids - causes, impact, treatment, and lens to the African perspective. Front. Pharmacol. 2023;13:1045783. https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1045783.
12. *Buyukcelebi K., Chen X., Abdula F., Duval A., Ozturk H., Seker-Polat F.* et al. Engineered MED12 mutations drive uterine fibroid-like transcriptional and metabolic programs by altering the 3D genome compartmentalization. Res. Sq. [Preprint]. 2023;rs.3.rs-2537075. https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-2537075/v1.
13. *He Ch., Nelson W., Li H., Xu Y.-D., Dai X.-J., Wang Y.-X.* et al. Frequency of MED12 mutation in relation to tumor and patient's clinical characteristics: a meta-analysis. Reprod. Sci. 2022;9(2):357-65. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00473-x.
14. *Äyrävāinen A., Pasanen A., Ahvenainen T., Heikkinen T., Pakarinen P., Härkki P., Vahteristo P.* Systematic molecular and clinical analysis of uterine leiomyomas from fertile-aged women undergoing myomectomy. Hum. Reprod. 2020;35(10):2237-44. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa187.
15. *Maekawa R., Sato S., Tamehisa T., Sakai T., Kajimura T., Sueoka K., Sugino N.* Different DNA methylome, transcriptome and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations. Sci. Rep. 2022;12(1):8912. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-12899-7.
16. *Kirschen G.W., AlAshqar A., Miyashita-Ishiwata M., Reschke L., El Sabeh M., Borahay M.A.* Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. Reproduction. 2021;162(2):R1-R18. https://dx.doi.org/10.1530/REP-21-0087.
17. *Chang H.Y., Koh V.C.Y., Md Nasir N.D., Ng C.C.Y., Guan P., Thike A.A.* et al. MED12, TERT and RARA in fibroepithelial tumours of the breast. J. Clin. Pathol. 2020;73(1):51-6. https://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206208.
18. *Heikkinen T., Äyrävāinen A., Hänninen J., Ahvenainen T., Bützow R., Pasanen A., Vahteristo P.* MED12 mutations and fumarate hydratase inactivation in uterine adenomyomas. Hum. Reprod. Open. 2018;4:hoy020. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoy020
19. *Ferrero H.* HMGA2 involvement in uterine leiomyomas development through angiogenesis activation. Fertil. Steril. 2020;114(5):974-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.044
20. *Li Y., Qiang W., Griffin B.B., Gao T., Chakravarti D., Bulun S.* et al. HMGA2-mediated tumorigenesis through angiogenesis in leiomyoma. Fertil. Steril. 2020;114(5):1085-96. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.036
21. *Unachukwu U., Chada K., D'Armiento J.* High Mobility Group AT-Hook 2 (HMGA2) oncogenicity in mesenchymal and epithelial neoplasia. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:3151. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093151.
22. *Galindo L.J., Hernández-Beeftink T., Salas A., Jung Y., Reyes R., de Oca F.M.* et al. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas. Gynecol. Oncol. 2018;150(3):562-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.007.
23. *Zyla R.E., Hodgson A.J.* Gene of the month: FH. J. Clin. Pathol. 2021;74(10):615-9. https://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207830.
24. *Schmidt C., Sciacovelli M., Frezza C.* Fumarate hydratase in cancer: A multifaceted tumour suppressor. Semin. Cell Dev. Biol. 2020;98:15-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.002.
25. *Gregová M., Hojný J., Němejcová K., Bártů M., Mára M., Boudová B.* et al. Leiomyoma with bizarre nuclei: a study of 108 cases focusing on clinicopathological features, morphology, and fumarate hydratase alterations. Pathol. Oncol. Res. 2020;26(3):1527-37. https://dx.doi.org/10.1007/s12253-019-00739-5.
26. *Sciacovelli M., Gonçalves E., Johnson T.I., Zecchini V.R., da Costa A.S., Gaude E.* et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. Nature. 2016;537(7621):544-7. https://dx.doi.org/10.1038/nature19353.
27. *Punjabi L.S., Thomas A.* The Waldo of fibroids under the microscope: fumarate hydratase-deficient leiomyomata. F. S. Rep. 2022;3(2):172-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2022.03.008.
28. *Garg K., Rabban J.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated uterine smooth muscle tumors: bridging morphology

and clinical screening. Genes. Chromosomes Cancer. 2021;60:210-6. https://dx.doi.org/10.1002/gcc.22905.

29. *Zhao Z., Wang W., You Y., Zhu L., Feng F.* Novel FH mutation associated with multiple uterine leiomyomas in Chinese siblings. Mol. Genet. Genomic Med. 2020;8(1):e1068. https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1068.
30. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;10:86-91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology. 2018;(10):86-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91.
31. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Verzilina I., Sorokina I., Yermachenko A.* et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma Front. Genet. 2021;11:512940. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.512940.
32. *Liu S., Yin P., Xu J., Dotts A.J., Kujawa S.A., Coon V.J.S.* et al. Targeting DNA methylation depletes uterine leiomyoma stem cell-enriched population by stimulating their differentiation. Endocrinology. 2020;161(10):bqaa143. https://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqaa143
33. *Ali M., Esfandyari S., Al-Hendy A.* Evolving role of microRNAs in uterine fibroid pathogenesis: filling the gap! Fertil. Steril. 2020;113(6):1167-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.011
34. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyński S., Łoziński T., Walczak K., Czekierdowski A.* The role of miRNA and related pathways in pathophysiology of uterine fibroids-from bench to bedside. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(8):3016. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21083016.
35. *Peng X., Mo Y., Liu J., Liu H., Wang S.* Identification and validation of miRNA-TF-mRNA regulatory networks in uterine fibroids. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022;10:856745. https://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2022.856745.
36. *Kim M., Kang D., Kwon M.Y., Lee H.J., Kim M.J.* MicroRNAs as potential indicators of the development and progression of uterine leiomyoma. PloS One. (2022);17(5):e0268793. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0268793.
37. *Falahati Z., Mohseni-Dargah M., Mirfakhraie R.* Emerging roles of long non-coding RNAs in uterine leiomyoma pathogenesis: a review. Reprod. Sci. 2022;29:1086-101. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00571-w.
38. *Cao T., Jiang Y., Wang Z., Zhang N., Al-Hendy A., Mamillapalli R.* et al. H19 LncRNA identified as a master regulator of genes that drive uterine leiomyomas. Oncogene. 2019;38:5356-66. https://dx.doi.org/10.1038/s41388-019-0808-4.
39. *Chuang T.D., Quintanilla D., Boos D., Khorram O.* Long noncoding RNA MIAT modulates the extracellular matrix deposition in leiomyomas by sponging MiR-29 family. Endocrinology. 2021;162(11):bqab186. https://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqab186.
40. *Zhou W., Wang G., Li B., Qu J., Zhang Y.* LncRNA APTR promotes uterine leiomyoma cell proliferation by targeting ERα to activate the Wnt/β-Catenin pathway. Front. Oncol. 2021;11:536346. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.536346.
41. *Ulin M., Ali M., Chaudhry Z. T., Al-Hendy A., Yang Q.* Uterine fibroids in menopause and perimenopause. Menopause. 2020;27(2):238-42. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001438.
42. *Omar M., Laknaur A., Al-Hendy A., Yang Q.* Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids. BMC Womens Health. 2019;19(1):92. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-019-0795-1
43. *Borahay M.A., Asoglu M.R., Mas A., Adam S., Kilic G.S., Al-Hendy A.* Estrogen receptors and signaling in fibroids: role in pathobiology and therapeutic implications. Reprod. Sci. 2017;24:1235-44. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116678686.
44. *Khan K.N., Fujishita A., Koshiba A., Ogawa K., Mori T., Ogi H.* et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. PloS One. 2020;15(11):e0242246. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242246.
45. *Головченко И.О.* Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):5-21. [Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):5-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1.
46. *Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V.* Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):156-63. https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6.
47. *Xing C., Zhang J., Zhao H., He B.* Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. Int. J. Womens Health. 2022;14:91-105. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S344542.
48. *Balogh A., Karpati E., Schneider A.E., Hetey S., Szilagyi A., Juhasz K.* et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. Sci. Rep. 2019;9(1):4. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36882-3.
49. *Hammond G.L.* Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. J. Endocrinol. 2016;230(1):R13-25. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0070.
50. *Soave I., Marci R.* From obesity to uterine fibroids: an intricate network. Curr. Med. Res. Opin. 2018;34(11):1877-9. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1505606
51. *Mozzachio K., Moore A.B., Kissling G.E., Dixon D.* Immunoexpression of steroid hormone receptors and proliferation markers in uterine leiomyoma and normal myometrial tissues from the miniature pig, sus scrofa. Toxicol. Pathol. 2016;44:450-7. https://dx.doi.org/10.1177/0192623315621414
52. *Ali M., Al-Hendy A.* Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. Biol. Reprod. 2017;97(3):337-52. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iox094.
53. *Stewart E.A.* Gonadotropins and the uterus: is there a gonad-independent pathway? J. Soc. Gynecol. Investig. 2001;8(6):319-26.
54. *Baird D.D., Kesner J.S., Dunson D.B.* Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. J. Soc. Gynecol. Investig. 2006;13(2):130-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsgi.2005.12.001.
55. *DiMauro A., Seger C., Minor B., Amitrano A.M., Okeke I., Taya M.* et al. Prolactin is expressed in uterine leiomyomas and promotes signaling and fibrosis in myometrial cells. Reprod. Sci. 2022;29(9):2525-35. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00741-w.
56. *Cetin E., Al-Hendy A., Ciebiera M.* Non-hormonal mediators of uterine fibroid growth. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2020;32(5):361-70. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000650.
57. *Радзинский В.Е., Алтухова О.Б.* Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):28-37. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometryosis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):28-37. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3.
58. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Słabuszewska-Jóźwiak A., Nowicka G., Jakiel G.* Ulipristal acetate decreases transforming growth factor β3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. Fertil. Steril. 2018;109(3):501-7.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.023.
59. *Yang Q., Al-Hendy A.* Update on the role and regulatory mechanism of extracellular matrix in the pathogenesis of uterine fibroids. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(6):5778. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24065778.
60. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Męczekalski B., Nowicka G., Łukaszuk K.* et al. Role of transforming growth factor β in uterine fibroid biology. Int. J. Mol. Sci. 2017;18(11):2435. https://dx.doi.org/10.3390/ijms18112435.
61. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Wojtyła C., Błażej M., Nowicka G.* et al. TNF-α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic

uterine fibroids. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2018;32:2058738418779461. https://dx.doi.org/10.1177/2058738418779461.

62. *Демакова Н.А.* Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(2):26-39. [Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometric polyps. Research Results in Biomedicine. 2018;4(2):26-39. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4.

63. *Navarro A., Bariani M.V., Yang Q., Al-Hendy A.* Understanding the impact of uterine fibroids on human endometrium function. Front. Cell Dev. Biol. 2021;25(9):633180. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.633180.

64. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyńska M., Łukaszuk K., Męczekalski B., Kobierzycki C.* et al. The role of tumor necrosis factor α in the biology of uterine fibroids and the related symptoms. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(12):3869. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19123869.

65. *K V.K., Bhat R.G., Rao B.K., R A.P.* The gut microbiota: a novel player in the pathogenesis of uterine fibroids. Reprod. Sci. 2023;30(12):3443-55. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-023-01289-7.

Поступила 18.10.2023
Принята в печать 14.12.2023
Received 18.10.2023
Accepted 14.12.2023

Сведения об авторах:

Пономаренко Марина Сергеевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет», +7(4722)30-13-83, ponomarenkomc@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-0312-0829, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Решетников Евгений Александрович, д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, reshetnikov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5429-6666, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, ponomarenko_i@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5652-0166, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0003-254-6134, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Автор, ответственный *за переписку*: Ирина Васильевна Пономаренко, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Authors' information:

Marina S. Ponomarenko, graduate student of the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, ponomarenkomc@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-0312-0829, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Evgeny A. Reshetnikov, Dr. Bio. Sci., Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, reshetnikov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5429-6666, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Irina V. Ponomarenko, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, ponomarenko_i@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-5652-0166, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1254-6134, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Corresponding author: Irina V. Ponomarenko, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

©Коллектив авторов, 2024

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

ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ У ПАЦИЕНТОК, ПЛАНИРУЮЩИХ ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ МИОМЫ МАТКИ

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

Известно, что лейомиосаркома матки не имеет четких критериев диагностики из-за ее схожести с миомой матки. Вследствие этого клиницисты склонны приходить к неверному диагнозу и/или выстраивать неверную тактику лечения. Это может приводить к быстрому прогрессированию опухолевого роста и повышенной склонности к метастазированию. В статье приведены основные определения, классификации, статистические данные по распространенности данных заболеваний. Проведен обзор литературных данных по актуальным методам предоперационной диагностики опухолей, а также особое внимание уделено дифференциальной диагностике этих патологий. Рассмотрены общие принципы хирургического лечения патологии, а также возможные объемы проводимого оперативного вмешательства. С активным внедрением и применением в гинекологической практике эмболизации маточных артерий и внутрибрюшной морцелляции опухолей растет интерес к предоперационной дифференциальной диагностике между лейомиосаркомой и миомой матки, так как эти способы лечения являются неадекватными в случае, если в постоперационном периоде будет установлен диагноз саркомы матки.

***Заключение:** Предоперационная дифференциальная диагностика между миомой и саркомой матки в современной гинекологической практике крайне важна. Это связано не только с прогрессированием заболевания, но и с ухудшением прогноза течения заболевания для пациентки после проведенного оперативного органосохраняющего лечения.*

***Ключевые слова:** лейомиосаркома, рак тела матки, опухоль, миома матки, органосохраняющее лечение.*

Вклад авторов: Цхай В.Б., Пашов А.И. – идея и дизайн исследования; Цхай В.Б., Пашов А.И., Рачковская В.В. – сбор и обработка материала; Пашов А.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цхай В.Б., Пашов А.И., Рачковская В.В. Проблема дифференциальной диагностики лейомиосаркомы у пациенток, планирующих оперативное лечение по поводу миомы матки. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 42-49
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.207

©A group of authors, 2024

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

THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LEIOMYOSARCOMA IN PATIENTS PLANNING SURGICAL TREATMENT FOR UTERINE FIBROIDS

[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

Uterine leiomyosarcoma is known to have no clear diagnostic criteria due to its similarity to uterine fibroids. Therefore, clinicians tend to make the wrong diagnosis and/or administer the wrong treatment. This can lead to rapid progression of tumor growth and an increased tendency to metastasis. The article presents the main definitions, classifications, and statistical data on the prevalence of these diseases. A review of literature data on current methods of preoperative diagnosis of tumors was carried out, and special attention was paid to the differential diagnosis of these pathologies. The review covers the general principles of surgical treatment of pathology, as well as the possible extent of surgical intervention. Due to the active introduction and application of uterine artery embolization and intra-abdominal tumor morcellation in gynecological practice, there is a growing interest in preoperative differential diagnosis between leiomyosarcoma and uterine fibroids. These methods of treatment are inadequate if the diagnosis of uterine sarcoma is made in the postoperative period.

***Conclusion:** Preoperative differential diagnosis between uterine fibroids and sarcomas is extremely important in modern gynecological practice. It is associated not only with the progression of the disease, but also with a deterioration in the prognosis of the disease for the patient after surgical organ-preserving treatment.*

Keywords: *leiomyosarcoma, uterine body cancer, tumor, uterine fibroids, organ-preserving treatment.*

Authors' contributions: Tskhay V.B., Pashov A.I. – developing the idea and design of the study; Tskhay V.B., Pashov A.I., Rachkovskaya V.V. – collecting and processing the material; Pashov A.I. – editing the article.

Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tskhay V.B., Pashov A.I., Rachkovskaya V.V. The problem of differential diagnosis of leiomyosarcoma in patients planning surgical treatment for uterine fibroids. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 42-49 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.207

Саркомы матки (СМ) составляют около 3% всех случаев злокачественных новообразований матки [1]. По оценкам, во всем мире частота возникновения СМ составляет от 0,5 до 3,3 на 100 000 женщин в год [2]. Частота случайно выявленной в ходе оперативного лечения СМ при гистерэктомии из-за подозрения на миому матки (ММ) составляет около 0,2%. При этом риск для женщин младше 40 лет практически отсутствует [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. разделила эндометриальные стромальные опухоли матки на 4 группы: эндометриальный стромальный узел (8930/0), эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности (8931/3), эндометриальные стромальные саркомы высокой степени злокачественности (8930/3) и недифференцированные саркомы матки (8805/3). Согласно последней классификации опухолей ВОЗ (2020), эндометриальные стромальные саркомы относятся к общей категории стромальных и родственных опухолей эндометрия [4–6].

Лейомиосаркома (ЛМС) матки (8890/3) является наиболее распространенным типом злокачественных мезенхимальных опухолей матки, на долю которого приходится более 60% от всех случаев СМ, со средним возрастом начала заболевания 48 лет. ЛМС в основном представляет собой единичные крупные образования, похожие на разрезе на вареную рыбу, она расположена в основном в интрамуральном или субсерозном слое матки [5, 6].

СМ не имеют конкретных диагностических критериев из-за их сходства с ММ, вследствие чего клиницисты склонны ставить неправильный диагноз или применять неправильные методы лечения, что приводит к быстрому прогрессированию опухоли и повышенной склонности к метастазированию [6–9].

С развитием минимально инвазивных вариантов лечения ММ, таких как эмболизация маточных артерий или внутрибрюшная морцелляция, растет интерес к предоперационной дифференциальной диагностике между ЛМС и ММ, поскольку эти варианты лечения являются неадекватными для СМ и представляют риск диссеминации [7, 10–12]. Внедрение морцелляции в качестве хирургического метода лапароскопического удаления миоматозных узлов или самого тела матки сделало этот способ более проблематичным в применении, поскольку прогноз, по-видимому, ухудшается у женщин со случайно выявленной СМ во время оперативного лечения и морцеллированной маткой [13, 14]. В связи с этим предоперационная диагностика СМ продолжает оставаться предметом беспокойства многих клиницистов и хирургов, а вопросы дифференциальной диагностики ММ и СМ становятся крайне актуальными [15, 16].

По данным Wang L. et al. (2020), распространенность общих и неожиданных ЛМС по отношению к ММ в Соединенных Штатах Америки составила 0,25% (1 из 345 пациентов) и 0,07% (1 из 1429 пациентов) соответственно [17]. В другом исследовании частота неожиданных СМ составила 1/2269 среди женщин, которым были выполнены миомэктомии и гистерэктомии по поводу предполагаемой доброкачественной ММ [18].

В Нидерландах было проведено национальное когортное исследование, оценивающее все ЛМС, диагностированные в период с января 2000 г. по сентябрь 2015 г. Общая частота ЛМС составила 0,25%, или 1:400 пациенток. Частота неожиданных ЛМС составила 0,12%, или 1:865 пациенток. До операции злокачественное образование было неожиданным в 46% случаев и ожидаемым в 54%. Аномальное маточное кровотечение составляло большинство симптомов. Отмечено, что женщины в возрасте 40–50 лет с аномальным маточным кровотечением наиболее подвержены риску неожиданной ЛМС. Напротив, этот риск низок у женщин в постменопаузе [19].

В 2019 г. были представлены результаты многоцентрового популяционного исследования, проведенного в США и Италии. В общей сложности за период исследования было выполнено 4232 гистерэктомии. Всего выявили 16 СМ, из которых 11 (69%) были заподозрены до операции и 5 (31%) оказались неожиданными. Частота возникновения неожиданной ЛМС среди операций по поводу ММ составила 0,35% (1:283) у женщин в пременопаузе и 0,57% (1:174) у женщин в пери/постменопаузе. Частота возникновения неожиданной ЛМС прогрессивно возрастала с увеличением массы матки и составила 0,03% (1:2993) среди женщин с массой матки <250 г против 15,4% (2 из 13) с массой матки ⩾2000 г. Факторами риска развития СМ были период пери/постменопаузы, большая матка и возраст женщин ⩾45 лет [20].

По результатам ретроспективного общенационального когортного исследования, проведенного в Норвегии (данные из Регистра рака в Норвегии и данные Национального реестра медицинских записей), было установлено, что в 2000–2012 гг. у 212 женщин был диагностирована ЛМС. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 58,1 года (±12,5). Наиболее частым симптомом у женщин, страдающих ЛМС, было аномальное маточное кровотечение (51,9%). У 54,2% женщин на момент операции не было подозрения на ЛМС, и они получали лечение в соответствии с протоколом лечения ММ [21].

Возможности ультразвуковой диагностики в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и миомы матки

Ультразвук является основным методом диагностики опухолей матки и оценки поражений миометрия. Совпадение клинических, лабораторных, а также ультразвуковых признаков между ММ и ЛМС затрудняет дифференциальную диагностику двух этих заболеваний [22]. Результаты многочисленных исследований показали, что ультразвуковые признаки ММ, такие как периферическая и внутриузловая васкуляризация, кистозные области и дегенеративные изменения, являются важными параметрами для дифференциальной диагностики ЛМС и ММ, особенно в сочетании с возрастом пациентки. Такие признаки могут быть полезны для различия типичных ММ от злокачественных новообразований в предоперационных условиях и для отбора пациентов перед оперативным вмешательством [23–25].

Самая большая на сегодняшний день серия исследований, в которой анализируются сонографические характеристики, наиболее часто встречающиеся при ЛМС, была опубликована Ludovisi M. et al. в 2019 г. В ретроспективной серии из 179 случаев эти авторы показали, что ЛМС проявлялись как гетерогенные образования в матке, которые часто содержали кистозные участки и не имели теней. Около трех четвертей ЛМС были умеренно или интенсивно васкуляризованы. По данным этих авторов, только в 6–8% случаев ЛМС было представлено изображение, которое можно считать характерным для ММ [26]. По данным Najibi S. et al. (2021), диагностическая точность ультразвуковой диагностики составляет всего 57,1%, чувствительность – 35,1%, а специфичность – 88,4%, что не позволяет рассматривать этот метод для дифференциальной диагностики ММ и ЛМС [27].

Kim J. et al. (2021) описали сонографические характеристики ЛМС, первоначально ошибочно диагностированной как ММ у 61 женщины в позднем репродуктивном возрасте. В большинстве случаев, если узловые образования имели кистозную дегенерацию, то стенки этих образований, как правило, были неравномерно утолщены (87,5%). При оценке затенения образований, что обычно отмечается при ММ, в 55,7% случаев не было обнаружено этих затенений. Менее половины пациенток (44,3%) имели образования с внутренним и веерообразным затенением [28]. Васкуляризация узловых образований была минимальной или умеренной у большинства пациенток, а случаи выраженной васкуляризации отсутствовали. По результатам допплерометрии индекс резистентности (ИР) был измерен у 15/15 пациенток, при этом среднее значение ИР составило 0,45±0,11, что было немного выше порогового значения – 0,4.

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования, основанного на данных из 13 ультразвуковых центров Италии и Испании. Всего были проанализированы предоперационные ультразвуковые изображения 183 пациенток с подтвержденной СМ за 10 лет. Авторы пришли к выводу, что ультразвуковые характеристики ЛМС характеризовались большими размерами опухоли с неоднородной структурой, неоднородными эхо-сигналами, нерегулярными кистозными или некротическими участками и повышенной васкуляризацией. В то же время было отмечено, что несмотря на то, что ультразвук дешев, удобен и является лучшим методом скрининга, он не позволяет точно определить доброкачественность или злокачественность маточных образований [26]. К тому же вводящие в заблуждение ультразвуковые характеристики, такие как затенение и отсутствие или минимальная васкуляризация, также могут встречаться при ЛМС [22]. Чтобы избежать ошибок при предоперационном ультразвуковом исследовании всех опухолей миометрия, необходима комплексная оценка потенциально перекрывающихся ультразвуковых признаков.

В ряде исследований оценивалась диагностическая точность ультразвукового исследования для выявления ЛМС [29]. Li D. et al. (2020) провели многоцентровое ретроспективное исследование пациенток с ЛМС в Китае, включая проверку точности предоперационного диагноза. Диагностическая чувствительность ультразвука для злокачественных опухолей матки составила всего 11,0%, что означает, что только у 11 из 100 пациенток по результатам ультразвуковой диагностики, проведенной до операции, была обнаружена злокачественная опухоль. Еще у 33% было подозрение на ЛМС, что следует понимать как неоднозначный вывод. Оставшиеся 56% были ошибочно отнесены по результатам ультразвуковой диагностики к доброкачественным ММ [30].

Возможности метода допплерометрии в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и миомы матки

На основании заключения группы экспертов (Morphological Uteral Sonographic Assessment, MUSA) была предложена общая классификация для описания ультразвуковых характеристик кровотока при патологии миометрия [31]. Шкала MUSA интерпретируется следующим образом: 1 – кровотока нет; 2 – минимальный кровоток; 3 – умеренный кровоток; 4 – сильный кровоток.

Для отличия доброкачественных ММ от ЛМС было рекомендовано использовать импульсные допплеровские и велосиметрические показатели, такие как ИР и пульсационный индекс (ПИ). Еще в 1995 г. Kurjak A. et al. предложили пороговое значение ИР⩽0,40 в качестве критерия диагностики СМ [32], однако серия случаев СМ в этом исследовании была небольшой (n=10). Ряд других исследователей с этим не согласны [6, 23]. В ряде последних исследований было продемонстрировано, что значения ИР являются неоптимальными для различия доброкачественных и злокачественных опухолей матки. В тех случаях, когда ЛМС имеет большую анэхогенную область, сигнал кровотока внутри опухоли не определяется, что легко ошибочно диагностируется как дегенерация ММ [6].

Недавнее исследование, в котором были представлены данные о 70 гиперваскуляризованных предполагаемых доброкачественных поражениях матки, показало, что в 93% случаев эти поражения на самом деле были доброкачественными (32 типичные лейомиомы, 29 вариантов лейомиомы и 4 аденомиомы) и только в 7% случаев – злокачественными (2 эндометриальные саркомы матки, 1 ЛМС, 1 нейроэндокринная опухоль и 1 опухоль гладкой мускулатуры матки неопределенного злокачественного потенциала) [23]. Эти данные показывают, что в случае гиперваскуляризованных поражений матки они, скорее всего, доброкачественные.

Следует отметить, что миоматозные узлы обычно слабо васкуляризованы. Цветная допплерометрия или силовая допплерометрия показывает миоматозные узлы, как структуры с обильной периферической васкуляризацией или с плохо видимым круговым рисунком васкуляризации, тогда как центральный кровоток наблюдается редко [33].

Структурные различия в сосудистой сети миом с редкой и обильной васкуляризацией, как правило, отсутствуют. По мнению большинства авторов, показатели ИР и ПИ в сосудах миомы бесполезны, поскольку может наблюдаться как низко-, так и высокорезистентный кровоток. Диапазоны значений ИР и ПИ в сосудах миом составляют: ИР=0,4–0,8 и ПИ=0,7–0,9 соответственно [34].

Форма волны допплеровского потока в сосудах миомы аналогична форме волны, наблюдаемой в маточных артериях. В большинстве случаев можно визуализировать диастолический кровоток. В подслизистых сосудах миометрия может наблюдаться высокая амплитуда систолической и диастолической скорости кровотока, в которых могут формироваться патологические сосуды, имитирующие сосуды, обнаруживаемые при злокачественных новообразованиях [35].

Литературные данные свидетельствуют о влиянии локализации и размера поражения на допплеровский профиль кровотока. Более крупные и расположенные периферически миоматозные узлы с признаками дегенеративных изменений характеризуются более высокой диастолической скоростью кровотока и более низким индексом сопротивления в сосудах опухоли. Некоторые авторы отмечают, что увеличение диаметра очага поражения у женщин как в пре-, так и в постменопаузе улучшает визуализацию кровотока, независимо от локализации опухоли, тогда как уменьшение ИР наблюдается только в сосудах подслизистых и субсерозных очагов поражения [34].

Таким образом, несмотря на противоречивые данные ряда исследователей, оценка параметров кровотока в маточных артериях и в сосудах миоматозных узлов, которые легче всего визуализировать благодаря достижениям в методах визуализации и чувствительности ультразвукового оборудования, чрезвычайно важна для попытки найти отличие от злокачественных поражений, возникающих в миометрии.

Возможности метода магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и миомы матки

Использование магнитно-резонансной томографии может быть чрезвычайно полезно для предоперационного выявления и постановки диагноза СМ, а, следовательно, для определения необходимой тактики лечения [29, 36]. В последнее время магнитно-резонансная томография играет существенную роль в диагностике злокачественных новообразований матки. Такие признаки, как локализация опухоли, неровные края, некроз, быстрый рост, интенсивное контрастное усиление и ограничение при диффузно-взвешенной визуализации, могут подсказать диагноз и помочь найти отличие более распространенной ММ от ЛМС [10, 36].

В ретроспективном исследовании Sumi A. et al. (2015) по данным магнитно-резонансной томографии СМ и ММ значительно различались по локализации опухоли, неровному контуру, кровоизлияниям, некротическим и кистозным компонентам. ЛМС были больше, чем карциносаркома или стромальная саркома эндометрия. Геморрагические, некротические или кистозные компоненты чаще обнаруживались в более крупных опухолях, хотя не было существенной разницы в их встречаемости между типами сарком. Все СМ показали высокую интенсивность на взвешенных изображениях. Значения коэффициента вариации были ниже при СМ, чем при ММ, хотя разница не была статистически значимой. Количественная оценка с использованием коэффициента контрастности при магнитно-резонансной томографии была полезна для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей матки, а также основных гистологических типов СМ [37].

Оценивая связь ошибочных диагнозов у пациенток с СМ по результатам магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики, иранские специалисты приводят убедительные данные в пользу томографии. Так, диагностическая точность магнитно-резонансной томографии у пациенток с ЛМС составила – 93,7%, чувствительность – 94,6%, специфичность – 92,3% [27]. В связи с этим метод магнитно-резонансной томографии может быть использован для выявления ЛМС и ММ. В то же время метод магнитно-резонансной томографии, несмотря на высокую разрешающую способность визуализации мягких тканей, несет определенный риск ошибочного диагноза, поскольку при ММ часто отмечаются дегенеративные изменения, которые трудно отличить от СМ невооруженным глазом [38–41].

Диагностическая значимость биопсии эндометрия и пункционной биопсии в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и миомы матки

Учитывая, что ЛМС возникает из мышечного слоя тела матки, а не из внутреннего, легко доступного эндометрия, считается, что биопсия эндоме-

трия имеет ограниченное клиническое значение. Чувствительность биопсии эндометрия для выявления ЛМС низкая, что свидетельствует о сложности диагностики ЛМС до операции [42].

По данным исследования Kho R. et al. (2022), рутинный забор эндометрия с последующим гистологическим исследованием позволил выявить ЛМС до операции только у 58,2% пациенток. При этом забор эндометрия под контролем гистероскопии в три раза повысил эффективность предоперационного выявления ЛМС [43].

Bansal N. et al. (2008) пришли к выводу, что забор эндометрия с последующим гистологическим исследованием имеет значительно меньшую прогностическую ценность для диагностики ЛМС по сравнению с эпителиальными злокачественными новообразованиями матки. При этом пайпель-биопсия и диагностическое выскабливание имеют одинаковую диагностическую точность [44].

С учетом того, что злокачественный процесс при ЛМС в основном локализуются в миометрии, биопсия подозрительных образований, выявленных при ультразвуковой диагностике с использованием тонкоигольной аспирации, может быть очень полезной для дифференциальной диагностики ЛМС и ММ [6].

Трансвагинальная биопсия стержневой иглой при опухолях малого таза является общепринятой практикой в гинекологической онкологии [45, 46]. Однако это не упоминается в качестве конкретной рекомендации при предоперационном обследовании пациенток с опухолями матки [15]. Различные общества по борьбе с СМ рекомендуют избегать трансабдоминальной пункционной биопсии [47, 48]. В то же время многие специалисты не без основания считают, что адекватная и безопасная пункционная биопсия перед проведением оперативного лечения опухолей матки, которые, как предполагается, являются саркомой, с помощью визуализации, важна и обязательна для надлежащего планирования объема оперативного вмешательства [41, 49].

Биопсия с использованием тонкой иглы под ультразвуковым контролем из полости узлового образования технически возможна и может подтвердить или исключить возможную ЛМС. Общая точность диагностики злокачественного образования матки описывается в диапазоне от 93 до 98%, хотя данные о пациентах с ЛМС встречаются очень редко [41]. Поскольку биопсия является инвазивной процедурой и требует наличия опытного исследователя, тонкоигольная биопсия в настоящее время не входит в рекомендации по предоперационному обследованию [29].

Некоторые специалисты не без основания считают, что можно ожидать позитивных результатов предоперационной патоморфологической диагностики атипичных опухолей миометрия матки с помощью вагинальной биопсии под контролем ультразвука. При обнаружении образований в миометрии с высоким подозрением на злокачественность интраоперационное гистологическое исследование может помочь не только в диагностике, но и в определении объема операции. Пункционная биопсия может дополнять сонографическую визуализацию для получения материала для гистологического и молекулярного анализа [41].

Stukan M. et al. в 2022 г. представили методику пункционной биопсии поражений миометрия матки под ультразвуковым контролем через полость матки (UG-TUC) в качестве процедуры, дополняющей визуализацию для получения адекватных образцов для гистологического исследования перед оперативным лечением. Автоматическая система для биопсии (с закрытой иглой) вводится через цервикальный канал в полость матки. Положение иглы визуализируется с помощью ультразвукового исследования, и игла направлена в сторону опухоли матки, затем выполняется биопсия ядра патологического образования матки. Система извлекается из матки, а образец извлекается из иглы. Процедура повторяется три или более раз, каждый раз направляя и активируя иглу под другим углом к поражению, чтобы получить более представительный образец [41].

Таким образом, предоперационная пункционная биопсия опухолей матки должна использоваться более широко и быть доступной. Могут быть использованы как трансвагинальный, так и UG-TUC подходы, в зависимости от того, какой из них более применим к конкретной пациентке и локализации опухоли.

Значение показателей CA-125, HE4 и лактатдегидрогеназы в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и миомы матки

Онкомаркер CA-125 широко используется в клинической практике, особенно при диагностике рака яичников, хотя его уровень может повышаться и при других неонкологических заболеваниях и состояниях. Согласно российским клиническим рекомендациям, всем пациенткам с подозрением на злокачественные новообразования тела матки необходимо выполнять исследование уровня CA-125 в крови в целях дифференциальной диагностики новообразований, определения тактики и алгоритма лечения, оценки прогноза заболевания [5].

В исследовании Skorstad M. et al. (2016) повышенные уровни CA-125 (более 35 Ед/мл) были выявлены в 41,1% случаев у пациенток с ЛМС. Более того, они наблюдали, что более высокие уровни CA-125 коррелировали с более поздней стадией заболевания [50]. В более поздних исследованиях авторы оценили полезность CA-125 в качестве одного из диагностических маркеров ЛМС и сопоставили его уровни с уровнями лактатдегидрогеназы и эпидидимального белка человека 4 (HE4). Предоперационные концентрации CA-125 и HE4, а также лактатдегидрогеназы в сыворотке крови женщин с ЛМС были значительно выше, чем у женщин с дегенеративной ММ. Так у женщин с ЛМС предоперационные концентрации CA-125 составляли – 30,85 Ед/мл, HE4 – 50,50 пмоль/л и лактатдегидрогеназы – 186,50 Ед/л. В тех случаях, когда эти три параметра использовались комбинированно, диагностическая чувствительность составляла 68,4%, а специфичность – 95,1% [51].

В последние годы учеными разных стран проводились исследования по определению уровня лактатдегидрогеназы, как диагностического критерия при верификации ЛМС и ММ. Лактатдегидрогеназа

представляет собой фермент, катализирующий превращение лактата в пируват в конце гликолитического пути [52]. Его более высокая экспрессия была обнаружена в раковых клетках, поскольку клетки, чтобы вырабатывать больше энергии, перепрограммируют митохондриальные процессы [53, 54].

В исследовании, представленном Goto A. et al. (2002), уровень лактатдегидрогеназы был повышен у всех 10 пациенток с ЛМС, а также у 32 из 130 пациенток с дегенеративной ММ [55]. По данным Nagai T. et al. (2014), уровни лактатдегидрогеназы в сыворотке, превышающие 279 Ед/л, наблюдались у 7 из 15 пациенток (46,7%) с ЛМС и ни у одной из пациенток с доброкачественными поражениями матки [56]. По данным, представленным Kusunoki S. et al. (2017), уровни лактатдегидрогеназы в группе пациенток с ЛМС были выше (343±188 МЕ/л), чем в группе пациенток с ММ (183,1±44 МЕ/л) [57]. Однако следует отметить, что сывороточные маркеры, в частности такие, как лактатдегидрогеназа и изоформы лактатдегидрогеназы 3-го типа, могут быть повышены не только при ЛМС, но также при клеточной и дегенерированной ММ [55, 58].

Интегрированные модели предоперационной дифференциальной диагностики саркомы и миомы матки

В 2014 г. Nagai T. et al. представили интегрированную модель предоперационной диагностики СМ. Однофакторный анализ, проведенный авторами, показал, что возраст, уровни лактатдегидрогеназы, результаты магнитно-резонансной томографии и результаты цитологии эндометрия были значимыми факторами в предоперационном прогнозировании СМ. При этом предельные значения возраста составили 49 лет, предельные значения уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови – 279 Ед/л; положительным результатом магнитно-резонансной томографии был «внутриопухолевый гиперинтенсивный сигнал на Т1-взвешенных изображениях и/или гетерогенный сигнал на Т2-взвешенных изображениях»; для цитологии эндометрия, классифицированной по Папаниколау, класс III или выше считался положительным результатом [59].

Zhang G. et al. (2020) на основе значений факторов риска разработали систему оценки предоперационных клинических характеристик ЛМС. Факторам, включающим размер опухоли ⩾7 см, уровень лактатдегидрогеназы ⩾193 Ед/л, было присвоено 2 балла, в то время как факторам, включающим возраст ⩾40 лет, отношение нейтрофилов к лимфоцитам ⩾2,8 и количество тромбоцитов ⩾298×10^9/л – 1 балл. Все эти факторы были независимыми предикторами ЛМС. Система оценки предоперационных клинических характеристик ЛМС может быть полезна для предоперационной диагностики скрытых ЛМС [60].

По результатам широкомасштабного многоцентрового когортного исследования, выполненного под эгидой немецкого общества акушеров-гинекологов, были определены различия ММ от ЛМС по шкале предоперационного риска. Было установлено, что ключевыми признаками для распознавания ЛМС являются симптомы кровотечения: межменструальные кровотечения [ОР=2,71], гиперменорея [ОР=0,28,], дисменорея [ОР=0,22,], постменструальное кровотечение [ОР=2,08], а также подозрение при проведении ультразвуковой диагностики [ОР=1,21] и большой диаметр опухоли [61]. Представленная оценка базируется на основных клинических характеристиках и позволяет прогнозировать ЛМС до проведения запланированной операции по удалению опухоли матки. В случае, если оценка ЛМС составляет от -3 до +1, предлагается проводить дополнительные диагностические мероприятия: биопсия эндометрия, цветная допплерография, измерение активности лактатдегидрогеназы, магнитно-резонансная томография и трансцервикальная биопсия.

Заключение

Актуальность предоперационной дифференциальной диагностики между ММ и СМ в современной гинекологической практике обусловлена сразу несколькими вескими основаниями. В случае непреднамеренной морцелляции или эмболизации маточных артерий при недиагностированной СМ может произойти прогрессирование онкологического процесса и ухудшение прогноза для пациентки. В то же время беспокойство по поводу потенциального наличия злокачественной опухоли может снизить частоту лапароскопических и эндоваскулярных операций у пациенток с ММ из-за риска, связанного с СМ, что может негативно повлиять на клинические результаты. К тому же у многих пациенток, которым проводят гистерэктомию в связи с подозрением на СМ, в конечном итоге диагностируется доброкачественная опухоль – ММ.

Таким образом, предоперационная диагностика СМ по-прежнему представляет сложную задачу, несмотря на внедрение различных диагностических методов, включая биохимические и иммунологические маркеры, методы визуализации и биопсию с использованием иглы под контролем ультразвука. Все это требует проведения дальнейших исследований для разработки надежных методов отличия в предоперационной диагностике ММ и СМ.

Литература/References

1. FIGO Commitee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. Int. J. Gynecol. Obstet. 2009;104(3):179. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.12.009.
2. *Desai V.B., Wright J.D., Gross C.P., Lin H., Boscoe F.P., Hutchison L.M.* et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019;221(1):39.e1-39.e14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.051.
3. *Valzacchi R.G.M., Rosas P., Uzal M., Gil S.J., Viglierchio V.T.* Incidence of leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine myomas in different age groups. J. Minim. Invasive Gynecol. 2019;27(4):926-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.013.
4. *Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington S., Young R.H.*, ed. WHO classification of tumours of female reproductive organs. WHO classification of tumours, 4th edition, volume 6. Lyon: IARC; 2014.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки». 2021. [Ministry of Health

of the Russian Federation. Clinical guidelines "Cancer of the uterine body and uterine sarcoma". 2021. (in Russian)].

6. *Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А., Рачковская В.В.* Саркома матки и беременность: современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2023;1:13-9. [Tskhai V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A., Rachkovskaya V.V. Uterine sarcoma and pregnancy: a modern view of the problem. Obstetrics and gynecology. 2023;(1):13-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.231.
7. *Roberts M.E., Aynardi J.T., Chu C.S.* Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options. Gynecol. Oncol. 2018;151(3):562-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010.
8. *Juhasz-Böss I., Gabriel L., Bohle R.M., Horn L.C., Solomayer E.F., Breitbach G.P.* Uterine leiomyosarcoma. Oncol. Res. Treat. 2018;41(11):680-6. https://dx.doi.org/10.1159/000494299.
9. *Sparić R., Andjić M., Babović I., Nejković L., Mitrović M., Štulić J.* et al. Molecular insights in uterine leiomyosarcoma: a systematic review. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(17):9728. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23179728.
10. *Barral M., Placé V., Dautry R., Bendavid S., Cornelis F., Foucher R.* et al. Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. Abdom. Imaging (NY). 2017;42(6):1762-72. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1076-9.
11. *Oh J., Bin Park S., Park H.J., Lee E.S.* Ultrasound features of uterine sarcomas. Ultrasound Q. 2019; 35(4):376-84. https://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000454.
12. *Sun S., Bonaffini P.A., Nougaret S., Fournier L., Dohan A., Chong J.* et al. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. Diagn. Interv. Imaging. 2019;100(10):619-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2019.07.007.
13. *Lieng M., Berner E., Busund B.* 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.
14. *Raine-Bennett T., Tucker L.Y., Zaritsky E., Littell R.D., Palen T., Neugebauer R.* et al. Occult uterine sarcoma and leiomyosarcoma: incidence of survival associated with morcellation. Obstet. Gynecol. 2016;127(1):29-39. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001187.
15. *Halaska M.J., Haidopoulos D., Guyon F., Morice P., Zapardiel I., Kesic V.;* ESGO Council. European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation. Int. J. Gynecol. Cancer. 2017;27:189-92. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000911.
16. ACOG Committee Opinion No. 770. Summary: uterine morcellation for presumed leiomyomas. Obstet. Gynecol. 2019;133:604-5. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003127.
17. *Wang L., Li S., Zhang Z., Jia J., Shan B.* Prevalence and occult rates of uterine leiomyosarcoma. Medicine (Baltimore). 2020;99(33):e21766. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000021766.
18. *Mettler L., Maass N., Abdusattarova K., Dempfle A., Alkatout I.* Frequency of uterine sarcomas in patients admitted for uterine fibroid surgery. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2017;18(2):62-6. https://dx.doi.org/10.4274/jtgga.2016.0248.
19. *Van den Haak L., de Kroon C.D., Warmerdam M.I., Siebers A.G., Rhemrev J.P., Nieboer T.E., Jansen F.W.* Incidence and groups at risk for unexpected uterine leiomyosarcoma: a Dutch nationwide cohort study. Arch. Gynecol. Obstet. 2019;299(1):159-65. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4949-4.
20. *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.e1-179.e10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1086.
21. *Skorstad M., Kent A., Lieng M.* Uterine leiomyosarcoma - incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016; 95(9):984-90. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12930.
22. *Arezzo F., Cormio G., Putino C., Di Lillo N., Silvestris E., Kardhashi A.* et al. Overlap of suspicious and non-suspicious features in the ultrasound evaluations of leiomyosarcoma: a single-center experience. Diagnostics (Basel). 2023;13(3):543. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13030543.
23. *Russo C., Camilli S., Martire F.G., Di Giovanni A., Lazzeri L., Malzoni M.* et al. Ultrasound features of highly vascularized uterine myomas (uterine smooth muscle tumors) and correlation with histopathology. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022;60(2):269-76. https://dx.doi.org/10.1002/uog.24855.
24. *Cotrino I., Carosso A., Macchi C., Baima Poma C., Cosma S., Ribotta M.* et al. Ultrasound and clinical characteristics of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMPs). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020;251: 167-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.040.
25. *Ambrosio M., Raimondo D., Savelli L., Salucci P., Arena A., Borghese G.* et al. Transvaginal ultrasound and doppler features of intraligamental myomas. J. Ultrasound Med. 2020;39(7):1253-9. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15213.
26. Ludovisi M., Moro F., Pasciuto T., Di Noi S., Giunchi S., Savelli L. et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019;54(5):676-87. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20270.
27. *Najibi S., Gilani N.M., Zamani F., Akhavan S., Zamani N.* Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced/DWI MRI and ultrasonography in the differentiation between benign and malignant myometrial tumors. Ann. Med. Surg (Lond). 2021;70:102813. https://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102813.
28. *Kim J., Heo S.H., Shin S.S., Jeong Y.Y.* MRI findings and differential diagnosis of benign and malignant tumors of the uterine corpus. Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. 2021;82(5):1103-23. https://dx.doi.org/10.3348/jksr.2021.0116.
29. *Camponovo C., Neumann S., Zosso L., Mueller M.D., Raio L.* Sonographic and magnetic resonance characteristics of gynecological sarcoma. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1223. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13071223.
30. *Li D., Yin N., Du G., Wang S., Xiao Z., Chen J., Chen W.* A real-world study on diagnosis and treatment of uterine sarcoma in Western China. Int. J. Biol. Sci. 2020;16: 388-95. https://dx.doi.org/10.7150/ijbs.39773.
31. *Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P., Valentin L., Rasmussen C.K., Votino A.* Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015;46(3):284-98. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14806.
32. *Kurjak A., Kupesic S., Shalan H., Jukic S., Kosuta D., Ilijas M.* Uterine sarcoma: A report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed doppler sonography. Gynecol. Oncol. 1995;59(3):342-6. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.1995.9965.
33. *Exacoustos C., Manganaro L., Zupi E.* Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28(5):655-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010.
34. *Wojtowicz K., Góra T., Guzik P., Harpula M., Chechliński P., Wolak E., Stryjkowska-Góra A.* Uterine myomas and sarcomas - clinical and ultrasound characteristics and differential diagnosis using pulsed and color Doppler techniques. J. Ultrason. 2022;22(89):100-8. https://dx.doi.org/10.15557/JoU.2022.0017.
35. *Haugen G., Novakovic Z., Kirste U., Husby H., Dorenberg E.* Uterine artery Doppler flow velocity waveform analysis following uterine fibroid embolisation. J. Obstet. Gynaecol. 2015;35(3):316-7. https://dx.doi.org/10.3109/01443615.2014.940298.
36. *Santos P., Cunha T.M.* Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. Diagn. Interv. Radiol. 2015;21(1):4-9. https://dx.doi.org/10.5152/dir.2014.14053.
37. *Sumi A., Terasaki H., Sanada S., Uchida M., Tomioka Y., Kamura T.* et al. Assessment of MR imaging as a tool to differentiate between the major histological types of uterine sarcomas. Magn. Reson. Med. Sci. 2015;14(4):295-304. https://dx.doi.org/10.2463/mrms.2014-0023.
38. *Valdes-Devesa V., Jimenez M.D.M., Sanz-Rosa D., Espada Vaquero M., Alvarez-Moreno E., Sainz de la Cuesta Abbad R.* Preoperative diagnosis of atypical pelvic leiomyoma and sarcoma: the potential role of diffusion-weighted imaging. J. Obstet. Gynaecol. 2019;39(1):98-104. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2018.1466110.
39. *Lin Y., Wu R.-C., Huang Y.-L., Chen K., Tseng S.-C., Wang C.-J.* et al. Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their

differential diagnosis. Abdom. Radiol. (NY). 2022;47(6):2197-208. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-022-03431-6.

Тскай В.Б., Каплунов В.А., Андреева А.А., Бадмаева С.Ж., Полстяная Г.Н., Кузьмина С.В., Джунагова Э.Ш. Нарушение трофики и некроз миоматозного узла у беременных. Проблема сложного выбора для врача. Сибирское медицинское обозрение. 2021;4:110-6. [Tskhay V.B., Kaplunov V.A., Andreeva A.A., Badmaeva S.Zh., Polstyanaya G.N., Kuzmina S.V., Dzhunagova E.Sh. Trophicity decline and fi broid nodule necrosis in pregnant patients. The problem of physician's difficult choice. Siberian Medical Review. 2021;(4):110-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20333/2500136-2021-4-110-116.

Shalom M., Ratkowski P., Smadja J., Bonvalot S. Ultrasound-guided transuterine cavity core needle biopsy of uterine myometrial tumors to differentiate sarcoma from a benign lesion - description of the method and review of the literature. Diagnostics (Basel). 2022;12(6):1348. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12061348.

Hinchcliff E., Esselen K.M., Watkins J.C., Oduyebo T., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. et al. The role of endometrial biopsy in the preoperative detection of uterine leiomyosarcoma. J. Minim. Invasive Gynecol. 2016;23(4):567-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2016.01.022.

Kho R.M., Desai V.B., Schwartz P.E., Wright J.D., Gross C.P., Hutchison L.M. et al. Endometrial sampling for preoperative diagnosis of uterine leiomyosarcoma. J. Minim. Invasive Gynecol. 2022;29(1):119-27. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.07.004.

Bansal N., Herzog T.J., Burke W., Cohen C.J., Wright J.D. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. Gynecol. Oncol. 2008;110(1):43-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.026.

Epstein E., Van Calster B., Timmerman D., Nikman S. Subjective ultrasound assessment, the ADNEX model and ultrasound-guided tru-cut biopsy to differentiate disseminated primary ovarian cancer from metastatic non-ovarian cancer. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016;47(1):110-6. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14892.

Park J.J., Kim C.K., Park B.K. Ultrasound-guided transvaginal core biopsy of pelvic masses: feasibility, safety, and short-term follow-up. Am. J. Roentgenol. 2016;206(4):877-82. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.15702.

Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A., Abecassis N., Bajpai J., Bauer S. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2021;32:1348-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006.

Kubik-Huch R.A., Weston M., Nougaret S., Leonhardt H., Thomassin-Naggara I., Horta M. et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR imaging of leiomyomas. Eur. Radiol. 2018;28(8):3125-37. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5157-5.

Bonvalot S., Gronchi A., Hohenberger P., Litiere S., Pollock R.E., Raut Ch.P. et al. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Ann. Surg. Oncol. 2015;22(1):256-63. https://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3965-2.

Skorstad M., Kent A., Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016;95(11):1228-34. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13008.

Zhang E., Liu Y., Quan Q., Meng Y., Mu X. Diagnostic value of preoperative CA125, LDH and HE4 for leiomyosarcoma of the female reproductive system. Cancer Manag. Res. 2021;13:4657-64. https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S302223.

Miao P., Sheng S., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate dehydrogenase a in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. IUBMB Life. 2013;65(11):904-10. https://dx.doi.org/10.1002/iub.1216.

Sheng S.L., Liu J.J., Dai Y.H., Sun X.G., Xiong X.P., Huang G. Knockdown of lactate dehydrogenase a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. FEBS J. 2012;279(20):3898-910. https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08748.x.

Wang Z.-Y., Loo T.Y., Shen J.-G., Wang N., Wang D.-M., Yang D.-P. et al. LDH-A silencing suppresses breast cancer tumorigenicity through induction of oxidative stress mediated mitochondrial pathway apoptosis. Breast Cancer Res. Treat. 2012;131(3):791-800. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1466-6.

Goto A., Takeuchi S., Sugimura K., Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. Int. J. Gynecol. Cancer. 2002;12(4):354-61. https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1438.2002.01086.x.

Nagai T., Takai Y., Akahori T., Ishida H., Hanaoka T., Uotani T. et al. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. SpringerPlus. 2014;3:678. https://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-678.

Kusunoki S., Terao Y., Ujihira T., Fujino K., Kaneda H., Kimura M. et al. Efficacy of PET/CT to exclude leiomyoma in patients with lesions suspicious for uterine sarcoma on MRI. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2017;56(4):508-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.05.003.

Nishigaya Y., Kobayashi Y., Matsuzawa Y., Hasegawa K., Fukasawa I., Watanabe Y. et al. Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019;45(1):189-94. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13792.

Nagai T., Takai Y., Akahori T., Ishida H., Hanaoka T., Uotani T. et al. Highly improved accuracy of the revised preoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. Springerplus. 2015;4:520. https://dx.doi.org/10.1186/s40064-015-1318-7.

Zhang G., Yu X., Zhu L., Fan Q., Shi H., Lang J. Preoperative clinical characteristics scoring system for differentiating uterine leiomyosarcoma from fibroid. BMC Cancer. 2020;20(1):514. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07003-z.

Denschlag D., Ackermann S., Battista M.J., Cremer W., Egerer G., Fehr M. et al. Sarcoma of the uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF registry No. 015/074, April 2021). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(12):1337-67. https://dx.doi.org/10.1055/a-1897-5124.

Поступила 28.08.2023
Принята в печать 20.12.2023
Received 28.08.2023
Accepted 20.12.2023

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, +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.

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Балтийский Федеральный Университет им. 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. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry 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.

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2024

Г.Т. СУХИХ[1], Р.Г. ШМАКОВ[2,3], М.А. КУРЦЕР[2,3], С.В. БАРИНОВ[4], В.Д. ЧУПРЫНИН[1], А.А. МИХЕЕВА[1], Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ[1], А.М. ГРИГОРЬЯН[3], Б.А. КОНОПЛЕВ[3], Ю.Ю. КУТАКОВА[3], Т.Э. КАРАПЕТЯН[1], О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО[1], Т.М. ЗАБЕЛИНА[1], О.Ф. СЕРОВА[5], А.В. ПЫРЕГОВ[5], И.А. КУЛИКОВ[6], Т.Н. БЕЛОУСОВА[6], Е.Н. ПЛАХОТИНА[6], Г.А. ПЕНЖОЯН[7], Т.Б. МАКУХИНА[7], М.Д. АНДРЕЕВА[7], О.А. ШАПОВАЛОВА[8], Г.В. КАМЕНСКИХ[8], С.В. ЛОБАЧ[8], Т.И. ПОЗДНЯКОВА[9], И.В. САВЕЛЬЕВА[4], Е.А. БУХАРОВА[4], Н.В. НОСОВА[4], В.Б. ЦХАЙ[10], Ю.С. РАСПОПИН[10,11], Ю.Г. ГАРБЕР[11], И.Р. ВЕККЕР[12], О.Н. ЖУРЛОВА[12], М.В. НЕЧАЕВА[13], Т.С. БЕЛОКОНЕВА[13], Н.В. ПРОТОПОПОВА[14], В.Н. ДУДАКОВА[14], Д.А. НОВИЧКОВ[15], Н.Ф. ХВОРОСТУХИНА[15], Н.Ю. ВЛАДИМИРОВА[16], К.В. ФЕДОРОВА[16], М.П. РИНЧИНДОРЖИЕВА[17], Б.Б. ТУДУПОВА[17], Т.В. ПАНОВА[18], О.И. ГУСЕВА[19], О.В. МАНУЙЛЕНКО[20], О.Ю. БРУМ[21], О.В. ДОРФМАН[21], Т.А. ВЕРОВСКАЯ[22], Л.К. БАБАЕВА[22], А.Н. РЫМАШЕВСКИЙ[23], Т.В. ХВАЛИНА[24], С.Л. ДМИТРИЕВА[25,26], С.Н. ГОРЕВ[25], А.И. МАЛЫШКИНА[27,28], О.Н. ПЕСИКИН[27], В.Б. ЗУБЕНКО[29], Н.В. ЛОБАЧ[29], Т.В. БРЮХАЧЕВА[30], А.А. КАРАВАЕВА[30], В.Ф. БЕЖЕНАРЬ[31], Б.В. АРАКЕЛЯН[31], А.Ю. РАЛЬНИКОВА[31], Т.Ю. КУРЛЕЕВА[32], Е.В. ВОЛОГОДСКАЯ[32], Л.В. ДИКАРЁВА[33], И.П. МАЛЫШЕВА[34], А.М. ИДАМ-СЮРЮН[35], Е.Ю. ШАКУРОВА[36], Ю.А. СЕМЁНОВ[37], А.В. ШЕРСТОБИТОВ[37], А.Я. ФОРТЫГИН[37], Е.С. ЗЮЗИН[37], Н.Л. КАШЛЕВСКАЯ[38], М.С. ШАМИНА[38], Т.А. ГУСТОВАРОВА[39], В.А. ХАВАНСКИЙ[40], М.Е. ЩЕГОЛЬКОВ[41], С.А. КУЛАКОВА[42], В.В. КЛИШИНА[43]

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПИЛОТНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[3]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» ООО «ХАВЕН», Московская область, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
[5]ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Московская область, Россия
[6]ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», Московская область, Россия
[7]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
[8]ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
[9]ГБУЗ «Кабардино-Балкарский республиканский перинатальный центр» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия
[10]ФГОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
[11]КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия
[12]ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница №2», Оренбург, Россия
[13]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара, Россия
[14]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия
[15]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
[16]КГБУЗ «Перинатальный центр имени профессора Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия
[17]ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия
[18]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40 Областной перинатальный центр», Нижний Новгород, Россия
[19]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
[20]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40», Нижний Новгород, Россия
[21]ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита, Россия
[22]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2», Волгоград, Россия
[23]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[24]ГБУ РО «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия
[25]КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия
[26]ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия
[27]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

[28]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
[29]ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», Ставрополь, Россия
[30]Перинатальный центр БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия
[31]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[32]ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр», Владивосток, Россия
[33]ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия
[34]Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия
[35]ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва», Кызыл (Республика Тыва), Россия
[36]ГБУЗ РК «Республиканский перинатальный центр имени К.А. Гуткина», Петрозаводск, Россия
[37]ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск, Россия
[38]Перинатальный центр ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия
[39]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия
[40]ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск, Россия
[41]ГУЗ «Липецкий областной перинатальный центр», Липецк, Россия
[42]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия
[43]ГОБУЗ «Новгородский областной клинический перинатальный центр имени В.Ю. Мишекурина», Великий Новгород, Россия

Цель: *Определить особенности хирургических подходов, эффективность различных методов остановки и профилактики кровотечения при врастании плаценты в Российской Федерации (РФ).*

Материалы и методы: *Ретроспективное многоцентровое исследование, анализ клинико-анамнестических данных и результатов оперативного родоразрешения 2297 пациенток с врастанием плаценты, обследованных и родоразрешенных в стационарах третьего уровня за последние 6 лет. Данные собраны из 33 регионов РФ, а также ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России и ГК «Мать и Дитя».*

Результаты: *За период наблюдения 2017–2023 гг. в 33 субъектах РФ мультидисциплинарной командой врачей были прооперированы 2297 пациенток по поводу аномальной инвазии плаценты. Срок на момент родоразрешения в среднем составил 35,3 (3,3) недели. Органоуносящая операция выполнена у 342 (14,9%) пациенток. Одно оперативное родоразрешение произведено в 18 недель в связи с неразвивающейся беременностью. Для доступа в брюшную полость в 1954 (85,1%) случаях использовалась нижнесрединная лапаротомия, в 343 (14,9%) случаях проводили поперечное надлобковое чревосечение. Донный утеротомный разрез применяли у 1327 (57,7 %) пациенток. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте выполнено у 685 (29,9%) и корпоральное кесарево сечение – у 284 (12,4%) пациенток. В качестве методов профилактики и остановки кровотечения применялись комплексный компрессионный гемостаз – 1196 (52,1%), временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий – 280 (12,2%) и другие методы – 589 (25,6%).*

Заключение: *В пилотном многоцентровом исследовании проанализированы хирургические подходы в различных регионах РФ при врастании плаценты. Для редукции кровотока в системе маточного кровоснабжения используются 3 основных подхода: комплексный компрессионный гемостаз, баллонирование сосудов (внутренних или общих подвздошных артерий, аорты) и другие методы (перевязка сосудов, установка вагинального модуля, наложение компрессионных швов). Необходимо проведение дальнейшего многоцентрового проспективного исследования для оценки факторов, влияющих на развитие ранних и отдаленных осложнений, возможности последующей реализации репродуктивной функции.*

Ключевые слова: *беременность, врастание плаценты, метропластика, органосохраняющие операции, комплексный компрессионный гемостаз, баллонирование подвздошных артерий и аорты.*

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Сухих Г.Т., Шмаков Р.Г., Курцер М.А., Баринов С.В., Чупрынин В.Д., Михеева А.А., Амирасланов Э.Ю., Григорьян А.М., Коноплев Б.А., Кутакова Ю.Ю., Карапетян Т.Э., Васильченко О.Н., Забелина Т.М., Серова О.Ф., Пырегов А.В., Куликов И.А., Белоусова Т.Н., Плахотина Е.Н., Пенжоян Г.А., Макухина Т.Б., Андреева М.Д., Шаповалова О.А., Каменских Г.В., Лобач С.В., Позднякова Т.И., Савельева И.В., Бухарова Е.А., Носова Н.В., Цхай В.Б., Распопин Ю.С., Гарбер Ю.Г., Веккер И.Р., Журлова О.Н., Нечаева М.В., Белоконева Т.С., Протопопова Н.В.,

Дудакова В.Н., Новичков Д.А., Хворостухина Н.Ф., Владимирова Н.Ю., Федорова К.В., Ринчиндоржиева М.П., Тудупова Б.Б., Панова Т.В., Гусева О.И., Мануйленко О.В., Брум О.Ю., Дорфман О.В., Веровская Т.А., Бабаева Л.К., Рымашевский А.Н., Хвалина Т.В., Дмитриева С.Л., Горев С.Н., Малышкина А.И., Песикин О.Н., Зубенко В.Б., Лобач Н.В., Брюхачева Т.В., Караваева А.А., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Ральникова А.Ю., Курлеева Т.Ю., Вологодская Е.В., Дикарёва Л.В., Малышева И.П., Идам-Сюрюн А.М., Шакурова Е.Ю., Семёнов Ю.А., Шерстобитов А.В., Фортыгин А.Я., Зюзин Е.С., Кашлевская Н.Л., Шамина М.С., Густоварова Т.А., Хаванский В.А., Щегольков М.Е., Кулакова С.А., Клишина В.В. Хирургическое лечение при врастании плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование). Акушерство и гинекология. 2024; 1: 50-66
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.306

©A group of authors, 2024

G.T. SUKHIKH[1], R.G. SHMAKOV[2,3], M.A. KURTSER[2,3], S.V. BARINOV[4], V.D. CHUPRYNIN[1], A.A. MIKHEEVA[1], E.YU. AMIRASLANOV[1], A.M. GRIGORYAN[3], B.A. KONOPLEV[3], YU.YU. KUTAKOVA[3], T.E. KARAPETYAN[1], O.N. VASILCHENKO[1], T.M. ZABELINA[1], O.F. SEROVA[5], A.V. PYREGOV[5], I.A. KULIKOV[6], T.N. BELOUSOVA[6], E.N. PLAKHOTINA[6], G.A. PENZHOYAN[7], T.B. MAKUKHINA[7], M.D. ANDREEVA[7], O.A. SHAPOVALOVA[8], G.V. KAMENSKIKH[8], S.V. LOBACH[8], T.I. POZDNYAKOVA[9], I.V. SAVELJEVA[4], E.A. BUKHAROVA[4], N.V. NOSOVA[4], V.B. TSKHAY[10], YU.S. RASPOPIN[10,11], YU.G. GARBER[11], I.R. WECKER[12], O.N. JURLOVA[12], M.V. NECHAEVA[13], T.S. BELOKONEVA[13], N.V. PROTOPOPOVA[14], V.N. DUDAKOVA[14], D.A. NOVICHKOV[15], N.F. KHVOROSTUKHINA[15], N.YU. VLADIMIROVA[16], K.V. FEDOROVA[16], M.P. RINCHINDORZHIEVA[17], B.B. TUDUPOVA[17], T.V. PANOVA[18], O.I. GUSEVA[19], O.V. MANUILENKO[20], O.YU. BRUM[21], O.V. DORFMAN[21], T.A. VEROVSKAYA[22], L.K. BABAEVA[22], A.N. RYMASHEVSKY[23], T.V. KHVALINA[24], S.L. DMITRIEVA[25,26], S.N. GOREV[25], A.I. MALYSHKINA[27,28], O.N. PESIKIN[27], V.B. ZUBENKO[29], N.V. LOBACH[29], T.V BRIUKHACHEVA[30], A.A. KARAVAEVA[30], V.F. BEZHENAR[31], B.V. ARAKELYAN[31], A.YU. RALNIKOVA[31], T.YU. KURLEEVA[32], E.V. VOLOGODSKAYA[32], L.V. DIKAREVA[33], I.P. MALYSHEVA[34], A.M. IDAM-SYURYUN[35], E.YU. SHAKUROVA[36], YU.A. SEMENOV[37], A.V. SHERSTOBITOV[37], A.IA. FORTYGIN[37], E.S. ZIUZIN[37], N.L. KASHLEVSKAYA[38], M.S. SHAMINA[38], T.A. GUSTOVAROVA[39], V.A. KHAVANSKY[40], M.E. SHCHEGOLKOV[41], S.A. KULAKOVA[42], V.V. KLISHINA[43]

SURGICAL MANAGEMENT OF PLACENTA ACCRETA SPECTRUM IN THE RUSSIAN FEDERATION (A PILOT MULTICENTER STUDY)

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[3]Lapino Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies "HAVEN" LLC, Moscow Region, Russia
[4]Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia
[5]Moscow Regional Perinatal Center, Moscow Region, Russia
[6]Vidnovsky Perinatal Center, Moscow Region, Russia
[7]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia
[8]Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia
[9]Kabardino-Balkarian Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, Russia
[10]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
[11]Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia
[12]Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Orenburg, Russia
[13]Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia
[14]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia
[15]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
[16]Perinatal Center named after Prof. Postol G.S., Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia
[17]Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia
[18]Regional Perinatal Center of the City Clinical Hospital No. 40, Nizhniy Novgorod, Russia
[19]Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhniy Novgorod, Russia
[20]City Clinical Hospital No. 40, Nizhniy Novgorod, Russia
[21]Transbaikal Regional Perinatal Center, Ministry of Health of Transbaikal region, Chita, Russia
[22]Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia
[23]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
[24]Rostov Regional Perinatal Center, Rostov-on-Don, Russia
[25]Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia
[26]Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

[27]Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of Russia, Ivanono, Russia
[28]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanono, Russia
[29]Stavropol Krai Clinical Perinatal Center, Stavropol, Russia
[30]Perinatal Center of the First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia
[31]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia
[32]Primorsky Regional Perinatal Center, Vladivostok, Russia
[33]Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia
[34]Regional Perinatal Center of the Aleksanrdo-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia
[35]Perinatal Center of Republic of Tyva, Kyzyl (Republic of Tyva), Russia
[36]Republican Perinatal Center named after P.A. Gutkin, Petrozavodsk, Russia
[37]Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia
[38]Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia
[39]Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia
[40]Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia
[41]Lipetsk Regional Perinatal Center, Lipetsk, Russia
[42]Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia
[43]Novgorod Regional Clinical Perinatal Center named after V.Yu. Mishekurin, Veliky Novgorod, Russia

Objective: *This study aimed to analyze the surgical approaches and effectiveness of various methods for managing and preventing bleeding in patients with placenta accreta spectrum disorders in the Russian Federation (RF).*

Materials and methods: *This retrospective multicenter study analyzed clinical and anamnestic data as well as surgical delivery outcomes of 2297 patients with placenta accreta spectrum who were treated in tertiary-level hospitals over the past 6 years. Data were collected from 33 regions of the Russian Federation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia and the Mother and Child Group of Companies.*

Results: *From 2017 to 2023, 2297 patients with placenta accreta spectrum were operated on by multidisciplinary teams of doctors in 33 regions of the Russian Federation. The mean gestational age at delivery was 35.3 (3.3) weeks. Organ-removing surgery was performed in 342 (14.9%) patients, including one surgical delivery at 18 weeks of gestation due to missed miscarriage. Abdominal access techniques included lower midline laparotomy (LML), which was performed in 1954 (85.1%) patients, and transverse suprapubic incision (TSI), which was performed in 343 (14.9%) patients. A fundal uterine incision was used in 1327 (57.7%) patients. Lower uterine segment incision and corporal cesarean sections were performed in 685 (29.9 %) and 284 (12.4%) patients, respectively. The methods used to prevent and stop bleeding included complex compression hemostasis in 1196 (52.1%) patients, temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in 280 (12.2%) patients, and other methods in 589 (25.6%) patients.*

Conclusion: *This pilot multicenter study analyzed the surgical approaches for managing placenta accreta spectrum in various regions of the Russian Federation. The study found that three main methods were used to reduce blood flow in the uterine blood supply system: complex compression hemostasis, ballooning of vessels (internal or common iliac arteries, and aorta), and other methods (ligation of vessels, installation of a vaginal module, and application of compression sutures). Further multicenter prospective studies are necessary to evaluate the factors influencing the development of early and long-term complications and feasibility of subsequent reproductive function.*

Keywords: *pregnancy, placenta accreta spectrum, metroplasty, organ-sparing operations, complex compression hemostasis, ballooning of the iliac arteries and aorta.*

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.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Sukhikh G.T., Shmakov R.G., Kurtser M.A., Barinov S.V., Chuprynin V.D., Mikheeva A.A., Amiraslanov E.Yu., Grigoryan A.M., Konoplev B.A., Kutakova Yu.Yu., Karapetyan T.E., Vasilchenko O.N., Zabelina T.M., Serova O.F., Pyregov A.V., Kulikov I.A., Belousova T.N., Plakhotina E.N., Penzhoyan G.A., Makukhina T.B., Andreeva M.D., Shapovalova O.A., Kamenskikh G.V., Lobach S.V., Pozdnyakova T.I., Saveljeva I.V., Bukharova E.A., Nosova N.V., Tskhay V.B., Raspopin Yu.S., Garber Yu.G., Wecker I.R., Zhurlova O.N., Nechaeva M.V., Belokoneva T.S., Protopopova N.V., Dudakova V.N., Novichkov D.A., Khvorostukhina N.F., Vladimirova N.Yu., Fedorova K.V., Rinchindorzhieva M.P., Tudupova B.B., Panova T.V., Guseva O.I., Manuilenko O.V., Brum O.Yu., Dorfman O.V., Verovskaya T.A., Babaeva L.K., Rymashevsky A.N., Khvalina T.V., Dmitrieva S.L., Gorev S.N., Malyshkina A.I., Pesikin O.N., Zubenko V.B., Lobach N.V., Briukhacheva T.V., Karavaeva A. A.A., Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Ralnikova A.Yu., Kurleeva T.Yu., Vologodskaya E.V., Dikareva L.V., Malysheva I.P., Idam-Syuryun A.M., Shakurova E.Yu., Semenov Yu.A., Sherstobitov A.V., Fortygin A.Ia., Ziuzin E.S., Kashlevskaya N.L., Shamina M.S., Gustovarova T.A., Khavansky V.A., Shchegolkov M.E., Kulakova S.A., Klishina V.V. Surgical management of placenta accreta spectrum in the Russian Federation (a pilot multicenter study). Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 50-66 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.306

Врастание плаценты – жизнеугрожающее осложнение беременности, являющееся причиной массивного кровотечения, гистерэктомии, материнской заболеваемости и смертности [1, 2]. За последние 50 лет отмечается резкое увеличение частоты встречаемости данной патологии (с 1,7 до 577 на 10 000 родов), что, возможно, обусловлено ростом частоты кесарева сечения (с 5,5% до 42%) [3, 4]. Это стало причиной увеличения числа гистерэктомий во время кесарева сечения в связи с врастанием плаценты. Частота органоуносящих операций при врастании плаценты в мире в среднем составляет 46,5% и колеблется от 13% до 100% в зависимости от хирургической техники, материальных возможностей и выработанных алгоритмов в конкретном лечебном учреждении [5–7]. С 1990-х гг. гистерэктомия являлась приоритетным методом лечения врастания плаценты. Накопленный опыт по ведению и родоразрешению беременных с данной патологией позволил оптимизировать оперативную тактику, основной задачей которой является выполнение метропластики и сохранение фертильности [8, 9]. Обеспечение адекватного гемостаза является основным и главным условием выполнения органосохраняющей операции. В настоящее время существуют различные методы, направленные на профилактику и остановку кровотечения (комплексный компрессионный гемостаз, временная окклюзия, перевязка, эмболизация или баллонирование сосудов, кровоснабжающих матку) [10–12]. Выбор оптимального метода остановки кровотечения основывается на клинических и технических возможностях лечебного учреждения.

Несмотря на принятые в 2022 г. клинические рекомендации «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты)»[1], в которых четко прописаны сроки родоразрешения, вид лапаротомии, объем и способ выполнения оперативного вмешательства, до настоящего времени в Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, все еще остается много спорных и нерешенных вопросов, которые требуют постоянного изучения, применения на практике и, при необходимости, пересмотра ряда вопросов.

Цель исследования: определить особенности хирургических подходов, эффективность различных методов остановки и профилактики кровотечения при врастании плаценты в РФ.

Материалы и методы

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ особенностей хирургических подходов, методов остановки и профилактики кровотечения при врастании плаценты в РФ. Для этого были разосланы информационные письма главным внештатным специалистам по акушерству и гинекологии в 85 субъектов РФ. Информация была предоставлена из 33 субъектов РФ, а также ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» и госпиталей ГК «Мать и дитя». В исследование были включены 2297 беременных с врастанием плаценты, обследованных и родоразрешенных в стационарах третьего уровня за последние 6 лет. Количество пациенток варьировало от 5 до 500 в различных субъектах (рис. 1). Наибольшее количество случаев было в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (n=500), госпиталях ГК «Мать и дитя» (n=250), Видновском ПЦ (n=240), Краснодарском крае (n=197), Кабардино-Балкарской Республике (n=175), Омской области (n=147) и Красноярском крае (n=100).

Результаты и обсуждение

За период наблюдения 2017–2023 гг. в 33 субъектах РФ мультидисциплинарной командой врачей были прооперированы 2297 пациенток по поводу аномальной инвазии плаценты. Средний возраст в исследуемой группе составлял 34 (4,5) года (23–46 лет). В среднем данная беременность являлась четвертой (3–5) по счету. У пациенток в анамнезе было от 2 до 6 операций кесарева сечения (3 (3–5)), и у 191/2297 (8,3%) исследуемых в анамнезе не было ни одного кесарева сечения. Ни у одной пациентки, вошедшей в исследование, не было врастания и/или предлежания плаценты в анамнезе. У каждой третьей беременной в анамнезе были самопроизвольные физиологические роды (0 (0–1)), у каждой второй – искусственное прерывание беременности (0 (0–1)) и ранний выкидыш (0 (0–1)). Выскабливание стенок полости матки в анамнезе было у 921/2297 (40,1%) исследуемых пациенток (1 (0–1)); показаниями к операции являлись остатки плодного яйца, плацентарной ткани, лохиометра (табл. 1).

У 212/2297 (9,2%) пациенток гинекологический анамнез был отягощен хроническим эндометритом на фоне внутриматочных инвазивных процедур (кюретаж стенок матки), у 178/2297 (7,7%) – миомами матки больших размеров, у 122/2297 (5,3%) – эндометриозом, у 35/2297 (1,5%) – врожденными пороками матки (двурогая матка). В 191/2297 (8,3%) случае у пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом (наличие внутриматочных инвазивных манипуляций в анамнезе, хронический эндометрит) было диагностировано истинное врастание плаценты без рубца на матке после кесарева сечения.

Данная беременность у всех исследуемых пациенток наступила спонтанно; с ранних сроков беременности диагностировалось предлежание плаценты. Первичная диагностика врастания плаценты в рубец на матке по данным ультразвукового исследования (УЗИ) происходила в сроке беременности 23,3 (7,4) недели. После подтверждения диагноза с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) пациентку направляли для дальнейшего ведения беременности, обследования и родоразрешения в стационар третьего уровня. Пациентки были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Средний срок беременности на момент госпитализации составил 34,4 (6,4)

[1] https://drive.google.com/file/d/1bjepiVL5-kUPfxuqa4anT8NsLV9dWFr6/view

недели. Срок на момент родоразрешения зависел от предполагаемой глубины врастания плаценты по данным УЗИ и МРТ и в среднем составил 35,3 (3,3) недели. В ГК «Мать и дитя» одна пациентка прооперирована в сроке 18 недель в связи с неразвивающейся беременностью.

Рис. 1. Количество обследованных и родоразрешенных беременных с врастанием плаценты в рубец на матке после кесарева сечения в субъектах РФ

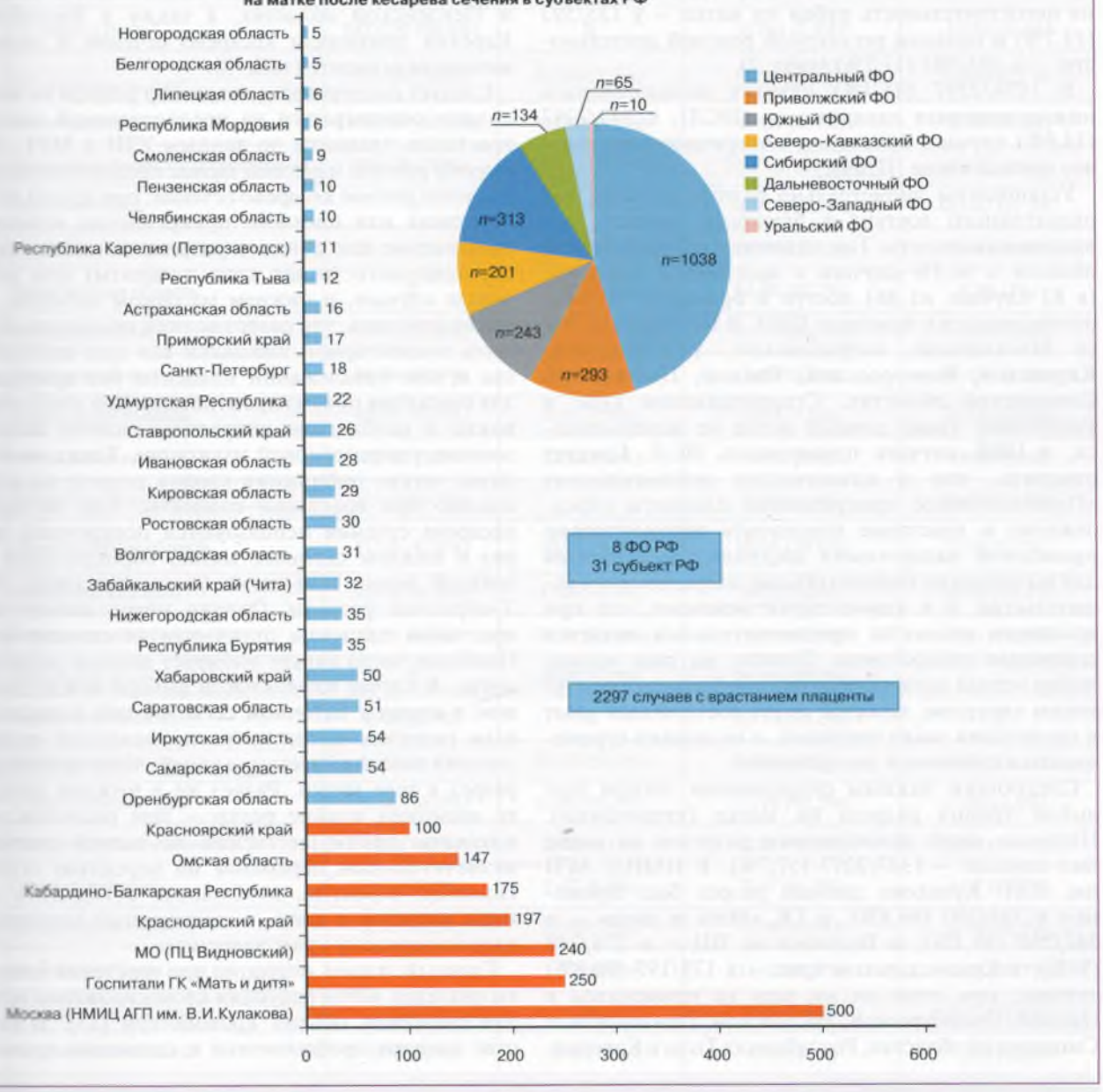


Таблица 1. Особенности акушерского анамнеза у беременных с врастанием плаценты в рубец на матке после кесарева сечения

Показатель	Число*
Количество беременностей в анамнезе	4 (3–4)
Количество кесаревых сечений в анамнезе	3 (3–4)
Количество самопроизвольных родов в анамнезе	0 (0–1)
Количество искусственных абортов в анамнезе	0 (0–1)
Количество ранних выкидышей в анамнезе	0 (0–1)
Количество выскабливаний стенок полости матки в анамнезе	1 (0–1)

*Данные представлены в формате медиана и интерквартильный размах Me (25%–75%).

Несмотря на планирование операции на 34–36 недель беременности (согласно клиническим рекомендациям), у каждой четвертой женщины – 593/2297 (25,8%) – было произведено кесарево сечение в экстренном порядке: в связи с кровотечением – у 353/593 (59,6%), подозрением на несостоятельность рубца на матке – у 135/593 (22,7%) и началом регулярной родовой деятельности – у 105/593 (17,7%) (табл. 2).

В 1954/2297 (85,1%) случаях использовалась нижнесрединная лапаротомия (НСЛ), в 343/2297 (14,9%) случаях проводили поперечное надлобковое чревосечение (ПНЧ).

Установлены диаметрально разные подходы для оперативного доступа в брюшную полость при врастании плаценты. Так, например, в Оренбургской области в 96,5% случаев с врастанием плаценты (в 83 случаях из 86) доступ в брюшную полость осуществлялся с помощью ПНЧ. В 10 субъектах РФ (в Московской, Астраханской, Белгородской, Кировской, Новгородской, Омской, Пензенской, Смоленской областях, Ставропольском крае и Республике Тыва) данный метод не использовался, в 100% случаев применялась НСЛ. Следует отметить, что в клинических рекомендациях «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты)» рекомендовано проведение лапаротомии доступом, достаточным для выполнения полного объема оперативного вмешательства, и в комментарии отмечено, что при врастании плаценты предпочтительным является срединная лапаротомия. Однако, на наш взгляд, выбор метода лапаротомии должен быть за оперирующим хирургом, который имеет достаточный опыт в проведении таких операций, и не должен ограничиваться срединной лапаротомией.

Следующим важным оперативным этапом был выбор уровня разреза на матке (утеротомии). Наиболее часто применяемым разрезом на матке был донный – 1327/2297 (57,7%). В НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова данный разрез был применен в 334/500 (66,8%), в ГК «Мать и дитя» – в 247/250 (98,8%), в Видновском ПЦ – в 216/240 (90%), в Краснодарском крае – в 179/197 (90,8%) случаях; при этом он ни разу не применялся в Омской, Оренбургской, Ростовской, Пензенской и Смоленской областях, Республиках Тыва и Карелия.

Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте – 685/2297 (29,9%) и корпоральное кесарево сечение – 284/2297 (12,4%) осуществлялись в более редких случаях. Корпоральный разрез на матке наиболее часто применяли в Волгоградской области – 26/31 (83,8%). Всем пациенткам в Омской и Пензенской областях, а также в Республике Карелия применяли кесарево сечение в нижнем маточном сегменте (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что выбор разреза на матке должен основываться на предполагаемой тяжести врастания плаценты по данным УЗИ и МРТ. При *placenta percreta* и *placenta increta* предпочтительным является донное кесарево сечение; при других видах врастания или плотного прикрепления возможно выполнение как донного разреза на матке, так и корпорального (выше края плаценты) или даже, в ряде случаев, в нижнем маточном сегменте. Но важно отметить, что разрез должен проводиться вне зоны плацентарной площадки как при врастании, так и при предлежании плаценты без врастания, для снижения объема кровопотери. Для этого очень важно и необходимо интраоперационное использование ультразвуковой навигации. Также необходимы четкие дефиниции уровня разреза на матке именно при врастании плаценты. Так, во время кесарева сечения используются поперечный разрез в нижнем сегменте матке, корпоральный по средней линии тела матки («классический»), J- и T-образные разрезы. Однако метод выбора при врастании плаценты отличается от стандартного. Наиболее часто хирург выбирает донный разрез на матке. В случае возможности выбора между доступом в нижнем маточном сегменте или корпоральным разрезом после интраоперационной оценки степени тяжести врастания хирург чаще производит разрез в теле матки. Разрез же в нижнем сегменте возможен крайне редко – при расположении плаценты преимущественно по задней стенке с незначительным переходом на переднюю стенку. Поэтому, вероятно, необходимо объединить эти виды разрезов в один – «поперечный корпоральный по верхнему краю плаценты».

Главным этапом операции при врастании плаценты является метод редукции кровоснабжения матки для снижения объема кровопотери [13]. В качестве методов профилактики и остановки кровоте-

Таблица 2. Показания к кесареву сечению в экстренном порядке у беременных с предлежанием, врастанием плаценты в рубец на матке

Показания	Частота*	Срок беременности на момент родоразрешения (недели)**	Патоморфологический диагноз*			
			врастание плаценты, не подтвержденное по данным патоморфологического исследования	*placenta accreta*	*placenta increta*	*placenta percreta*
Кровотечение	353 (59,6%)	32,8 (3,8)	96 (27,2%)	100 (28,3%)	77 (21,8%)	80 (22,7%)
Несостоятельность рубца на матке	135 (22,7%)	34,4 (3,4)	30 (22,2%)	21 (15,6%)	24 (17,8%)	60 (44,4%)
Родовая деятельность	105 (17,7%)	35,2 (2,9)	41 (39%)	35 (33,3%)	13 (12,4%)	16 (15,3%)

*Данные представлены в виде абсолютных значений и %.
** Данные представлены в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 3. Особенности оперативной тактики при врастании плаценты в зависимости от субъекта РФ

№	Регион	Донное кесарево сечение	Корпоральное кесарево сечение	Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте	Гистерэктомия
1	НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова	334/500 (66,8%)	68/500 (13,6%)	98/500 (19,6%)	19/500 (3,8%)
2	ГК «Мать и Дитя»*	247/250 (98,8%)	0	2/250 (0,8%)	1/250 (0,4%)
3	МО (ПЦ Видновский)	216/240 (90%)	8/240 (3,3%)	16/240 (6,7%)	6/240 (2,5 %)
4	Краснодарский край	179/197 (90,8%)	10/197 (5,1%)	8/197 (4,1%)	9/197 (4,6%)
5	Кабардино-Балкарская Республика	35/175 (20%)	36/175 (20,6%)	104/175 (59,4%)	42/175 (24%)
6	Омская область	0	0	147/147 (100%)	40/147 (27,2%)
7	Красноярский край	50/100 (50%)	27/100 (27%)	23/100 (23%)	16/100 (16%)
8	Оренбургская область	0	2/86 (2,3%)	84/86 (97,7%)	6/86 (7%)
9	Самарская область	41/54 (75,9%)	0	13/54 (24,1%)	154 (1,9%)
10	Иркутская область	34/54 (62,9%)	15/54 (27,8%)	5/54 (9,3%)	17/54 (31,5%)
11	Саратовская область	43/51 (84,4%)	4/51 (7,8%)	4/54 (7,8%)	31/54 (60,8%)
12	Хабаровский край	25/50 (50%)	21/50 (42%)	4/50 (8%)	28/50 (56%)
13	Республика Бурятия	31/35 (88,6%)	0	4/35 (11,4%)	26/35 (74,3%)
14	Нижегородская область	15/35 (42,8%)	10/35 28,6%	10/35 (28,6%)	2/35 (5,7%)
15	Забайкальский край	12/32 (37,5%)	4/32 (12,5%)	16/32 (50%)	19/32 (59,4%)
16	Волгоградская область	2/31 (6,5%)	26/31 (83,8%)	3/31 (9,7%)	7/31 (22,6%)
17	Ростовская область	0	2/30 (6,7%)	28/30 (93,3%)	0
18	Кировская область	2/29 (6,7%)	0	27/29 (93,3%)	0
19	Ивановская область	6/28 (21,4%)	15/28 (53,6%)	7/28 (25%)	9/28 (32,1%)
20	Ставропольский край	10/26 (38,5%)	5/26 (19,2%)	11/26 (42,3%)	1/26 (3,8%)
21	Удмуртская Республика	11/22 (50%)	2/22 (9,1%)	9/22 (40,9%)	8/22 (36,4%)
22	Приморский край	9/17 (52,9%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)	4/17 (23,6%)
23	Астраханская область	3/16 (18,8%)	12/16 (75%)	1/16 (6,2%)	9/16 (56,2%)
24	Республика Тыва	0	1/12 (8,3%)	11/12 (91,7%)	8/12 (66,7%)
25	Республика Карелия	0	0	11/11 (100%)	9/11 (81,8%)
26	Челябинская область	5/10 (50%)	1/10 (10%)	4/10 (40%)	1/10 (10%)
27	Пензенская область	0	0	10/10 (100%)	9/10 (90%)
28	Смоленская область	0	1/9 (11,1%)	8/9 (88,9 %)	2/9 (22,2%)
29	Санкт-Петербург	6/18 (44,4%)	10/18 (55,4%)	12/18 (66,2%)	3/18 (16,7%)
30	Республика Мордовия	2/6 (33,4%)	1/6 (16,6%)	3/6 (50%)	6/6 (100%)
31	Липецкая область	4/6 (66,7%)	0	2/6 (33,3%)	2/6 (33,3%)
32	Белгородская область	1/5 (20%)	1/5 (20%)	3/5 (40%)	1/5 (20%)
33	Новгородская область	4/5 (80%)	1/5 (20%)	0	0
	Всего: 2296	1327/2296 (57,8%)	284/2296 (12,4%)	685/2296 (29,8%)	342/2296 (14,9%)

*Случай в ГК «Мать и дитя» – операция при сроке беременности 18 недель по поводу неразвивающейся беременности.
Данные представлены как абсолютные значения и %.

чения применялись комплексный компрессионный гемостаз (ККГ) – 1196/2297 (52,1%), временная баллонная окклюзия (ВБО) общих подвздошных артерий – 280/2297 (12,2%) и «смешанный» метод (перевязка сосудов, использование вагинального модуля, компрессионные швы) – 589/2297 (25,6%). В 232/2297 (10,1%) случаях не использовался никакой метод профилактики и остановки кровотечения.

ККГ был наиболее часто применяемым методом гемостаза в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова – 498/500 (99,6%), Санкт-Петербурге – 18/18 (100%), Ростовской области – 29/30 (96,7%), Иркутской области – 51/54 (94,4%), Видновском ПЦ – 211/240 (86,2%); в 87,9% ККГ сочетался с использованием вагинального модуля, в Кабардино-Балкарской Республике – 139/175 (79,4%), Самарской области – 41/54 (75,9%), Удмуртской Республике – 16/22 (72,7%), Волгоградской области – 22/31 (70,9%), Ивановской области – 19/28 (67,9%), Липецкой области – 4/6 (66,7%), Нижегородской области – 21/35 (60%), Белгородской области – 3/5 (60%), Республике Тыва – 6/12 (50%) и в Челябинской области – 4/10 (40%). ККГ не использовался в ГК «Мать и дитя», Астраханской, Кировской, Омской, Смоленской областях, Бурятской и Мордовской Республиках. В 824/1196 (68,9%) случаях применения ККГ было достаточно для обеспечения адекватного гемостаза и метропластики. В случае продолжающегося кровотечения на фоне данного метода производилась перевязка маточных артерий – в 188/1196 (15,72%) случаях и внутренних подвздошных артерий – в 100/1196 (8,36%) случаях или их комбинация – 28/1196 (2,34%) случаев. Средняя кровопотеря на фоне использования данного метода составляла 1648,15 (1099,17) мл. Следует отметить, что в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, где был изобретен, апробирован и внедрен в практику регионов данный метод, средняя кровопотеря составила 973 мл. В 1150/1196 (96,15%) случаях была произведена органосохраняющая операция. По данным патоморфологического исследования врастание плаценты было подтверждено в 1145/1196 (95,7%) случаях (*placenta accreta* – 470/1196 (39,3%), *increta* –307/1196 (25,7%), *percreta* – 368/1196 (30,8%)).

ВБО общих подвздошных артерий использовалась в 280/2297 (12,2%) случаях. Больше всего случаев применения данного метода было в ГК «Мать и дитя» – 249/250 (99,6%). Средняя кровопотеря в ГК «Мать и дитя» составляла 1518 (958) мл (400–2900 мл). Экстирпация проведена в одном случае (0,4%); при этом врастание плаценты сочеталось с множественной миомой матки.

В субъектах РФ эмболизация сосудов применялась в 31/2297 (1,3%) случае. В 4 случаях использовались эмболизация маточных сосудов после проведенного кесарева сечения и отсроченная (7–14 дней) релапаротомия с последующим осуществлением гистерэктомии/метропластики при тяжелых врастаниях в шейку матки и мочевой пузырь *(placenta percreta)* с целью снижения кровоснабжения и объема кровопотери. Средний объем кровопотери при использовании данного метода в регионах составлял 2037,24 (1188,34) мл, экстирпация произведена в 5/31 (16%) случаях. В 30/31(96,8%) случаях врастание плаценты подтверждено данными патоморфологического исследования (*placenta accreta* – 19/31 (61,3%), *increta* – 6/31 (19,4%), *percreta* – 5/31 (16,1%)).

Из **«смешанных» методов** перевязку магистральных сосудов – маточных и внутренних подвздошных артерий, использование вагинального модуля, а также наложение компрессионных швов использовали в 589/2297 (25,6%) случаях в качестве основного метода редукции кровоснабжения матки (Омская область – 147/147 (100%); Смоленская область – 6/6 (100%); Забайкальский край – 29/32 (90,6%); Пензенская область – 9/10 (90%); Краснодарский край – 171/197 (86,8%); Новгородская область – 4/5 (80%); Приморский край – 12/17 (70,6%)). Из 589 случаев использования «смешанных» методов хирургического гемостаза в 245 (41,6%) случаях применяли перевязку маточных артерий в качестве самостоятельного метода остановки кровотечения.

Средняя кровопотеря составляла 1952,14 (1315,36) мл, частота гистерэктомий составила 102/589 (17,35%). По данным патоморфологического исследования врастание плаценты было подтверждено лишь в 318/589 (53,9%) случаях (*placenta accreta* – 174/589 (29,7%), *increta* – 92/589 (15,7%), *percreta* – 52/589 (8,8%)).

В 232/2297 (10,1%) случаях не использовался ни один из методов редукции кровоснабжения матки; при этом средняя кровопотеря составила 2339,56 (1503,04) мл, частота гистерэктомий – 188/232 (81%). В 183/323 (78,9%) случаях врастание плаценты было подтверждено с помощью патоморфологического исследования (рис. 2, табл. 4).

Вопрос о возможности проведения органосохраняющих операций является одним из ключевых в проблеме врастания плаценты. Во-первых, многие женщины при врастании плаценты ставят вопрос о сохранении репродуктивной функции. Во-вторых, при освоении правильной техники операции в подавляющем большинстве случаев возможно сохранение органа с минимальной кровопотерей и без возникновения жизнеугрожающего состояния для матери.

Рис. 2. Сравнительная характеристика различных методов редукции кровоснабжения матки

Однако это зависит от уровня медицинской организации, степени подготовки хирургической, анестезиологической и трансфузиологической бригады и тяжести врастания. Поэтому в каждом отдельном случае должен быть индивидуальный подход к данному вопросу [14].

Интраоперационно гистерэктомия была произведена 319/342 пациенткам (93,3% общего числа гистерэктомий) в связи с неуправляемым массивным кровотечением (3022,53 (1611,27) мл). В 10/342 (2,9%) случаях органоуносящая операция осуществлена в плановом порядке в связи с

Таблица 4. Особенности выбора метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от субъекта РФ

Регионы	Комплексный компрессионный гемостаз	Эмболизация сосудов	Только перевязка сосудов	Ничего	Экстирпация
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова	498/500 (99,6%)	2/500 (0,4%)	0	0	19/500 (3,8%)
ГК «Мать и дитя»	0	249/250 (99,6%)	1/250 (0,4%)	0	1/250 (0,4%)
Видновский ПЦ	207/240 (86,2%)	0	0	0	6/240 (2,5%)
Краснодарский край	6/197 (3%)	17/197 (8,6%)	171/197 (86,8%)	3/197 (1,6%)	9/197 (4,6%)
Кабардино-Балкарская Республика	139/175 (79,4%)	0	23/175 (13,1%)	13/175 (7,5%)	42/175 (24%)
Омская область	0	0	147/147 (100%)	0	40/147 (27,2%)
Красноярский край	54/100 (54%)	0	30/100 (30%)	16/100 (16%)	16/100 (16%)
Оренбургская область	19/86 (22%)	9/86 (1,5%)	28/86 (32,5%)	30/86 (22,2%)	6/86 (7%)
Самарская область	41/54 (75,9%)	0	0	13/54 (22,2%)	1/54 (1,9%)
Иркутская область	51/54 (94,4%)	0	2/54 (3,7%)	1/54 (1,9%)	17/54 (31,5%)
Саратовская область	12/51 (23,5%)	0	13/51 (25,5%)	26/51 (51%)	31/51 (60,8%)
Хабаровский край	19/50 (38%)	0	3/50 (6%)	28/50 (56%)	28/50 (56%)
Республика Бурятия	0	2/35 (5,7%)	5/35 (14,3%)	28/35 (80%)	26/35 (74,3%)
Нижегородская область	21/35 (60%)	0	11/35 (31,4%)	3/35 (8,6%)	2/35 (5,7%)
Забайкальский край	1/32 (3,13%)	0	29/32 (90,6%)	2/32 (9,4%)	19/32 (59,4%)
Волгоградская область	22/31 (70,9%)	0	0	9/31 (29,1%)	7/31 (22,6%)
Ростовская область	29/30 (96,7%)	0	1/30 (3,4%)	0	0
Кировская область	0	0	10/29 (34,5%)	19/29 (65,5%)	0
Ивановская область	19/28 (67,9%)	0	3/28 (10,7%)	6/28 (21,4%)	9/28 (32,1%)
Ставропольский край	0	0	26/26 (100%)	0	1/26 (3,8%)
Удмуртская Республика	16/22 (72,7%)	1/22 (4,5%)	5/22 (18,3%)	0	8/22 (36,4%)
Приморский край	3/17 (17,6%)	0	12/17 (70,6%)	2/17 (11,8%)	4/17 (23,6%)
Астраханская область	0	0	7/16 (43,8%)	9/16 (56,2%)	9/16 (56,2%)
Республика Тыва	6/12 (50%)	0	0	6/12 (50%)	8/12 (66,7%)
Республика Карелия	2/11 (18,2%)	0	3/11 (27,3%)	6/11 (54,5%)	9/11 (81,8%)
Челябинская область	4/10 (40%)	0	3/10 (30%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)
Пензенская область	1/10 (10%)	0	9/10 (90%)	0	9/10 (90%)
Смоленская область	0	0	9/9 (100%)	0	2/9 (22,2%)
Санкт-Петербург	18/18 (100%)	0	0	0	3/18 (16,7%)
Республика Мордовия	0	0	0	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Липецкая область	4/6 (66,7%)	0	0	2/6 (33,3%)	2/6 (33,3%)
Белгородская область	3/5 (60%)	0	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
Новгородская область	1/5 (20%)	0	4/5 (80%)	0	0
Всего	1196/2297 (52,1%)	280/2297 (12,2%)	589/2297 (25,6%)	232/2297 (10,1%)	342/2297 (14,9%)

тяжелым типом врастания плаценты (врастание в шейку матки и параметрий). В 12/342 (3,6%) случаях причиной гистерэктомии являлось ранее послеродовое кровотечение (средний объем раннего послеродового кровотечения – 1794,23 (1362,76) мл)). В 1/342 (0,2%) случаев гистерэктомия была осуществлена в связи с наличием множественной миомы матки.

Отсроченная гистерэктомия произведена в 48 случаях, из них по поводу раннего послеродового кровотечения – в 75% случаев (36/48). В 9/48 (18,8%) случаях релапаротомия осуществлена в связи с перитонитом и в 3/48 (6,2 %) – в связи с эндометритом.

С целью коррекции гемодинамических нарушений при массивной кровопотере в 100% случаев осуществлялась реинфузия аутоэритроцитов, в 397/2297 (17,3%) – трансфузия свежезамороженной плазмы (средний объем – 1119,48 (609,86) мл), в 377/2297 (16,4%) – трансфузия эритроцитарной массы (средний объем – 760,94 (537,39) мл).

С целью снижения риска раннего послеродового гипотонического кровотечения в 593/2297 (25,8%) случаях применяли внутриматочную баллонную тампонаду (экспозиция маточного баллона в среднем на 2–12 ч). Несмотря на применение данной методики, у 19/593 (3,2%) пациенток случилось раннее послеродовое кровотечение, средний объем которого составлял 1241,25 (347,45) мл. Из 1704 пациенток, которым не проводилось внутриматочной баллонной тампонады, раннее послеродовое кровотечение случилось у 15 пациенток (0,9%); при этом средний объем кровопотери составил 1026,74 (114,98) мл. Таким образом, применение внутриматочной баллонной тампонады в профилактических целях послеродового кровотечения на данный момент является спорным в плане эффективности и требует проведения рандомизированного исследования.

По данным патоморфологического исследования врастание плаценты подтверждено в 1652/2297 (71,9%) случаях, в остальных случаях диагноз не подтвержден. Диагноз *placenta accreta* установлен в 769/1652 (46,5%) случаях (средний объем кровопотери – 1789,79 (1247,58) мл); *placenta increta* – в 557/1652 (33,7%) (средний объем кровопотери – 1736,24 (1246,93) мл); *placenta percreta* – в 326/1652 (19,8%) (средний объем кровопотери – 1727,35 (1253,78) мл).

Средняя длительность госпитализации составила 7,6 (3,4) дня.

Выводы

1. В целом в РФ с приходом эпидемии врастания плаценты сложилась благоприятная ситуация с возможностями выполнения операций с хорошими исходами для матери и новорожденного. Материнская смертность у пациенток с предлежанием и врастанием плаценты составила: в 2021 г. – 1 случай, в 2022 г. – 3 случая и в 2023 г. – 2 случая.

2. Безопасным сроком родоразрешения при врастании плаценты является 35–36 недель в связи с увеличением риска развития кровотечения после этого срока. В данном исследовании срок на момент родоразрешения в среднем составил 35,3 (3,3) недели; однако, даже учитывая данное обстоятельство, в 593 (25,8%) случаях операция была проведена экстренно в связи с развитием кровотечения, подозрением на несостоятельность рубца на матке или началом родовой деятельности.

3. Разрез на матке необходимо производить вне зоны плацентарного ложа для снижения объема кровопотери. Наиболее безопасным, особенно при тяжелых формах врастания, является донный разрез. Разрез по верхнему краю плаценты чаще всего проходит в зоне тела матки, поэтому его необходимо описывать как «поперечный корпоральный». Разрез в нижнем маточном сегменте возможен в редких случаях при расположении плаценты преимущественно по задней стенке.

4. Для редукции кровотока в системе маточного кровоснабжения используются 3 основных метода. ККГ с возможными дополнительными перевязками маточных артерий, внутренних подвздошных артерий, временным клипированием общих подвздошных артерий является наиболее доступным и чаще всего применяется в РФ, имеет хорошие показатели по объему кровопотери и возможности проведения органосохраняющей операции. Высокотехнологичный метод баллонирования сосудов (внутренних или общих подвздошных артерий, аорты) показал хорошую эффективность в возможности проведения органосохраняющих операций и снижения объема кровопотери, однако является малодоступным в регионах РФ. Использование других методов (перевязка сосудов, установка вагинального модуля, наложение компрессионных швов или, как показали данные некоторых регионов, отсутствие каких-либо технологий, уменьшающих кровоснабжение матки) зависит от квалификации хирурга, традиций учреждения и вынужденно связано с отсутствием высокотехнологичного оборудования.

5. В данном исследовании органоуносящая операция была выполнена всего у 342 пациенток, что составило 14,9% общего количества исследуемых женщин. Полученные результаты свидетельствуют о большей возможности сохранения репродуктивной функции женщины в сравнении с зарубежными коллегами из Европы, Северной и Южной Америки. Необходимы дальнейшее усовершенствование хирургических методов при врастании плаценты, внедрение органосохраняющих операций с целью возможной реализации репродуктивной функции у этих женщин.

Заключение

Впервые в РФ было проведено крупномасштабное исследование, посвященное одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства – врастанию плаценты. К ограничениям данного исследования относятся: ретроспективный анализ данных, использование различных технических и хирургических возможностей, отсутствие единого протокола проведения дооперационного обследования, разные методы регистрации кровопотери и сложности определения степени инвазии плаценты

при гистологическом заключении. Данное исследование является 1-м (предварительным) этапом перед проведением проспективного мультицентрового исследования по врастанию плаценты в РФ.

Литература/References

1. *Wang Y., Zhou Y., Zeng L., Chen L., Zhao Y.* Analysis of risk factors for massive intraoperative bleeding in patients with placenta accreta spectrum. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1):116. https//dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04391-x.
2. *Baldwin H.J., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Ford J.B., Patterson J.A.* Outcomes of subsequent births after placenta accreta spectrum. Obstet. Gynecol. 2020; 136(4): 745-55. https//dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004051.
3. *Hobson S.R., Kingdom J.C., Murji A., Windrim R.C., Carvalho J.C.A., Singh S.S.* et al. No. 383-screening, diagnosis, and management of placenta accreta spectrum disorders. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2019; 41(7):1035-49. https//dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.12.004.
4. *Parveen F., Aijaz S., Aijaz W., Qureshi N.* Frequency of obstetrical hysterectomy in morbidly adherent placenta in vomen with previous cesarean section in tertiary care hospital. Pak. J. Med. Heal. Sci. 2023; 17(3): 534-6. https://dx.doi.org/10.53350/pjmhs2023173534.
5. *Ikram-ul-haq A., Sadiq N., Bashir S., Waheed N., Shabana N., Aqsa U.* Emerging trends in peripartum hysterectomy; a high alert in obstetrics. J. Rawalpindi Med. College (JRMC). 2021; 25(3): 395-9. https://dx.doi.org/10.37939/jrmc.v25i3.1664.
6. *Tahseen H., Khokhar S., Qurban S., Khurshid N., Tayyab M., Muneer N.* Morbidly adherent placenta in patients with placenta previa and feto-maternal outcomes. J. Soc. Obstet. Gynaecol. Pak. 2023; 13(2): 69-72.
7. *Palacios-Jaraquemada J.M., Fiorillo A., Hamer J., Martínez M., Bruno C.* Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(2): 275-82. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1716715.
8. *Михеева А.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В., Ярыгина Т.А., Низиева Э.Ю., Амирасланов Э.Ю.* Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций при врастании плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 90-6. [Mikheeva A.A., Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V., Yarygina T.A., Nizyaeva N. V., Amiraslanov E.Yu. Fertility preservation in women with placenta accreta spectrum undergoing organ-sparing surgery. Obstetrics and Gynecology. 2022; (1): 90-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.90-96.
9. Патент RU 2 626 984 C1. *Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виницкий А.А.* Способ двухуровнего гемостаза при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с врастанием плаценты. Заявка: 2016139121, 2016.10.05. Опубликовано: 2017.08.02. [Patent RU 2 626 984 C1. Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinitskij A.A. Method of two-level hemostasis when performing organ-preserving operative delivery in patients with placenta ingrowth. Application 2016139121, 2016.10.05. Publ. 2017.08.02. (in Russian)].
10. *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М. Латышкевич О.А., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А.* Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4): 31-7. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Griogorian A.M., Latushkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondratieva M.A. Temporary balloon occlusion of common iliac arteries during organ preservation surgery in patients with placenta ingrowth. Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. 2018; 6(4): 31-7. (in Russian)]. https//dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14003.
11. *Abbas S., Shaikh F., Nabila Hasan S.* Fetomaternal outcome in morbidly adherent placenta. Pak. J. Med. Heal. Sci. 2023; 17(1): 39-41. https://dx.doi.org/10.53350/pjmhs2023171139.
12. *Виницкий А.А., Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д.* Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 68-74. [Vinitsky A.A., Shmakov R.G., Chuprynin V.D. Comparative evaluation of the efficiency of surgical hemostatic techniques during organ-sparing delivery in patients with placenta increta. Obstetrics and Gynecology. 2017; (7): 68-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.68-74.
13. *Barinov S.V., Shmakov R.G., Medyannikova I.V., Tirskaya Y.I., Kadtsyna T.V., Lazareva O.V.* et al. Efficacy of distal haemostasis during caesarean delivery in women with placenta accreta spectrum disorders. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(25): 8778-85. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.2005019.
14. *Palacios-Jaraquemada J.M., D'Antonio F., Buca D., Fiorillo A., Larraza P.* Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders: correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020; 33(19): 3377-84. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1570494.

Поступила 28.12.2023
Принята в печать 18.01.2024
Received 28.12.2023
Accepted 18.01.2024

Сведения об авторах:

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, заместитель генерального директора ГК «Мать и дитя»; главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, r.shmakov@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

Курцер Марк Аркадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968

Баринов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, +7(913)633-80-48, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0357-7097

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, v_chuprynin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2997-9019

Михеева Александра Андреевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)438-30-47, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373

Амирасланов Эльрад Юсифович, к.м.н., заведующий акушерским отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)438-30-47, eldis@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241

Григорьян Ашот Михайлович, к.м.н., заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Клинический госпиталь «Лапино», 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111, +7(495)526-61-88, gashot@inbox.ru, https:/orcid.org/0000-0001-9226-0130

Коноплев Борис Александрович, врач акушер-гинеколог, генеральный директор ООО «ХАВЕН» (Клинический госпиталь «Лапино») ГК «Мать и дитя», 143030, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111, +7(495)139-87-26, b.konoplev@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0001-6347-4375

Кутакова Юлия Юрьевна, к.м.н., медицинский директор ГК «Мать и дитя» по организационной и научно-образовательной работе, 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111, y.kutakova@mcclinics.ru
Карапетян Тамара Эдуардовна, д.м.н., врач акушерского отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)438-30-47, tomamed02@mail.ru, https//orcid.org/0000-0003-0025-3182
Васильченко Оксана Николаевна, к.м.н., врач 2-го родильного отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, o_vasilchtnko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5348-8017
Забелина Татьяна Михайловна, к.м.н., врач родового отделения, Перинатальный центр ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», 119421 Россия, Москва, ул. Новаторов, д. 3, +7(977)957-17-29, romashova-1993@bk.ru, https://orcid.org/0009-0005-0344-2669
Серова Ольга Федоровна, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; главный внештатный специалист по акушерско-гинекологической помощи Министерства здравоохранения Московской области, 143900, Россия, Московская область, Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12, +7(916)193-46-38, olga-serova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4088-4619
Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве Министерства здравоохранения Московской области, 143900, Россия, Московская область, Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12, +7(916)140-65-49, pyregov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671
Куликов Ильяс Александрович, к.м.н., заведующий акушерским отделением патологии беременности, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17, +7(916)752-86-97, aesculap@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2460-1623
Белоусова Тамара Николаевна, к.м.н., главный врач, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17, beltamara1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3804-7691
Плахотина Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17, enp2004@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-6793-2318
Пенжоян Григорий Артёмович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)222-05-43, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532
Макухина Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)222-05-43, soltatiana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0536-4500
Андреева Маргарита Дарчоевна, главный внештатный специалист по акушерско-гинекологической помощи Минздрава Краснодарского края; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)222-05-43, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965
Шаповалова Ольга Александровна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, к.м.н., 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)222-04-83, shapovalova_25@mail.ru
Каменских Гаяне Валериевна, врач-акушер-гинеколог акушерского обсервационного отделения, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, к.м.н., 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)222-04-83, gaene@mail.ru
Лобач Светлана Васильевна, заведующая отделением акушерской патологии беременных № 1, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, врач-акушер-гинеколог высшей категории, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2, +7(861)2220483, lobach_sv@mail.ru
Позднякова Тамара Ивановна, доцент, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной части, ГБУЗ «Кабардино-Балкарский республиканский перинатальный центр» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, 360032, Россия, КБР, Нальчик, ул. Шогенова, д. 34, +7(928)709-93-95, perinatal.nalchik@mail.ru
Савельева Ирина Вячеславовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, +7(913)654-35-77, saveljeva_iv_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9342-7342
Бухарова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, +7(913)661-98-88, buxarova88@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6093-3721
Носова Наталья Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, +7(951)417-44-52, natalya-nosova-85@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2362-5367
Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2228-3884
Распопин Юрий Святославович, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2, КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1, +7(950)413-87-48, oar24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5550-1628
Гарбер Юлия Григорьевна, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А, +7(902)940-28-92, kkkc@pericentr.ru
Веккер Игорь Рудольфович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача ГАУЗ «ООКБ №2» по акушерско-гинекологической помощи, 460000, Россия, Оренбург, ул. Невельская, д. 24, +7(3532)44-65-70, ivekker@rambler.ru
Журлова Ольга Николаевна, врач акушер-гинеколог, заведующая отделением патологии беременности, ГАУЗ «ООКБ №2», 460000, Россия, Оренбург, ул. Невельская, д. 24, +7(3532)44-65-70, anis1979@mail.ru
Нечаева Марина Вениаминовна, к.м.н., заведующая приемным отделением акушерского корпуса, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Сердавина», 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159, +7(846)956-12-15, marinanechaeva2010@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6468-8199
Белоконева Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением антенатальной охраны плода и ультразвуковой диагностики акушерского корпуса, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Сердавина», 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159, +7(846)956-12-15, belokonevats@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5923-9129
Протопопова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 664049, Россия, Иркутск, Юбилейный пр-т, д. 100, +7(3952)46-28-01, doc_protopopova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1740-228X
Дудакова Виктория Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 664049, Россия, Иркутск, Юбилейный пр-т, д. 100, +7(3952)46-28-01, vidun@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2916-5688
Новичков Денис Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава Саратовской области, 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, +7(904)241-34-64, dnovichkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6945-835X
Хворостухина Наталия Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, +7(927)277-79-35, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5864-3397
Владимирова Наталья Юрьевна, д.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, КГБУЗ «Перинатальный центр им. профессора Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края, 680000, Россия, Хабаровск, ул. Истомина, д. 85, +7(4212)45-40-34, zam.pc@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-1776-7168
Федорова Ксения Викторовна, врач родового отделения, КГБУЗ «Перинатальный центр им. профессора Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края, 680000, Россия, Хабаровск, ул. Истомина, д. 85, +7(4212)45-40-34, zam.pc@mail.ru
Ринчиндоржиева Марина Петровна, к.м.н., заведующая отделом, ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия; главный внештатный специалист по акушерству Минздрава Республики Бурятия, 670000, Россия, Республика Бурятия, Улан- Удэ, ул. Пирогова, д. 156, +7(301)237-31-76, marirmp@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1153-6057

Тубунова Баярма Баировна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности, ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия, 670031, Россия, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 156, +7(3012)37-19-76, tudupova.76@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-6444-2471
Панова Татьяна Вадимовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40 Областной перинатальный центр», 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Смирнова, д. 71, корп. 5, +7(831)217-63-43.
Тихова Ольга Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, +7(831)465-75-75, alisa52@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0002-1241-7076
Жуколенко Ольга Владимировна, к.м.н., главный врач, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40», 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Смирнова, д. 71, +7(831)465-75-75, o-v-man@mail.ru
Шуя Ольга Юрьевна, заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи, ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр»; главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава Забайкальского края, 672038, Россия, Забайкальский край, Чита, ул. Коханского, д. 16, +7(914)457-11-38, ymnenkaya@yandex.ru
Дорфман Оксана Васильевна, заведующая родовым отделением, ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», 672038, Россия, Забайкальский край, Чита, ул. Коханского, д. 16, +7(924)381-76-92, Oksana-dorfman@yandex.ru
Ерохская Татьяна Александровна, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2»; главный внештатный акушер-гинеколог Комитета здравоохранения Волгоградской области, 400008, Россия, Волгоград, ул. Маршала Василевского, д. 70, +7(8442)99-07-18, vokpc2@volganet.ru
Бабаева Лалита Керимхановна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2», 400008, Россия, Волгоград, ул. Маршала Василевского, д. 70, +7(8442)99-07-18, vokpc2@volganet.ru
Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, д. 119, rymashevskyan@mail.ru, https://orcid.org//0000-0003-3349-6914
Кислина Татьяна Васильевна, заведующая отделением патологии бере-менности, ГБУ РО «Перинатальный центр», 344068, Россия, Ростов-наДону, ул. Бодрая, д. 90, tanet-s-n2012@yandex.ru
Дмитриева Светлана Леонидовна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»; доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, 610048, Россия, Киров, ул. Московская, д. 163, +7(909)720-19-99, swdmitr09@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2505-0202
Горев Сергей Николаевич, заведующий родовым отделением, КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», 610048, Россия, Киров, ул. Московская, д. 163, +7(964)254-23-89, gorew.sergei2018@yandex.ru
Мальшкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; Главный внештатный специалист по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин Минздрава России в Центральном федеральном округе, +7(4932)33-62-63, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Песикин Олег Николаевич, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе, заведующий отделом медико-социальных исследований, мониторинга и курации, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20, +7(4932)33-70-13, pesikin@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-3666-5309
Зубенко Владислав Борисович, заместитель главного врача по акушерско- гинекологической помощи, ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», 355041, Россия, Ставропольский край, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44, +7(865)223-93-80, zubenkomd@gmail.com
Лобач Наталия Валерьевна, заведующая акушерским отделением патологии беременности, ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», 355041, Россия, Ставропольский край, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44, +7(865)223-93-80, Natasha-lobach@yandex.ru
Ермакова Татьяна Владимировна, врач акушер-гинеколог высшей категории акушерского отделения патологии беременности, Перинатальный центр БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. В. Шоссе, д. 57, +7(904)315-40-57, fildepersovaya1@yandex.ru
Кормакова Алена Александровна, врач акушер-гинеколог высшей категории акушерского отделения патологии беременности, Перинатальный центр БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. В. Шоссе, д. 57, +7(912)021-15-18, alenka-kara88@mail.ru
Безнощук Виталий Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный акушер-гинеколог г. Санкт-Петербург; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929
Кузьмин Бюзанд Вазгенович, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, +7(812)338-78-66, byuzand@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-7997
Ральникова Анна Юрьевна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, +7(812)338-78-66, anna.ralnikova1510@gmail.com, https:/orcid.org//0000-0003-1875-4567
Куролева Татьяна Юрьевна, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр», 690011, Россия, Владивосток, ул. Можайская, д. 1Б, +7(423)227-63-79, ktu-pc@perinatalvl.ru
Вологодская Елизавета Викторовна, врач акушер-гинеколог, заведующая отделением патологии беременных, ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр», 690011, Россия, Владивосток, ул. Можайская, д. 1Б, +7(423)227-63-79, vologodskaya@perinatalvl.ru
Дикарёва Людмила Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист Минздрава Астраханской области, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, +7(927)661-58-01, dikarevalv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9179-1669
Малышева Ирина Павловна, заместитель руководителя, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, д. 2, +7(903)348-98-74, irina.malysheva@ro.ru, https://orcid.org/0009-0002-1878-8644
Ивам-Сюрюн Азимаа Монбужаевна, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва», 667011, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 159А, +7(999)179-85-65, azimaa2012@yandex.ru
Шакурова Елена Юрьевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ РК «Республиканский перинатальный центр», 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, д. 9, +7(921)621-67-38, shakurova@rpc.karelia.ru
Семёнов Юрий Алексеевич, д.м.н., главный врач, ГБУЗ «Областной перинатальный центр», 454000, Россия, Челябинская область, Челябинск, ул. Воровского, д. 70 стр. 12, u-sirius@mail.ru
Шерстобитов Алексей Васильевич, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава Челябинской области; заместитель главного врача по акушерству, ГБУЗ «Областной перинатальный центр», 454000, Россия, Челябинская область, Челябинск, ул. Воровского, д. 70 стр. 12, Arno1980@yandex.ru
Фортыгин Алексей Яковлевич, заместитель главного врача по гинекологии и акушерству, ГБУЗ «Областной перинатальный центр», 454000, Россия, Челябинская область, Челябинск, ул. Воровского, д. 70 стр. 12, Le.fort@mail.ru
Зюзин Евгений Сергеевич, заведующий операционным блоком акушерства, ГБУЗ «Областной перинатальный центр», 454000, Россия, Челябинская область, Челябинск, ул. Воровского, д. 70 стр. 12, ipselux@gmail.com
Кашеевская Наталья Леонидовна, главный внештатный специалист Пензенской области по акушерству и гинекологии; заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28, +7(937)402-55-25, natela807@mail.ru
Шамина Маргарита Сергеевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности, Перинатальный центр ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28, +7(961)354-24-77, mar-cergevna@yandex.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, +7(910)788-07-13, tanya.prof@yandex.ru
Хаванский Валерий Александрович, врач акушер-гинеколог, заведующий родовым отделением (с операционным), ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», 430013, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, д. 14/5, корп. 1, +7(834)276-42-99, hva1964@mail.ru
Щегольков Михаил Евгеньевич, главный врач ГБУЗ «Липецкий областной перинатальный центр», 398050, Россия, Липецк, ул. Зегеля, д. 6, +7(4742)31-45-96, lopc@zdrav48.ru
Купакова Светлана Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая родовым отделением Перинатального центра, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9.
Клишина Виктория Васильевна, заместитель главного врача по медицинской части, врач акушер-гинеколог, ГОБУЗ «Новгородский областной клинический перинатальный центр имени В.Ю. Мишекурина»; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Новгородской области, 173001, Россия, Великий Новгород, ул. Тихвинская, д. 9/11, +7(921)699-01-12, 853vvk@gmail.com
Автор, ответственный за переписку: Александра Андреевна Михеева, shuratora@mail.ru

Authors' information:
Gennady T. Sukhikh, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, g_sukhikh@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260
Roman G. Shmakov, MD, PhD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director of the Mother and Child Group of Companies; Chief non-staff obstetrics specialist of the Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, r.shmakov@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002
Mark A. Kurtser, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology (named after Academician G.M. Savelieva), Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968
Sergey V. Barinov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, Russia, Omsk, Lenin str., 12, +7(913)633-80-48, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0357-7097
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, v_chuprynin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2997-9019
Alexandra A. Mikheeva, PhD, doctor of the 2nd Department of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373
Elrad Yu. Amiraslanov, PhD, Head of the Department of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, eldis@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241
Ashot M. Grigoryan, PhD, Head of the Interventional Cardiology Department, Lapino Clinical Hospital, https:/orcid.org//0000-0001-9226-0130
Boris A. Konoplev, Obstetrician-Gynecologist, General Manager of HAVEN (Lapino Clinical Hospital) of the Mother and Child Group of Companies, 143030, Russia, Moscow region, Odintsovo district, 1st Uspenskoe highway, 111, +7(495)139-87-26, b.konoplev@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0001-6347-4375
Yulia Yu. Kutakova, PhD, Medical Manager of the Mother and Child Group of Companies for organizational, scientific and educational work, 143081, Russia, Moscow region, Odintsovo district, Lapino village, 1st Uspenskoe highway 111, y.kutakova@mcclinics.ru
Tamara E. Karapetyan, MD, PhD, doctor of the Obstetric Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, tomamed02@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0025-3182
Oksana N. Vasilchenko, PhD, doctor of the 2nd Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4, o_vasilchenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5348-8017
Tatyana M. Zabelina, PhD, doctor at Maternity Department, Perinatal Center of City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, 119421 Russia, Moscow, Novatorov str., 3, romashova-1993@bk.ru, https://orcid.org/0009-0005-0344-2669
Olga F. Serova, MD, PhD, Professor, Head Physician of Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha; Chief non-staff specialist in obstetric services of the Ministry of Health of the Moscow Region, +7(916)193-46-38, olga-serova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4088-4619
Alexey V. Pyregov, MD, PhD, Professor, Deputy Head Physician of Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha; Chief non-staff specialist in anaestesiology-reanimatology of the Ministry of Health of the Moscow Region, +7(916)140-65-49, pyregov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671
Ilyas A. Kulikov, PhD, Head of the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, 142700, Russia, Moscow Region, Zavodskaya str., 17, +7(916)752-86-97, aesculap@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2460-1623
Tamara N. Belousova, PhD, Head Physician, Vidnovsky Perinatal Center, 142700, Russia, Moscow Region, Zavodskaya str., 17, beltamara1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3804-7691
Elena N. Plakhotina, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Vidnovsky Perinatal Center, 142700, Russia, Moscow Region, Zavodskaya str., 17, enp2004@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-6793-2318
Grigory A. Penzhoyan, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, MD, Professor, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532
Tatiana B. Makukhina, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partisan str., 6/2, soltatiana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0536-4500
Margarita D. Andreeva, Chief non-staff specialist in obstetrics at the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, MD, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, +7(861)222-05-43, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965
Olga A. Shapovalova, Deputy Chief Physician in Obstetrics and Gynecology, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, PhD, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, +7(861)222-04-83, shapovalova_25@mail.ru
Gayane V. Kamenskikh, obstetrician-gynecologist at the Obstetric Observational Department, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, PhD, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, +7(861)222-04-83, gaene@mail.ru
Svetlana V. Lobach, Head of the Department of Obstetric Pathology of Pregnant Women No.1, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Obstetrician-gynecologist of the highest category, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, +7(861)222-04-83, lobach_sv@mail.ru
Tamara I. Pozdnyakova, PhD, Deputy Chief Medical Officer, Kabardino-Balkarian Republican Perinatal Center, Ministry of Health of Kabardino-Balkarian Republic, 360032, Russia, KBR, Nalchik, Shogenova str., 34, +7(928)709-93-95, perinatal.nalchik@mail.ru
Irina V. Saveljeva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, Omsk, Russia, Lenin str., 12, +7(913)654-35-77, saveljeva_iv_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9342-7342
Elena A. Bukharova, PhD, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, Omsk, Russia, Lenin str., 12, +7(913)661-98-88, buxarova88@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6093-3721
Natalya V. Nosova, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, Omsk, Russia, Lenin str., 12, +7(951)417-44-52, natalya-nosova-85@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2362-5367
Vitaly B. Tskhay, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str. 1, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2228-3884
Yuriy S. Raspopin, PhD, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Institute of Postgraduate Education, Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, +7(950)413-87-48, oar24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5550-1628
Yuliya G. Garber, Deputy Chief Physician for obstetric and gynecological care, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, 660074, Russia, Krasnoyarsk, Academician Kirensky str., 2A, +7(902)940-28-92, kkkc@pericentr.ru

Igor R. Wecker, PhD, Deputy Chief Physician for obstetric and gynecological care, Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, 460000, Russia, Orenburg, Nevelskaya str., 24, +7(3532)446570, ivekker@rambler.ru

Olga N. Jurlova, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Department of Pregnancy Pathology, Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, 460000, Russia, Orenburg, Nevelskaya str., 24, +7(3532)44-65-70, anis1979@mail.ru

Marina V. Nechaeva, PhD, Head of the Reception Department of the obstetric building, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159, +7(846)956-12-15, marinanechaeva2010@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6468-8199

Tatyana S. Belokoneva, PhD, Head of the Department of Antenatal Fetal Protection and Ultrasound Diagnostics of the obstetric building, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159, +7(846)956-12-15, belokonevats@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5923-9129

Natalya V. Protopopova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyny Ave., 100, +7(3952)46-28-01, doc_protopopova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1740-228X

Victoria N. Dudakova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyny Ave., 100, +7(3952)46-28-01, vdud@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2916-5688

Denis A. Novichkov, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; Chief non-staff obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of Saratov Region, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya str., 112, +7(904)241-34-64, dnovichkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6945-835X

Natalia F. Khvorostukhina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya str., 112, +7(927)277-79-35, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5864-3397

Natalia Yu. Vladimirova, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Perinatal Center named after Professor G.S. Postol, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, 680000, Russia, Khabarovsk, Istomina str., 85, +7(4212)45-40-34, zam.pc@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-1776-7168

Ksenia V. Fedorova, Physician at the Maternity Department, Perinatal Center named after Professor G.S. Postol, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, 680000, Russia, Khabarovsk, Istomina str., 85, +7(4212)45-40-34, zam.pc@mail.ru

Ksenia P. Rinchindorzhieva, PhD, Head of Department, Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Buryatia; Chief non-staff specialist in obstetrics of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia, 670031, Russia, Buryatia, Ulan-Ude, Pirogova str., 15b, +7(301)237-31-76, marirmp@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1153-6057

Ksenia B. Tudupova, PhD, Head of the Pregnancy Pathology Department, Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Buryatia, 670031, Russia, Buryatia, Ulan-Ude, Pirogova str., 15b, +7(301)237-19-76, tudupova.76@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-6444-2471

Tatiana V. Panova, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Regional Perinatal Center of City Clinical Hospital No. 40, 603083, Russia, Nizhny Novgorod, Smirnov Hero str., 71/5, +7(831)217-63-43, tatvpanova@yandex.ru

Olga I. Guseva, MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sqr., 10/1, +7(831)465-75-75, alisa52@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0002-1241-7076

Olga V. Manuilenko, PhD, Chief Physician of City Clinical Hospital No. 40, 603083, Russia, Nizhny Novgorod, Smirnov Hero str., 71/5, +7(831)217-63-43, o-v-man@mail.ru

Olga Yu. Brum, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecological Care, Transbaikal Regional Perinatal Center; Chief non-staff specialist in obstetrics and gynecology of the Ministry of Health of Transbaikal region, 672038, Russia, Chita, Transbaikal region, Kokhansky str., 16, +7(914)457-11-38, ymnenkaya@yandex.ru

Oksana V. Dorfman, Head of the Maternity Department, Transbaikal Regional Perinatal Center, 672038, Russia, Chita, Transbaikal region, Kokhansky str., 16, +7(924)381-76-92, Oksana-dorfman@yandex.ru

Tatiana A. Verovskaya, Chief non-staff obstetrician-gynecologist at the Health Committee of the Volgograd region; Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, 400008, Russia, Volgograd, Marshal Vasilevsky str., 70, +7(8442)99-07-18, vokpc2@volganet.ru

Lolita K. Baboeva, Obstetrician-gynecologist, Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, 400008, Russia, Volgograd, Marshal Vasilevsky str., 70, +7(8442)99-07-18, vokpc2@volganet.ru

Alexander N. Rymashevsky, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Suvorov str., 119, rymashevskyan@mail.ru, https://orcid.org//0000-0003-3349-6914

Tatyana V. Khvalina, Head of the Department of Pathology of Pregnancy, Rostov Regional Perinatal Center, 344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodray str., 90, super-x-n2012@yandex.ru

Svetlana L. Dmitrieva, PhD, Deputy Chief Physician for obstetric and gynecological care, Kirov Regional Clinical Perinatal Center; obstetrician-gynecologist, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, 610048, Russia, Kirov, Moskovskaya str., 163, +7(909)720-19-99, swdmitr09@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2505-0202

Sergey N. Gorev, Head of the Delivery Department, Kirov Regional Clinical Perinatal Center, 610048, Russia, Kirov, Moskovskaya str., 163, +7(964)254-23-89, gorew.sergei2018@yandex.ru

Anna I. Malyshkina, MD, PhD, Professor, Director of the Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of Russia, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8; Chief non-staff specialist in obstetrics, gynecology and reproductive health of women of the Ministry of Health of Russia in the Central Federal District of Russia, +7(4932)33-62-63, ivniimid@inbox.ru, https:/orcid.org/0000-0002-1145-0563

Oleg N. Pesikin, PhD, Deputy Director for Medical Work, Head of the Department of Medical and Social Research, Monitoring and Curation, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of Russia, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20, +7(4932)33-70-13, pesikin@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-3666-5309

Vladislav B. Zubenko, Deputy Chief Physician for obstetric and gynecological care, Stavropol Krai Clinical Perinatal Center, 355041 Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Lomonosov str., 44, +7(865)223-93-80, zubenkomd@gmail.com

Natalia V. Lobach, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Stavropol Krai Clinical Perinatal Center, 355041, Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Lomonosov str., 44, +7(865)223-93-80, Natasha-lobach@yandex.ru

Tatyana V Briukhacheva, Physician at the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, First Republican Clinical Hospital, Perinatal Center, 426039, Russia, Izhevsk, V. Highway str., 57, +7(904)315-40-57, fildepersovaya1@yandex.ru

Alyona A. Karavaeva, Physician at the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, First Republican Clinical Hospital, Perinatal Center, 426039, Russia, Izhevsk, V. Highway str., 57, +7(912)021-15-18, alenka-kara88@mail.ru

Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929

Byuzand V. Arakelyan, MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, +7(812)338-78-66, byuzand@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-7997

Anna Yu. Ralnikova, Obstetrician-Gynecologist at the Obstetric Department of Pregnancy Pathology at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 197022, Russia, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, +7(812)338-78-66, anna.ralnikova1510@gmail.com, https://orcid.org//0000-0003-1875-4567

Tatyana Yu. Kurleeva, PhD, Chief Physician, Primorsky Regional Perinatal Center, 690011, Russia, Vladivostok, Mozhayskaya str., 1B, +7(423)227-63-79, ktu-pc@perinatalvl.ru

Elizaveta V. Vologodskaya, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Primorsky Regional Perinatal Center, 690011, Russia, Vladivostok, Mozhayskaya str., 1B, +7(423)227-63-79, vologodskaya@perinatalvl.ru

Lyudmila V. Dikareva, MD, PhD, Professor, Head of the Department Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty with Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str., 121, +7(927)661-58-01, dikarevalv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9179-1669

Irina P. Malysheva, Deputy Head of Obstetrics and Gynecology, Regional Perinatal Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva str., 2, +7(903)348-98-74, irina.malysheva@ro.ru, https://orcid.org/0009-0002-1878-8644
Azimaa M. Idam-Syuryun, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Perinatal Center of Republic of Tyva, 667011, Russia, Tyva Republic, Kyzyl, Oyuna Kursedi str., 59A, +7(999)179-85-65, azimaa2012@yandex.ru
Elena Yu. Shakurova, PhD, Deputy Chief Physician, Republic Perinatal Center, 185002, Russia, Petrozavodsk, Syktyvkar str., 9, shakurova@rpc.karelia.ru
Yurii A. Semenov, PhD, Chief Physician, Regional Perinatal Center, 454000, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70-12, u-sirius@mail.ru
Aleksei V. Sherstobitov, Chief non-staff specialist - obstetrician-gynecologist at the Ministry of Health of Chelyabinsk Region; Deputy Chief Physician of Obstetrics, Regional Perinatal Center, 454000, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70-12, Arno1980@yandex.ru
Aleksei Ia. Fortygin, Deputy Chief of Gynecology, Regional Perinatal Center, 454000, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70-12, Le.fort@mail.ru
Evgenii S. Ziuzin, Head of the Surgery Department, Regional Perinatal Center, 454000, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70-12, ipselux@gmail.com
Natalya L. Kashlevskaya, Chief non-staff specialist of the Penza region in obstetrics and gynecology; Deputy Chief Physician for obstetric and gynecological care, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, 440026, Russia, Penza, Lermontov str., 28, +7(937)402-55-25, natela807@mail.ru
Margarita S. Shamina, Obstetrician-Gynecologist at the Department of Pregnancy Pathology, Perinatal Center, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, 440026, Russia, Penza, Lermontov str., 28, +7(961)354-24-77, mar-cergevna@yandex.ru
Tatyana A. Gustovarova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology FDPO, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 214019, Russia, Smolensk, Krupskoj str., 28, +7(910)788-07-13, tanya.prof@yandex.ru
Valeriy A. Khavansky, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Maternity Department, Mordovian Republican Central Clinical Hospital, 430013, Russia, Saransk, Pobedy str., 14/5, building 1, +7(834)276-42-99, hva1964@mail.ru
Mikhail E. Shchegolkov, Chief Physician, Lipetsk Regional Perinatal Center, 398050, Russia, Lipetsk, Zegelya str., 6, +7(4742)31-45-96, lopc@zdrav48.ru
Svetlana A. Kulakova, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Labor Department, Perinatal Center, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 308007, Russia, Belgorod, Nekrasova str., 8/9.
Viktoria V. Klishina, Deputy Chief Physician, Obstetrician-Gynecologist, V.Y. Mishekurin Novgorod Regional Clinical Perinatal Center; Chief non-staff specialist in obstetrics and gynecology of the Ministry of Health of Novgorod Region, 173001, Russia, Veliky Novgorod, Tihviskaya str., 9/11, +7(921)699-01-12, 853vvk@gmail.com
Corresponding author: Alexandra A. Mikheeva, shuratora@mail.ru

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

22-23 Марта 2024
Москва

X КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

rosoncoweb.ru

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2024

О.В. ТЫСЯЧНЫЙ[1], О.Р. БАЕВ[1,2], А.О. ЗИМИНА[1], Л.В. КРЕЧЕТОВА[1]

ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ МАКРОСОМИИ ПЛОДА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

[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

Известно, что низкие уровни PAPP-A в сыворотке крови матери в I триместре беременности связаны с повышенным риском развития задержки роста плода и/или маловесного плода. Имеются данные о корреляции концентрации PAPP-A в плазме крови беременной и весом плода в I, II и III триместрах. При изучении взаимосвязи уровней PAPP-A и/или β-ХГЧ с рождением крупного плода данные противоречивы, в связи с чем возникает потребность в дальнейших исследованиях для уточнения возможности прогнозирования макросомии плода с их помощью.

Цель: *Определение взаимосвязи показателей пренатального скрининга I триместра с развитием крупного плода.*

Материалы и методы: *Ретроспективное когортное исследование, включившее 408 здоровых первородящих женщин, которые были разделены на 2 группы: основная (n=298) – новорожденные с массой тела до 4000 г, группа сравнения (n=110) – новорожденные с массой тела 4000 г и более. В I триместре были оценены уровни β-ХГЧ, PAPP-A, PIGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.*

Результаты: *Полученные данные показали, что содержание PAPP-A (MoM) 1,08 против 1,2 (p=0,04), PIGF (пг/мл) 21,18 против 25 (p=0,008) и PIGF (MoM) 0,78 против 0,85 (p=0,04) было значительно выше в группе с крупными размерами плода. Кроме того, обнаружена прямая корреляционная связь изучаемых маркеров с массой при рождении.*

Заключение: *Полученные данные могут свидетельствовать, что уже на этапе первой волны инвазии трофобласта формируются ассоциации для развития макросомии. Однако, по-видимому, для ее реализации необходимо сочетание с другими предрасполагающими факторами.*

Ключевые слова: *крупный плод, макросомия плода, β-ХГЧ, PAPP-A, PIGF.*

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

Для цитирования: Тысячный О.В., Баев О.Р., Зимина А.О., Кречетова Л.В. Предпосылки формирования макросомии плода на основе определения биомаркеров в первом триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 68-73
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.236

©A group of authors, 2024

O.V. TYSYACHNYI[1], O.R. BAEV[1,2], A.O. ZIMINA[1], L.V. KRECHETOVA[1]

DETERMINATION OF THE PREREQUISITES FOR FETAL MACROSOMIA USING BIOMARKERS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

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

Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester of pregnancy are associated with an increased risk of developing fetal growth restriction and/or low-weight fetuses. There is evidence of a correlation between the blood plasma concentration of PAPP-A in a pregnant woman and the weight of the fetus in the 1st, 2nd, and 3rd trimesters. However, when studying the relationship between PAPP-A and/or β-hCG and the birth of a large fetus, the data are contradictory, highlighting the need for further research to clarify the possibility of predicting fetal macrosomia.

Objective: *To determine the relationship between prenatal screening indicators in the first trimester and the development of a large fetus.*

Materials and methods: *This retrospective cohort study included 408 healthy primiparas. The patients were divided into a study group (n=298), including newborns weighing up to 4000 g, and a control group (n=110), including newborns weighing 4000 g or more. In the first trimester, the levels of β-hCG, PAPP-A, and PIGF in the blood serum were assessed using an enzyme immunoassay.*

Results: *The data obtained showed that the levels of PAPP-A (MoM) were 1.08 versus 1.2 (p=0.04), PIGF (pg/ml) 21.18 versus 25 (p=0.008), and PIGF (MoM) 0.78 versus 0.85 (p=0.04), which was significantly higher in the group with large fetuses. Additionally, there was a direct correlation between the studied markers and birth weight.*

Conclusion: *The data obtained demonstrated the formation of associations with the development of macrosomia as early as the first wave of trophoblast invasion. However, its realization apparently requires a combination of predisposing factors.*

Keywords: *large fetus, fetal macrosomia, β-hCG, PAPP-A, PIGF.*

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

For citation: Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Zimina A.O., Krechetova L.V. Determination of the prerequisites for fetal macrosomia using biomarkers in the first trimester of pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 68-73 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.236

В современных условиях внедрение в акушерскую практику комбинированного биохимического скрининга позволило прогнозировать развитие ряда осложнений при беременности. В клинической практике изначально маркеры сыворотки крови изучались для скрининга хромосомных аномалий плода. При этом в настоящее время они также используются в качестве метода диагностики нарушений плацентации, таких как преэклампсия и синдром задержки роста плода [1].

Известно, что в сыворотке крови матери низкие уровни ассоциированного с беременностью протеина А (PAPP-A) в I триместре беременности связаны с повышенным риском развития задержки роста плода или рождения маловесного плода [2–4].

Ряд проведенных исследований показал прямую корреляцию высокого уровня содержания PAPP-A в I триместре беременности и макросомии плода [5–8]. Chełchowska M. et al. обнаружили корреляцию концентрации PAPP-A в плазме крови беременной и веса плода как в I, так и во II и III триместрах беременности [9]. По данным Schwartz N. et al., размер плаценты при родах коррелирует с массой тела новорожденного, указывая на ее роль в развитии макросомии плода [10]. В то же время между содержанием этого гликопротеина в пуповинной крови и весом плода имелась реципрокная связь [11].

Вместе с тем, в других исследованиях не удалось подтвердить связи макросомии с уровнем PAPP-A и/или β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) в I триместре беременности [12, 13]. По данным Monari F. et al. (2021), точность прогнозирования повышает одновременный учет таких факторов, как паритет родов и индекс массы тела [14].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные о связи биохимических маркеров I триместра беременности и макросомии плода противоречивы, и требуются дальнейшие исследования для уточнения возможности прогнозирования формирования крупного плода с их помощью.

Цель исследования: определение взаимосвязи показателей пренатального скрининга I триместра с развитием крупного плода.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование с анализом 9672 историй родов с 2022 г. по 2023 г. из электронной базы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критериями включения в исследование явились: первые роды, возраст от 18 до 40 лет, одноплодная беременность, наступившая самопроизвольно, головное предлежание плода, доношенный срок беременности, нормальные значения индекса массы тела, прибавка массы тела за период беременности менее 12 кг, родоразрешение, произошедшее в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова».

Критериями невключения служили: ожирение, прибавка массы тела за период беременности более 12 кг, тяжелая соматическая патология женщин, осложненное течение беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет), аномалии развития женских половых органов, пороки развития плода, многоплодная беременность.

Клинико-анамнестические данные, характер течения беременности женщин, а также состояние

детей при рождении были получены из архивных записей историй родов и историй новорожденных.

Все женщины прошли комбинированный пренатальный скрининг I триместра на сроке беременности 11^{+1}–13^{+6} недель. Мы произвели оценку уровней β-ХГЧ, PAPP-A, плацентарного фактора роста (PlGF). После забора крови из локтевой вены беременной показатели β-ХГЧ, PAPP-A, PlGF определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (DELFIA Xpress, США) и соответствующими наборами реагентов DELFIA Xpress kit (Wallac Oy, Турку, Финляндия). Поскольку на концентрацию плацентарных гормонов оказывает влияние срок гестации, определяемый по копчико-теменному размеру плода, возраст и антропометрические данные матери, данные ее анамнеза, при помощи программы Astraia Software Version 2.8 (Германия) был проведен перевод абсолютных значений в значения, кратные медианам. Показатели считались референсными в диапазоне от 0,5 до 2,0 MoM.

Критериям включения соответствовали 408 женщин. Все обследованные женщины после прохождения отбора по критериям включения были разделены на две группы: 1-я группа, основная (n=298), включала новорожденных с массой тела до 4000 г; 2-я группа, сравнения (n=110), – новорожденных с массой тела 4000 г и более.

В качестве первичного изучаемого исхода служило определение различий изучаемых маркеров между группами; в качестве вторичного изучаемого исхода – определение связи между содержанием маркеров скрининга I триместра и крупными размерами плода.

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

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистических программ IBM SPSS Statistics 22 for Windows и MedCalc Statistical version 22.007 for Windows. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для проверки равенства дисперсий перед применением параметрических методов статистики использовали критерий Фишера. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентов, для сравнения групп между собой использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Корреляционный анализ выполняли с помощью рангового коэффициента Спирмена, различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

Нами не было выявлено различий при сравнении исследуемых групп по возрастным показателям, средним значениям индекса массы тела и общей прибавке массы тела за период беременности.

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

Срок беременности на момент родоразрешения не отличался в группах, и в основной группе составил 278,3 (2,7) дня – 39 недель 5 дней против 278,8 (1,9) дня, или 39 недель 5 дней, в группе сравнения (p=0,32).

Во всех наблюдениях родились живые дети. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте значимо не различалась (p=0,27). На 5-й минуте различия между группами также не обнаружены (p=0,66). Оценка антропометрических данных новорожденных закономерно выявила значимо большую массу и длину тела в группе крупного плода (p<0,0001). Характеристика групп новорожденных представлена в таблице 2.

На первом этапе мы провели сравнительный анализ содержания β-ХГЧ, PAPP-A, PlGF в основной группе и группе сравнения. Полученные нами данные показали, что содержание PAPP-A (MoM), PlGF (пг/мл) и PlGF (MoM) было значительно выше в группе с крупными размерами плода (табл. 3).

Для оценки взаимосвязи биохимических показателей с массой тела при рождении проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Анализ обнаружил очень слабую связь между крупными размерами плода и PAPP-A (MoM), PlGF (MoM) и слабую связь с PlGF (пг/мл). Оценка взаимосвязи биохимических показателей с массой плода показала очень слабую связь с PAPP-A (МЕ/л) и PAPP-A (MoM), и слабую связь с PlGF (пг/мл) и PlGF (MoM).

Обсуждение

В нашем исследовании мы изучили взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском развитием крупного плода. Известно, что возраст беременной старше 35 лет, индекс массы тела более 29 кг/м^2, прибавка за период беременности в весе более 10 кг, паритет родов более двух являются факторами риска формирования крупного плода [15–17]. В связи с чем в нашем исследовании были целенаправленно взяты первородящие женщины с нормальными значениями индекса массы тела и прибавки в весе за период беременности, что позволило исключить влияние этих факторов и изучить только плацентарные факторы риска.

Из литературы известно, что уровень PAPP-A <0,4 ммоль и β-ХГЧ <0,3 MoM коррелирует с высоким риском рождения плода, маловесного к сроку гестации [18]. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в содержании β-ХГЧ в исследуемых группах. Однако нами выявлены различия в содержании PAPP-A (MoM), PlGF (пг/мл) и PlGF (MoM).

PAPP-A представляет собой цинксодержащую металлопротеиназу, принадлежащую к суперсемейству метцинцина. Концентрация PAPP-A увеличивается с течением беременности до родов. Низкие уровни протеазы в течение I триместра беременности у беременных без хромосомных аномалий связаны с неблагоприятными перинатальными исходами, включая задержку внутриутробного развития, выкидыш и низкий вес при рождении [19]. Ozdemir S. et al. в своем исследовании показали, что уровень PAPP-A (MoM) положительно коррелировал с массой плода при рождении (p=0,04) [20]. Полученные нами данные демонстрируют, что уровень PAPP-A (MoM) у женщин с крупными размерами плода составлял 1,2 и был значительно выше, чем у женщин с нормальными размерами плода (1,08) (p=0,04). Похожие результаты

Таблица 1. Частота соматических и гинекологических заболеваний, течение беременности

Тип заболевания		Основная группа (n=298)	Группа сравнения (n=110)	p-значение
Возраст, лет		31,4 (2,7)	31,7 (1,7)	0,35
Индекс массы тела, кг/м^2		27 (8,7)	27 (9,1)	0,27
Прибавка в весе, кг		10,6 (3,5)	11,7 (4,5)	0,19
Соматические заболевания	Органы зрения, абс. (%)	11/298 (3,6)	5/110 (4,5)	0,69
	ЛОР-органы, абс. (%)	9/298 (3,0)	3/110 (2,7)	0,87
	Желудочно-кишечный тракт, абс. (%)	12/289 (4,1)	4/110 (3,6)	0,81
	Сердечно-сосудистая система, абс. (%)	4/289 (1,3)	2/110 (1,8)	0,75
	Мочевыделительная система, абс. (%)	8/298 (2,6)	3/110 (2,7)	0,98
Гинекологические заболевания	Эктопия шейки матки, абс. (%)	13/298 (4,3)	5/110 (4,5)	0,93
	Дисфункция яичников, абс. (%)	3/298 (1,0)	1/110 (0,9)	0,92
	Миома матки, абс. (%)	10/298 (3,3)	3/110 (2,7)	0,74
	Опухолевидные образования придатков матки (кисты яичников), абс. (%)	10/298 (3,3)	4/110 (3,6)	0,89
Течение беременности	Ранний токсикоз, абс. (%)	20/298 (6,7)	7/110 (6,3)	0,90
	Угрожающий выкидыш, абс.(%)	10/298 (3,3)	4/110 (3,6)	0,89
	Угроза преждевременных родов, абс. (%)	5/298 (1,6)	1/110 (0,9)	0,57
	Анемия беременных, абс. (%)	13/298 (4,3)	5/110 (4,5)	0,93
	Отеки беременных, абс. (%)	5/298 (1,6)	1/110 (0,9)	0,57

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

Таблица 2. Характеристика новорожденных в исследуемых группах

Параметр	Основная группа (n=298)	Группа сравнения (n=110)	p-значение
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы), Me (Q1–Q3)	8 (8–8)	8 (8–8)	0,27
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы), Me (Q1–Q3)	9 (9–9)	9 (9–9)	0,66
Масса тела новорожденных (г), Me (Q1–Q3)	3357 (3060–3666)	4210 (4116–4334)	**<0,0001**
Длина тела новорожденных (см), Me (Q1–Q3)	52 (50–53)	55 (54–56)	**<0,0001**

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

Таблица 3. Состав маркеров периферической крови беременных, Me (Q1–Q3)

Параметр	Содержание маркеров		p-значение
	Основная группа (n=298)	Группа сравнения (n=110)	
PlGF, мЕ/л	41,5 (28,95–65,85)	47,9 (32,26–69,59)	0,16
PlGF, MoM	1,12 (0,77–1,77)	1,17 (0,83–1,75)	0,76
PAPP-A, мЕ/л	3,0 (2,05–4,03)	3,19 (2,29–4,86)	0,20
PAPP-A, MoM	1,08 (0,77–1,6)	1,2 (0,92–1,67)	**0,04**
sFlt-1, нг/мл	21,18 (16,81–25,94)	25 (18,95–38,2)	**0,008**
sFlt-1, MoM	0,78 (0,59–0,95)	0,85 (0,68–1,2)	**0,04**

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

Таблица 4. Корреляционные связи между содержанием маркеров скрининга I триместра и массой тела плода при рождении

Параметр	Коэффициент корреляции (*r*) и *p*-значения
	Масса при рождении
β-ХГЧ, МЕ/л	-0,035 (*p*=0,48)
β-ХГЧ, МоМ	-0,047 (*p*=0,349)
PAPP-A, МЕ/л	0,102 (***p*=0,044**)
PAPP-A, МоМ	0,141 (***p*=0,005**)
PlGF, пг/мл	0,262 (***p*=0,002**)
PlGF, МоМ	0,229 (***p*=0,007**)

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

приводят Tul N. et al., которые показали, что содержание PAPP-A (МоМ) в диапазоне 0,76 МоМ характерно для маловесных новорожденных ($p=0,002$), а 1,12 МоМ – для крупного плода ($p=0,03$) [21].

Особый интерес вызвало изучение PlGF, поскольку плацента является основным его источником [22]. Известно, что циркулирующие уровни PlGF заметно повышаются во время беременности; при этом PlGF индуцирует пролиферацию, миграцию и активацию эндотелиальных клеток, играя тем самым центральную роль в развитии и созревании плацентарной сосудистой системы и кровообращения [23]. Кроме того, показано, что PlGF играет роль в развитии и функционировании сосудистой сети плаценты [24]. Уровень PlGF увеличивается с ранних сроков беременности до 29–32 недель и в дальнейшем снижается. Это отражает снижение выработки PlGF синцитиотрофобластом и трофобластом в III триместре беременности, поскольку плацента становится «старее» и понижает свои функциональные способности [25]. Ранее проведенные работы показали, что в I триместре беременности очень низкие показатели PlGF в сыворотке крови матери 111,5 мкмоль/л способствуют развитию декомпенсированных форм плацентарной недостаточности и преждевременному прерыванию беременности ($r=0,89$, $p<0,01$) [26]. Полученные нами данные показали, что при крупных размерах плода содержание PlGF значительно выше, чем при нормальных (25 против 21,18 пг/мл, $p=0,008$ или 0,85 против 0,78 МоМ, $p=0,04$). Похожие результаты приводят в своем исследовании Zbucka-Kretowska M. et al., которые показали, что у крупных плодов отмечено более высокое содержание PlGF ($p=0,04$) [27].

Кроме того, нами обнаружена прямая корреляционная связь изучаемых нами маркеров с массой при рождении.

Заключение

Полученные данные показали, что уже на этапе первой волны инвазии трофобласта формируются ассоциации для развития макросомии. Однако, по-видимому, для ее реализации необходимо сочетание с другими предрасполагающими факторами (индекс массы тела более 29 кг/м^2, прибавка за период беременности в весе более 10 кг, гестационный сахарный диабет, паритет родов более двух).

К сильной стороне настоящего исследования относится то, что это первое отечественное исследование, показавшее взаимосвязь указанных маркеров с макросомией плода. Одним из основных ограничений настоящего исследования является то, что размер выборки был относительно небольшим.

Таким образом, дальнейшее изучение показателей пренатального скрининга I триместра поможет выделить группу риска для разработки мер профилактики макросомии плода у первородящих женщин.

Литература/References

1. *Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г., Степанов И.А., Гавриленко М.М., Степанов В.А.* Возможность прогнозирования задержки роста плода на основе определения биомаркеров в плазме крови. Акушерство и гинекология. 2023;2:18-24. [Izhoykina E.V., Trifonova E.A., Kutsenko I.G., Stepanov I.A., Gavrilenko M.M., Stepanov V.A. Feasibility of predicting fetal growth restriction, by identifying plasma biomarkers. Obstetrics and Gynecology. 2023;(2):18-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.269.
2. *Honarjoo M., Zarean E., Tarrahi M., Kohan S.* Role of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human-derived chorionic gonadotrophic hormone (free β-hCG) serum levels as a marker in predicting of small for gestational age (SGA): A cohort study. J. Res. Med. Sci. 2021;26(1):104. https://dx.doi.org/10.4103/jrms.JRMS_560_20.
3. *Mohamad Jafari R., Masihi S., Barati M., Maraghi E., Sheibani S., Sheikhvatan M.* Value of pregnancy-associated plasma protein-A for predicting adverse pregnancy outcome. Arch. Iran Med. 2019; 22(10):584-7.
4. *Poon L.C.Y., Karagiannis G., Stratieva V., Syngelaki A., Nicolaides K.H.* First-trimester prediction of macrosomia. Fetal Diagn. Ther. 2011; 29(2):139-47. https://dx.doi.org/10.1159/000318565.
5. *Gabbay-Benziv R., Esin S., Baschat A.A.* Incorporating first trimester analytes to predict delivery of a large for gestational infant in women with impaired glucose tolerance. J. Perinat. Med. 2015;43(3):299-303. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2014-0041.
6. *Baer R.J., Lyell D.J., Norton M.E., Currier R.J., Jelliffe-Pawlowski L.L.* First trimester pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016;198:1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.019.
7. *Rossi A., Vogrig E., Ganzitti L., Forzano L., Simoncini G., Romanello I.* et al. Prediction of large-for-gestation neonates with first-trimester maternal serum PAPP-A. Minerva Ginecol. 2014;66(5):443-7.
8. *Turrado Sánchez E.M., De Miguel Sánchez V., Macía Cortiñas M.* Correlation between PAPP-A levels determined during the first trimester and birth weight at full-term. Reprod. Sci. 2023;30(11):3235-42. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-023-01270-4.

8. *Chełchowska M., Gajewska J., Mazur J., Ambroszkiewicz J., Maciejewski T.M., Leibschang J.* Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. Arch. Med. Sci. 2016;6:1256-62. https://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.62908.
9. *Schwartz N., Quant H.S., Sammel M.D., Parry S.* Macrosomia has its roots in early placental development. Placenta. 2014;35(9):684-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.06.373.
10. *DiPrisco B., Kumar A., Kalra B., Savjani G.V., Michael Z., Farr O.* et al. Placental proteases PAPP-A and PAPP-A2, the binding proteins they cleave (IGFBP-4 and -5), and IGF-I and IGF-II: Levels in umbilical cord blood and associations with birth weight and length. Metabolism. 2019;100:153959. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153959.
11. *Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H.* et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). Am. J. Obstet. Gynecol. 2004;191(4):1446-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052.
12. *Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A.O.* The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 201(4):412.e1-412.e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.016.
13. *Monari F., Menichini D., Spano' Bascio L., Grandi G., Banchelli F., Neri I.* et al. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):654. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04127-3.
14. *Одинокова В.А., Шмаков Р.Г., Чаговец В.В.* Прогнозирование, профилактика и тактика ведения беременности и родоразрешения при фетальной макросомии. Акушерство и гинекология. 2018;1:14-20. [Odinokova V.A., Shmakov R.G., Chagovets V.V. Fetal macrosomia: prediction, prevention, and tactics for management of pregnancy and delivery. Obstetrics and Gynecology. 2018;(1):14-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.14-20.
15. *Yadav H., Lee N.* Factors influencing macrosomia in pregnant women in a tertiary care hospital in Malaysia. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014;40(2):439-44. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12209.
16. *Nkwabong E., Nzalli Tangho G.R.* Risk factors for macrosomia. J. Obstet. Gynecol. India. 2015;65(4):226-9. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-014-0586-4.
17. *Kirkegaard I., Henriksen T.B., Uldbjerg N.* Early fetal growth, PAPP-A and free β-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011;37(3):341-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.8808.
19. *Costa M.A.* The endocrine function of human placenta: an overview. Reprod. Biomed. Online. 2016;32(1):14-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
20. *Ozdemir S., Sahin O., Acar Z., Demir G.Z., Ermin E., Aydin A.* Prediction of pregnancy complications with maternal biochemical markers used in down syndrome screening. Cureus. 2022;14(3):e23115. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.23115.
21. *Tul N., Pusenjak S., Osredkar J., Spencer K., Novak-Antolic Z.* Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betahCG, PAPP-A and inhibin-A. Prenat. Diagn. 2003;23(12):990-6. https://dx.doi.org/10.1002/pd.735.
22. *Павлов К.А., Дубова Е.А. Шеголев А.И.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010;6:10-5. [Pavlov K.A., Dubova Ye.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: a role of placental growth factor and angiopoietins. Obstetrics and Gynecology. 2010;(6):10-5 (in Russian)].
23. *Yanachkova V., Staynova R., Stankova T., Kamenov Z.* Placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein-A as potential early predictors of gestational diabetes mellitus. Medicina (Kaunas). 2023;59(2):398. https://dx.doi.org/10.3390/medicina59020398.
24. *Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A.* Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review. Placenta. 2000;21:S16-24. https://dx.doi.org/10.1053/plac.1999.0524.
25. *Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.-H., England L.J., Yu K.F.* et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2004;350(7):672-83. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031884.
26. *Баринов С.В., Рогова Е.В., Кадцына Т.В. Шамина И.В.* Прогнозирование плацентарной недостаточности при многоплодной беременности на основании определения фактора роста плаценты. Акушерство и гинекология. 2015;7:43-7. [Barinov S.V., Rogova E.V., Kadtsyna T.V., Shamina I.V. Prediction of placental insufficiency in multiple pregnancy, by identifying placental growth factor. Obstetrics and Gynecology. 2015;(7):43-7 (in Russian)].
27. *Zbucka-Kretowska M., Kuzmicki M., Telejko B., Goscik J., Ciborowski M., Lipinska D.* et al. First-trimester irisin and fetuin-A concentration in predicting macrosomia. J. Matern. Neonatal Med. 2019;32(17):2868-73. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1450859.

Поступила 11.10.2023
Принята в печать 04.12.2023
Received 11.10.2023
Accepted 04.12.2023

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, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971
Зимина Анна Овиковна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, врач акушер-гинеколог 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X
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, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476

Authors' information:
Oleg V. Tysyachnyi, Ph.D., Researcher at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, o_tysyachny@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971
Anna O. Zimina, PhD, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education, obstetrician-gynecologist of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X
Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476

©Коллектив авторов, 2024

А.С. БОЛЬШАКОВА[1], И.Ю. БАРКОВ[1], Н.А. ФРАНКЕВИЧ[1], Т.А. ЯРЫГИНА[2,3], Р.Г. ШМАКОВ[1]

ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА ПРИ РЕДКОМ СОЧЕТАНИИ ХРОМОСОМНОГО И МОНОГЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

В данной статье представляется случай ранее не опубликованного в мировой литературе сочетания трисомии хромосомы X и недержания пигмента (НП) у недоношенной новорожденной девочки с экстремально низкой массой тела.

Изучение задержки роста плода (ЗРП) представляется крайне важным, так как она является одной из ведущих причин мертворождений, неонатальной заболеваемости и смертности. Последние исследования показывают, что неинвазивный пренатальный скрининг (НИПС) анеуплоидий плода по крови матери может быть полезен в ведении беременностей высокого акушерского риска. Метод применяется для определения основных анеуплоидий у плода, включая численные нарушения по половым хромосомам.

В нашем клиническом наблюдении по результатам раннего комбинированного скрининга пациентка была отнесена к группе высокого риска развития преэклампсии и ЗРП, которые, несмотря на проведение профилактических мероприятий, манифестировали в конце II триместра беременности. У новорожденной девочки с первых дней жизни развились кожные поражения, характерные для НП, наследуемого по Х-сцепленному типу. Хромосомный анализ выявил наличие у ребенка аномального кариотипа 47,XXX.

***Заключение:** Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности современных методов анте- и постнатальной диагностики редкой сочетанной генетической патологии при ЗРП.*

***Ключевые слова:** задержка роста плода, экстремально низкая масса тела, неинвазивный пренатальный скрининг анеуплоидий, трисомия хромосомы X, синдром недержания пигмента (или синдром Блоха–Сульцбергера).*

Вклад авторов: Большакова А.С., Барков И.Ю., Франкевич Н.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Большакова А.С., Ярыгина Т.А., Франкевич Н.А. – написание текста; Барков И.Ю., Франкевич Н.А., Шмаков Р.Г. – сбор и обработка материала; Шмаков Р.Г. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания № 121040600408-4 «Совершенствование тактики ведения и сроков родоразрешения беременных с задержкой роста плода на основании изучения молекулярно-генетических и метаболомных факторов с последующим внедрением современных методов диагностики тяжести течения данного осложнения гестации».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Большакова А.С., Барков И.Ю., Франкевич Н.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г. Задержка роста плода при редком сочетании хромосомного и моногенного заболеваний. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 74–81
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.288

©A group of authors, 2024

A.S. BOLSHAKOVA[1], I.YU. BARKOV[1], N.A. FRANKEVICH[1], T.A. YARYGINA[2,3], R.G. SHMAKOV[1]

FETAL GROWTH RESTRICTION IN THE RARE CO-OCCURRENCE OF CHROMOSOMAL AND MONOGENIC DISEASES

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[3]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

In this article, we report a unique case of simultaneous occurrence of trisomy X and incontinentia pigmenti (IP) in a prematurely born girl with extremely low birth weight, a scenario that has not been documented in literature worldwide.

Understanding fetal growth restriction (FGR) is of paramount importance, as it is a major cause of stillbirth, neonatal morbidity, and mortality. Recent studies have reported the efficacy of noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal aneuploidies through maternal blood sampling as a valuable tool in the management of high-risk pregnancies. This method enables the detection of major fetal aneuploidies, including numerical abnormalities in the sex chromosomes.

In our clinical observation, based on the results of early combined screening, the patient was identified as at high risk for preeclampsia and FGR, both of which, despite preventive measures, occurred at the end of the second trimester of pregnancy. From the first days of life, the newborn girl developed characteristic skin lesions associated with IP, inherited in an X-linked manner. Subsequent chromosomal analysis revealed abnormal 47,XXX karyotype in the child.

Conclusion: *This clinical observation demonstrates the effectiveness of contemporary ante- and postnatal diagnostic methods for identifying rare combined genetic pathologies associated with FGR.*

Keywords: *fetal growth restriction, extremely low birth weight, non-invasive prenatal screening for aneuploidies, trisomy X, incontinentia pigmenti (or Bloch–Sulzberger syndrome).*

Authors' contributions: Bolshakova A.S., Barkov I.Yu., Frankevich N.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G. – conception and design of the study; Bolshakova A.S., Yarygina T.A., Frankevich N.A. – drafting of the manuscript; Barkov I.Yu., Frankevich N.A., Shmakov R.G. – data collection and processing; Shmakov R.G. – editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of State Assignment № 121040600408-4: "Improving the management and timing of delivery of pregnant women with fetal growth restriction based on the study of molecular genetics and metabolic factors, followed by the introduction of modern methods for diagnosing the severity of this complication of gestation".
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: The patient provided an informed consent for the publication of her data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bolshakova A.S., Barkov I.Yu., Frankevich N.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G. Fetal growth restriction in the rare co-occurrence of chromosomal and monogenic diseases. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 74-81 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.288

Задержка роста плода (ЗРП), наряду с преэклампсией и преждевременными родами, относится к так называемым «большим акушерским синдромам» [1] – состояниям, ассоциированным с неполноценной плацентацией вследствие нарушений ремоделирования и обструктивных поражений спиральных артерий и вносящим наибольший негативный вклад в структуру перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [2].

С учетом значимости указанных состояний с 2021 г. в Российской Федерации внедрен популяционный комбинированный скрининг I триместра беременности [3], направленный на раннее выявление структурных мальформаций, высокого риска хромосомных аномалий и ЗРП, а также случаев с высоким риском преждевременных родов и развития преэклампсии [4].

Неразрывность взаимосвязи системы «мать – плацента – плод» на дородовом этапе обуславливает возможность замедления темпов роста плода как в результате воздействия изолированных либо сочетанных патологических материнских и плацентарных факторов, так и в результате генетических и структурных аномалий самого плода, выявляющихся значимо чаще при ЗРП, в сравнении с когортами нормально растущих плодов [5–8].

Современные критерии антенатальной диагностики ЗРП, утвержденные специалистами в опросе 2016 г. по Дельфийской системе [9], рекомендованные ко всеобщему применению практическим руководством международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG, 2020) [10] и одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации [11], делают отдельный акцент на отсутствие врожденных пороков развития плода для случаев, в которых подобная классификация должна применяться.

Однако даже среди плодов, не имеющих структурных мальформаций, но демонстрирующих замедление роста по данным пренатального ультразвукового исследования, отмечается повышение частоты генетической патологии в сравнении с нормально растущими плодами [7, 8].

Принимая во внимание возможность подобной ассоциации при выявлении плодов с задержкой роста, в особенности ее ранней, диагностируемой до 32 недели беременности, формой [11, 12], рекомендована консультация будущей матери у генетика, обсуждение возможных вариантов и выбор методов генетического обследования [11, 13, 14].

Современные методы генетической диагностики позволяют выявлять не только хромосомные, но и субмикроскопические и моногенные нарушения, которые могут являться причиной ЗРП [6]. С целью выявления генетических аномалий у плода в настоящее время применяется неинвазивный пренатальный скрининг (НИПС) и инвазивная пренатальная диагностика (забор ворсин хориона и амниоцентез) [6, 15]. НИПС является высокочувствительным и специфичным методом скрининга трисомий хромосом 21, 18 и 13, а также анеуплоидий половых хромосом [16, 17], причем последние являются наиболее распространенными у живорожденных детей.

Однако, несмотря на существующие в настоящий момент возможности инструментальных и лабораторных методов обследования беременных, уникаль-

ность отдельных клинических случаев позволяет закончить диагностический поиск только в постнатальном периоде.

Клиническое наблюдение

Пациентка 30 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр) для наблюдения за течением беременности. Из анамнеза известно, что в детстве пациентка перенесла ветряную оспу и краснуху. В 16 лет у пациентки был отмечен единственный судорожный приступ, диагностирована эпилепсия, проводилась терапия вальпроевой кислотой в течение одного года, на момент наступления беременности с амбулаторного учета невролога снята. Гинекологический анамнез отягощен развитием гематокольпоса с момента менархе в связи с полным заращением девственной плевы, потребовавшим хирургической дефлорации.

Данная беременность первая, наступила в результате естественного зачатия в зарегистрированном браке. В I триместре беременность была осложнена рвотой умеренной степени тяжести, проводилось амбулаторное лечение.

При проведении пренатального скрининга в 12 недель беременности ультразвуковое исследование не выявило признаков врожденных пороков развития и хромосомных аномалий у плода. При этом пульсационный индекс в маточных артериях превышал медианные показатели [4] и соответствовал 1,4 значений, кратных медианам (МоМ); среднее артериальное давление у беременной также было повышено, составляя 99,2 мм рт. ст., что соответствует 1,16 МоМ. Напротив, уровни плацентарных гормонов в биохимическом скрининге были ниже медианных показателей, соответствуя 0,34 МоМ для свободной субъединицы бета-хорионического гонадотропина человека, 0,83 МоМ для ассоциированного с беременностью протеина А и 0,58 МоМ для плацентарного фактора роста. Соответственно, по данным комбинированного скрининга был установлен низкий риск трисомий хромосомы 21 (1:11333), 18 и 13 у плода (<1 из 20 000), высокий риск ЗРП (1:97) и преэклампсии (1:24); начата антиагрегантная профилактика реализации данных осложнений низкими дозами аспирина [3].

Для увеличения чувствительности пренатального выявления анеуплоидии у плода в сроке 14 недель пациентка прошла НИПС [18], который выявил высокий риск нарушений по половым хромосомам у плода женского пола. Врачом-генетиком рекомендована инвазивная пренатальная диагностика [19], от которой женщина отказалась, приняв решение о пролонгировании беременности, вне зависимости от возможности наличия аномалий кариотипа плода.

Начиная с 19 недель беременности результаты динамических допплерографических исследований маточно-плацентарного кровотока демонстрировали сохраняющиеся нарушения с выраженным повышением значений пульсационного индекса в маточных артериях, достигающих сотого процентиля и не имеющих тенденции к снижению. Размеры плода не выходили за границы референсных интервалов до 25-й недели беременности, когда была диагностирована ранняя задержка роста плода: предполагаемая масса соответствовала 2 процентилю.

На сроке 24 недели беременности пациентка была госпитализирована в акушерское отделение Центра; в связи с дебютом гестационной артериальной гипертензии на фоне высокого риска реализации преэклампсии, начата антигипертензивная, антикоагулянтная терапия. Несмотря на весь спектр профилактических и лечебных мероприятий, на сроке в 28–29 недель беременности в связи с быстрым нарастанием тяжести преэклампсии (нарастание отеков на фоне снижения темпа диуреза, нестабильные цифры артериального давления с повышением до 170/110 мм рт.ст. при проведении многокомпонентной антигипертензивной терапии) пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации для лечения и стабилизации состояния. Однако в связи с дальнейшим нарастанием тяжести преэклампсии, нарастанием отеков с генерализацией и присоединением асцита и выпота в плевральные полости в сроке 29 недель 4 дня было произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

Родилась живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте – 6 баллов, на 5-й минуте – 7 баллов, массой 900 г (5,3 процентиль, -1.6 Z-score), ростом 32 см (0,4 процентиль, -2.6 Z-score) [20], что соответствует критериям задержки роста для новорожденных, утвержденных Дельфийским консенсусом в 2018 г. [21].

В связи с высоким риском трисомии хромосомы X на основании НИПС, был проведен хромосомный анализ, который показал кариотип 47,XXX. Используя метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции, материнское происхождение трисомии хромосомы X определяли путем сравнения коротких тандемных повторов (STR-локусов). У девочки выявлена трисомия по хромосоме X (XXX) по всем маркерам (рис. 1).

С 1-х суток жизни у ребенка отмечались множественные элементы везикуло-пустулезной сыпи на конечностях, туловище, спине (рис. 2), в связи с чем назначена местная терапия: лосьоны на основе каламина и оксида цинка, декспантенол. На 12-е сутки жизни, кроме везикул, наблюдались бородавчатые высыпания с гиперкератозом по линиям Блашко. Поражения глаз зафиксировано не было.

Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации четырех микросателлитных маркеров (DX8378, DX7132, DX7423, HPRTB) и полоспецифичного гена амелогенина *(AMLG)*, расположенных на хромосоме X исследуемой девочки

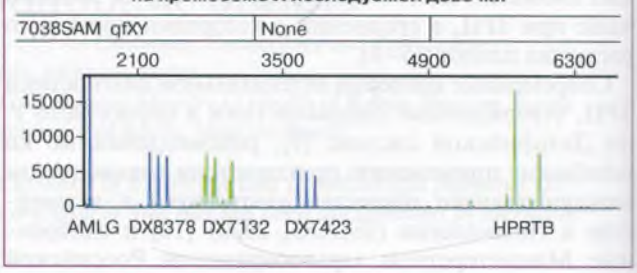


Рис. 2. Кожные высыпания с гиперкератозом по линиям Блашко на нижних конечностях (12-й день жизни)

При повторном тщательном сборе анамнеза было установлено, что аналогичные поражения кожи наблюдались у матери после рождения. Они почти полностью исчезли в возрасте около 6 месяцев. Однако в настоящее время на нижних конечностях сохраняются участки депигментации.

Указанное позволило заподозрить у ребенка недержание пигмента (НП) или синдром Блоха–Сульцбергера [22], для подтверждения которого было проведено молекулярно-генетическое исследование.

Геномную ДНК экстрагировали из лейкоцитов периферической крови с использованием набора для выделения ДНК PREP-MB MAX (Россия).

Анализ методом определения полиморфизма длин амплифицированных фрагментов проводился для распространенной делеции гена *IKBKG* (*NEMO*) и включал в себя полимеразную цепную реакцию с последующей детекцией продуктов амплификации на электрофорезе по разнице длин фрагментов норма/мутация.

Учитывая клиническую картину, родословную семьи, данные молекулярно-генетического обследования ребенку был выставлен диагноз: «Недержание пигмента, везикулезная стадия (синдром Блоха–Сульцбергера)». При осмотре неврологом патологической неврологической симптоматики не отмечалось. По данным проведенной нейросонографии головного мозга очаговых изменений выявлено не было. Электроэнцефалография на 8-е сутки жизни показала нормальную картину. Аудиологический скрининг пройден: ребенок не отнесен к группе высокого риска по развитию нарушений слуха. Неонатальный период протекал в соответствии с постконцептуальным возрастом; проводилась комплексная: инфузионная, антибактериальная, противогрибковая, антианемическая, эубиотическая и витаминотерапия, профилактика рахита, бронхолегочной дисплазии и стимуляция дыхательного центра. На 54-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой с массой 2100 г.

Мать девочки консультирована по вопросам правильного ухода и своевременного прохождения с ребенком осмотров смежными специалистами в рекомендованные сроки. Пациентке рекомендованы генетическое обследование, прегравидарное наблюдением у врача акушера-гинеколога и терапевта на этапе планирования будущей беременности.

Обсуждение

Как известно, ЗРП может быть вызвана материнскими, плацентарными, фетальными или генетическими факторами [23].

По первым опубликованным несколько десятилетий назад данным хромосомные аномалии плода составляли до 19% от общего числа родившихся с ЗРП [24].

Однако на современном уровне ранней антенатальной диагностики и элиминации плодов со структурными пороками и/или синдромальной патологией аномальный кариотип выявляется приблизительно у 4% плодов с ЗРП [8].

До недавнего времени клетки плода для проведения кариотипирования получали только с помощью инвазивных манипуляций. Внедрение в практику НИПС в дополнение к биохимическим и сонографическим маркерам может способствовать снижению количества внутриматочных манипуляций, а следовательно, и связанных с ними осложнений [18, 25].

Несмотря на то что скрининг анеуплоидий половых хромосом с помощью НИПС имеет больше ограничений по сравнению с обнаружением трисомий хромосом 21, 18 и 13, он демонстрирует высокую чувствительность и специфичность наряду с умеренной положительной прогностической ценностью [26].

В представленном клиническом наблюдении ранней ЗРП именно НИПС позволил заподозрить аномалию половых хромосом, подтвержденную постнатальным исследованием, выявившим трисомию хромосомы X.

Трисомия хромосомы X – это наличие дополнительной X-хромосомы у женщин (47,XXX вместо 46,XX), встречающееся примерно в 1 случае на 1000 рожденных девочек [17]. Поскольку существует вариабельное фенотипическое проявление: от бессимптомного и очень легкого поражения до значительных физических и психологических особенностей, предполагается, что популяционная частота данной патологии установлена крайне неточно: вероятно, только 10% людей с трисомией X знают о своем диагнозе [27, 28].

Трисомия хромосомы X возникает из-за нерасхождения в цикле клеточного деления во время гаметогенеза или после зачатия. Исследования показали преобладание вклада материнских гамет; только 10% случаев были связаны с отцовскими мутациями [29].

Хотя при проведении НИПС кариотип 47, XXX чаще всего является случайной находкой [30], описаны случаи сочетания данного вида анеуплоидии с ЗРП [8].

В более ранних публикациях рядом авторов также было отмечено, что новорожденные девочки с трисомией хромосомы X имеют меньшую массу тела при рождении и меньшую окружность головы, чем здоровые дети [31].

В описанном нами клиническом наблюдении данный аномальный кариотип ребенка мог внести вклад в развитие ЗРП. Кроме того, нельзя исключить дополнительное негативное влияние сочетания данной патологии с синдромом Блоха–Сульцбергера.

НП, или синдром Блоха–Сульцбергера, является редким Х-сцепленным доминантным генодерматозом с распространенностью примерно 0,7/100 000 живорождений [32, 33].

НП вызывается мутацией гена *IKBKG*, расположенного в хромосомной области Xq28, кодирующей белок NEMO. Большинство пациентов с НП имеют делецию экзона 4–10 в гене *IKBKG* [34–39].

Интересным представляется факт, что 65–75% случаев заболевания вызваны спорадическими мутациями, а остальные являются семейными.

Заболевание встречается преимущественно у женщин, поскольку мутация летальна для плодов мужского пола, приводя к антенатальной их гибели еще до начала II триместра беременности. В редких случаях могут выжить плоды мужского пола с сочетанием НП и соматического мозаицизма, либо с синдромом Клайнфельтера. В подобных ситуациях может происходить дальнейшая передача мутации по отцовской линии [32, 33, 40–42].

НП является мультисистемными заболеванием, затрагивающим кожу, глаза, волосы, центральную нервную систему и зубы [22, 32, 33, 43, 44], что требует регулярного мультидисциплинарного наблюдения за больными детьми и взрослыми.

Клиническая картина НП широко варьирует даже у близких родственников при семейном типе наследования [36]. Ключом к диагностике НП, как в описываемом случае, являются специфические кожные проявления, которые могут развиваться как классически – в 4 стадии: (1) эритема и везикопустулы; (2) гиперкератотические, бородавчатые папулы и бляшки; (3) гиперпигментированные пятна; и (4) гипопигментированные атрофические бляшки с алопецией, так и возникать одновременно [37, 38]. К примеру, в представленном клиническом наблюдении на момент выписки у ребенка были перекрывающиеся признаки везикулобуллезной и веррукозной стадий.

В отечественной и зарубежной литературе опубликованы единичные случаи постнатальной диагностики НП, и, хотя в большинстве из них дети имели массу, соответствующую сроку гестации [45–52], в одном из случаев наследования мутации от отца девочка с НП родилась в 36–37 недель беременности с массой 2079 г (-1,3 SD) и ростом 43,5 см (-1,4 SD) [40].

Особое внимание обращает на себя случай пациентки с НП, чья беременность осложнилась антенатально диагностированной, постнатально патоморфологически подтвержденной плацентарной дисфункцией и закончилась родами в 36 недель беременности в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. У девочки массой 2640 г, ростом 47 см, родившейся с умеренно выраженной неврологической симптоматикой за счет перенесенной внутриутробной гипоксии, с наличием на коже множества пузырей с прозрачным содержимым, был впоследствии подтвержден диагноз НП [53].

В приводимом нами клиническом наблюдении существует высокая вероятность семейной формы наследования синдрома Блоха–Сульцбергера от матери, имеющей с момента своего рождения характерные кожные проявления, а также анамнез, отягощенный патологией нервной, репродуктивной систем, осложненным течением беременности.

Важно отметить, что для пациенток с НП репродуктивного возраста характерна высокая частота самопроизвольных прерываний беременности, вызванных как гибелью плодов мужского пола, имеющих мутацию, так и частотой различных анеуплоидий, выявляемых у 50–70% эмбрионов при проведении преимплантационного генетического тестирования в программах вспомогательных репродуктивных технологий [54, 55].

На настоящий момент опубликовано только одно сообщение о живом ребенке с сочетанием НП и анеуплоидии – трисомии хромосомы 21 [56].

Сообщений о диагностированном сочетании НП с трисомией хромосомы Х у ребенка с задержкой антенатального роста до настоящего времени не было, в связи с чем прогнозирование отдаленных клинических проявлений является затруднительным.

В норме у женщин происходит случайная инактивация одной Х-хромосомы. У большинства женщин с НП наблюдается неслучайная инактивация одной Х-хромосомы в крови и фибробластах из-за потери клеток с мутацией [57].

Наличие сверхчисленной Х-хромосомы может приводить к нарушению дозы генов, избегающих инактивации; поэтому возможно, что у нашего пациента будут более легкие клинические проявления НП; однако этот эффект может быть ограниченным.

У женщин с трисомией хромосомы Х чаще наблюдаются позднее менархе и сниженная фертильность [58], однако опубликованы и противоположные случаи [59].

Гормональные обследования таких пациенток часто свидетельствуют о недостаточности яичников, повышенном риске аутоиммунных заболеваний, в том числе поражающих щитовидную железу; поэтому необходимо тщательное наблюдение гинеколога и эндокринолога.

Кроме того, опубликованы данные о связи трисомии хромосомы Х с нарушениями церебральных структур и патологическими отклонениями в высшей нервной деятельности [60–62].

Важно отметить, что ЗРП, недоношенность с экстремально низкой массой тела при рождении, даже в изолированном от генетических патологий виде, являются факторами высокого риска развития ранних и отдаленных кардиоваскулярных, неврологических, офтальмологических и эндокринных осложнений у ребенка, приводящих к снижению качества и сокращению продолжительности предстоящей жизни [63–65].

Для комплексного ухода за нашими пациентками – матерью и ребенком решающее значение будет иметь долгосрочное и тесное междисциплинарное сотрудничество между акушерами-гинекологами, дерматологами, педиатрами, неврологами, эндокринологами и генетиками [66–68].

Заключение

Данное клиническое наблюдение впервые в мире выявленного сочетания трисомии хромосомы X и НП у ребенка с внутриутробно развившейся ранней задержкой роста демонстрирует возможности и ограничения современных инвазивных и неинвазивных методов анте- и постнатальной диагностики сочетанной генетической патологии.

Сложное, на настоящий момент, возможно, непредсказуемое влияние сочетания генетических и перинатальных факторов на последующее развитие ребенка требует междисциплинарной коллегиальности медицинского и педагогического сопровождения его жизни.

Своевременная диагностика генетической патологии у плода, ребенка, взрослого пациента необходима для оказания пациентам специализированной медицинской помощи, снижения показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения страны и мира в целом.

Литература/References

1. *Bruens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R.* The «great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;204(3):193-201. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009.
2. *Соколовская Т.А., Ступак В.С.* Заболеваемость беременных женщин в Российской Федерации: тенденции и прогнозы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;22(5):7 14. [Sokolovskaya T.A., Stupak V.S. Morbidity of pregnant women in the Russian Federation: trends and prognosis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022;22(5):7 14. (in Russian)] https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2022220517.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Приложение 9. Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 г. №60869. [Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 1130n dated October 20, 2020 «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology». Supplement 9. Registered with the Ministry of Justice of Russia on November 12, 2020 No. 60869. (in Russian)].
4. *Ярыгина Т.А., Батаева Р.С.* Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018;4:77-88. [Yarygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF). Ultrasound and Functional Diagnostics. 2018;4:77-88. (in Russian)].
5. *Brodsky D., Christou H.* Current concepts in intrauterine growth restriction. J. Intensive Care Med. 2004;19(6):307-19. https://dx.doi.org/10.1177/0885066604269663.
6. *Meler E., Sisterna S., Borrell A.* Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. Prenat. Diagn. 2020;40(4):432-46. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5635.
7. *Wang L.Q., Fernandez-Boyano I., Robinson W.P.* Genetic variation in placental insufficiency: What have we learned over time? Front. Cell Dev. Biol. 2022;10:1038358. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2022.1038358.
8. *Wu X., He S., Li Y., Guo D., Chen X., Liang B.* et al. Fetal genetic findings by chromosomal microarray analysis and karyotyping for fetal growth restriction without structural malformations at a territory referral center: 10-year experience. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):73. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05394-y.
9. *Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorghiou A., Baschat A.A., Baker P.N.* et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016;48(3):333-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15884.
10. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F.* et al. ISUOG practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020;56(2):298-312. https://dx.doi.org/10.1002/uog.22134.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «The insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care of the mother (fetal growth)». 2022. (in Russian)].
12. *Ярыгина Т.А., Гус А.И.* Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу. Акушерство и гинекология. 2020;12:14-24. [Yarygina T.A., Gus A.I. Fetal growth restriction (retardation): everything the practitioner should know. Obstetrics and Gynecology. 2020;(12):14-24 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24.
13. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. Obstet. Gynecol. 2021;137(2):e16-e28. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004251.
14. *Kehl S., Dötsch J., Hecher K., Schlembach D., Schmitz D., Stepan H., Gembruch U.* Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017;77(11):1157-73. https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-118908.
15. *Merriel A., Alberry M., Abdel-Fattah S.* Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021;256:32-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.042.
16. *Carlson L.M., Vora N.L.* Prenatal diagnosis: screening and diagnostic tools. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2017;44(2):245-56. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.004.
17. *Jacobs P.A.* The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1979;15(1):3-14.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации Клинические рекомендации «Нормальная беременность». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Normal Pregnancy». 2020. (in Russian)].
19. *Salomon L.J., Alfirevic Z., Audibert F., Kagan K.O., Paladini D., Yeo G., Raine-Fenning N.*; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014;44(1):122-3. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13393
20. *Villar J., Ismail L.C., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G.* et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):857-68. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
21. *Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D., Rozance P.J., van Wassenaer-Leemhuis A.G.* et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. J. Pediatr. 2018;196:71-76.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
22. *Minić S., Trpinac D., Obradović M.* Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. Clin. Genet. 2014;85:536-42. https://dx.doi.org/10.1111/cge.12223.
23. *Sharma D., Shastri S., Farahbakhsh N., Sharma P.* Intrauterine growth restriction - part 1. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):3977-87. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249.
24. *Snijders R.J., Sherrod C., Gosden C.M., Nicolaides K.H.* Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168(2):547-55. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90491-z.

25. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. 2020;136(4):e48-e69. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084.

26. *Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К., Трофимов Д.Ю., Ким Л.В., Барков И.Ю., Шубина Е.С., Парсаданян Н.Г., Федорова Н.И., Гольцов А.Ю., Александрова Н.В.* Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией. Доктор.Ру. 2017; 3(132): 11-5. [Sukhikh G.T., Tetruashvili N.K., Trofimov D.Yu., Kim L.V., Barkov I.Yu., Shubina Ye.S., Parsadanyan N.G., Fedorova N.I., Goltsov A.Yu., Alexandrova N.V. Next-generation sequencing technologies as a noninvasive prenatal DNA screening method in pregnant women with obstetric disorders. Doctor.Ru. 2017; 3(132): 11-5. (in Russian)].

27. *Linden M.G., Bender B.G., Harmon R.J., Mrazek D.A., Robinson A.* 47,XXX: what is the prognosis. Pediatrics. 1988;82(4):619-30.

28. *Nielsen J., Wohlert M.* Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Birth. Defects Orig. Artic. Ser. 1990;26(4):209-23.

29. *MacDonald M., Hassold T., Harvey J., Wang L.H., Morton N.E., Jacobs P.* The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. Hum. Mol. Genet. 1994;3(8):1365-71. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/3.8.1365.

30. *Drummond C.L., Gomes D.M., Senat M.V., Audibert F., Dorion A., Ville Y.* Fetal karyotyping after 28 weeks of gestation for late ultrasound findings in a low risk population. Prenatal Diagnosis. 2003;23(13):1068-72. https://dx.doi.org/10.1002/pd.715.

31. *Robinson A., Lubs H.A., Nielsen J., Sørensen K.* Summary of clinical findings: Profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1979;15(1):261-6.

32. *Ardelean D., Pope E.* Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. Pediatr. Dermatol. 2006;23(6):523-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00302.x.

33. *Fusco F., Paciolla M., Conte M.I., Pescatore A., Esposito E., Mirabelli P.* et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. Orphanet J. Rare Dis. 2014;9:93. https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-93.

34. *Fusco F., Paciolla M., Pescatore A., Lioi M.B., Ayuso C., Faravelli F.* et al. Microdeletion/duplication at the Xq28 IP locus causes a de novo IKBKG/NEMO/IKKgamma exon4_10 deletion in families with incontinentia pigmenti. Hum. Mutat. 2009;30(9):1284-91. https://dx.doi.org/10.1002/humu.21069.

35. *Fusco F., Paciolla M., Napolitano F., Pescatore A., D'Addario I., Bal E.* et al. Genomic architecture at the incontinentia pigmenti locus favours de novo pathological alleles through different mechanisms. Hum. Mol. Genet. 2012;21(6):1260-71. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr556.

36. *Kutkowska-Kaźmierczak A., Obersztyn E., Bonnefont J.P., Rosińska-Borkowska D., Mazurczak T., Sobczyńska-Tomaszewska A., Mazurczak T.* Variable clinical expression of familial incontinentia pigmenti syndrome - presentation of three cases. Med. Wieku Rozwoj. 2008;12(3):748-53.

37. *Berlin A.L., Paller A.S., Chan L.S.* Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;47(2):169-87. https://dx.doi.org/10.1067/mjd.2002.125949.

38. *Basarab T., Dunnill M.G.S., Munn S.E., Russel-Jones R.* Incontinenti pigmenti: variable disease expression within the affected family. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1998;11(2):173-6.

39. *Smahi A., Courtois G., Vabres P., Yamaoka S., Heuertz S., Munnich A.* et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International incontinentia pigmenti (IP) consortium. Nature. 2000.405(678):466-72. https://dx.doi.org/10.1038/35013114.

40. *Kawai M., Sugimoto A., Ishihara Y., Kato T., Kurahashi H.* Incontinentia pigmenti inherited from a father with a low level atypical IKBKG deletion mosaicism: a case report. BMC Pediatr. 2022;22(1):578. https://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03444-6.

41. *Shibata K., Kunisada M., Miyai S., Kawamori Sh., Kurahashi H., Nishigori C.* Incontinentia pigmenti in a female infant with somatic mosaicism due to the IKBKG variant. J. Dermatol. 2021;48(12):e577-e578. https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16141.

42. *Fusco F., Conte M.I., Diociaiuti A., Bigoni S., Branda M.F., Ferlini A.* et al. Unusual father-to-daughter transmission of incontinentia pigmenti due to mosaicism in IP males. Pediatrics. 2017;140(3):e20162950. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2950.

43. *Poziomczyk C.S., Recuero J.K., Bringhenti L., Maria F.D., Campos C.W., Travi G.M.* et al. Incontinentia pigmenti. An. Bras. Dermatol. 2014;89(1):26-36. https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142584.

44. *Stevenson R.E., Hall J.G.*, ed. Human malformations and related anomalies. Oxford monographs on medical genetics -- no. 52. 2nd ed. Oxford University Press; 2006. 1495 p.

45. *Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А.* Случай синдрома Блоха-Сульцбергера у новорожденного ребенка. Вестник Совета молодых ученых и специалистов. 2017;3(18):57-60. [Pushkareva Yu.E., Fedorov I.A. The case of the Bloch-Sutzberger syndrome in a newborn child. Bulletin of the Council of young scientists and specialists. 2017;3(18):57-60. (in Russian)].

46. *Земсков М.А., Котлова В.Б., Долгих В.С., Иванова С.Н., Ромашова В.В.* Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента): редкий генодерматоз с поражением глаз. Consilium Medicum. 2019;21(12.2):52-3. [Zemskov M.A., Kotlova V.B., Dolgikh V.S. et al. Bloch-Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti) – a rare genodermatosis with injury to eyes. Consilium Medicum. 2019;21(12.2):52-3. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/24143537.2019.2.190363.

47. *Черникова Т.И., Шепилов Л.А., Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н., Вислобоков А.В.* Тяжелая форма синдрома Блоха-Сульцбергера у новорожденного ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(5):59-62. [Chernikova T.I., Shepilov L.A., Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N., Vislobokov A.V. Severe Bloch-Sulzberger syndrome in a newborn baby. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2014;59(5):59-62. (in Russian)].

48. *Артёмчик Т.А., Музыченко А.П., Устинович А.А., Крастелёва И.М., Ляшевич Е.В., Кастусик С.В.* Синдром Блоха-Сульцбергера. Клинический случай. Дерматовенерология. Косметология. 2018;4(3):347-52. [Artemchik T., Muzychenko A., Ustinovich A., Krasteljova I., Lyashevich E., Kastushik S. Bloch-Sulzberger syndrome. Clinical case. Dermatovenerology. Cosmetology. 2018;4(3):347-52. (in Russian)].

49. *Краснова Н.В., Чернова Т.А., Алексеева И.В., Гималиева Г.Г., Синицына Л.Г., Мисякова Т.Ю.* Клинический случай синдрома Блоха-Сульцбергера. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(3):63-7. [Krasnova N.V., Chernova T.A., Alekseeva I.V., Gimalieva G.G., Sinitsyna L.G., Misyakova T.Yu. Clinical case of Bloch-Sulzberger syndrome. Bulletin of dermatology and venereology. 2020;96(3):63-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25208/vdv1117.

50. *Иванова И.Е., Ногтева Л.Г., Горячкина Л.А., Алексеева И.В., Абрукова А.В., Гималиева Г.Г.* Синдром Блоха-Сульцбергера у детей. Здравоохранение Чувашии. 2020;(3):32-40. [Ivanova I.E., Nogteva L.G., Goryachkina L.A., Alekseeva I.V., Abrukova A.V., Gimalieva G.G. Bloch-Sulzberger syndrome in children. Healthcare in Chuvashia. 2020;(3):32-40. (in Russian)].

51. *Yuan F., Zhu F.N., Liu X.J., Li J., Xu H.T.* Incontinentia pigmenti: a case report of early clinical symptoms in a lack of family inheritance positive result. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2023;16:1209-14. https://dx.doi.org/10.2147/CCID.S407506.

52. *Nirmalasari D.A., Tabri F., Waspodo N., Rimayani S., Adriani A.* Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. Acta Dermatovenerol Alp. Pannonica Adriat. 2022;31(1):39-41.

53. *Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Королева Л.И., Касьянова Д.С.* Случай беременности и родов у пациентки с синдромом Блоха-Сульцбергера. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(2):47-9.

[Mikhailin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Koroleva L.I., Kasyanova D.S. A case of pregnancy and delivery in a patient with Bloch-Sulzberger syndrome. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017;17(2)47-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717247-49.

54. *Kim M.J., Lyu S.W., Seok H.H., Park J.E., Shim S.H., Yoon T.K.* A healthy delivery of twins by assisted reproduction followed by preimplantation genetic screening in a woman with X-linked dominant incontinentia pigmenti. Clin. Exp. Reprod. Med. 2014;41(4):168-73. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2014.41.4.168.

55. *Pettigrew R., Kuo H.C., Scriven P., Rowell P., Pal K., Handyside A.* et al. A pregnancy following PGD for X-linked autosomal dominant incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): case report. Human Reproduction. 2000;15(12):2650-2. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.12.2650.

56. *Бахлыкова Е.А., Комсюкова К.Ф., Матусевич С.Л., Жвавый П.Н., Ковкова Г.Ю., Немцова И.В.* Случай сочетания синдрома Блоха-Сульцбергера с синдромом Дауна. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(4):30-4. [Bakhlykova E.A., Komsukova K.F., Matusevich S.L., Zhvavy P.N., Kovkova G.Yu., Nemtsova I.V. The case of concomitant Bloch–Sulzberger and Down syndromes. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. Russian journal of clinical dermatology and venerology. 2018;17(4):30-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/klinderma20181704130.

57. *Parrish J.E., Scheuerle A.E., Lewis R.A., Levy M.L., Nelson D.L.* Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in incontinentia pigmenti type 2. Hum. Mol. Genet. 1996;5(11):1777-83. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/5.11.1777.

58. *Sugawara N., Maeda M., Manome T., Nagai R., Araki Y.* Patients with 47, XXX karyotype who experienced premature ovarian failure (POF): two case reports. Reprod. Med. Biol. 2013;12(4):193-5. https://dx.doi.org/10.1007/s12522-013-0158-9.

59. *Skordis N., Ferrari E., Antoniadou A., Phylactou L.A., Fanis P., Neocleous V.* GnRH-dependent precocious puberty manifested at the age of 14 months in a girl with 47, XXX karyotype. Hormones (Athens). 2017;16(3):318-21. https://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1740.

60. *Wade B.S., Joshi S.H., Reuter M., Blumenthal J.D., Toga A.W., Thompson P.M., Giedd J.N.* Effects of sex chromosome dosage on corpus callosum morphology in supernumerary sex chromosome aneuploidies. Biol. Sex Differ. 2014;5:16. https://dx.doi.org/10.1186/s13293-014-0016-4.

61. *Otter M., Schrander-Stumpel C.T., Didden R., Curfs L.M.G.* The psychiatric phenotype in triple X syndrome: new hypotheses illustrated in two cases. Dev. Neurorehabil. 2012;15(3):233-8. https://dx.doi.org/10.3109/17518423.2012.655799.

62. *Tartaglia N.R., Howell S., Sutherland A., Wilson R., Wilson L.* A review of trisomy X (47,XXX). Orphanet J Rare Dis. 2010;5:8. https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-8.

63. *Jańczewska I., Wierzba J., Jańczewska A., Szczurek-Gierczak M., Domżalska-Popadiuk I.* Prematurity and low birth weight and their impact on childhood growth patterns and the risk of long-term cardiovascular sequelae. Children (Basel). 2023;10(10):1599. https://dx.doi.org/10.3390/children10101599.

64. *Halevy J., Peretz R., Ziv-Baran T., Katorza E.* Fetal brain volumes and neurodevelopmental outcome of intrauterine growth restricted fetuses. Eur. J. Radiol. 2023;168:111143. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111143.

65. *Korzeniewski S.J., Sutton E., Escudero C., Roberts J.M.* The Global Pregnancy Collaboration (CoLab) symposium on short- and long-term outcomes in offspring whose mothers had preeclampsia: A scoping review of clinical evidence. Front. Med. (Lausanne). 2022;9:984291. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.984291.

66. *Rodrigues M., Pandya A.G.* Hypermelanoses. In: Kang S., Amagai M., Bruckner A.L., Enk A.H., Margolis D.J., McMichael A.J. et al., eds. Fitzpatrick's dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019. 1368 p.

67. *Greene-Roethke C.* Incontinentia pigmenti: a summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. J. Pediatr. Health Care. 2017;31(6):e45-e52. https://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.07.003.

68. *Bodemer C., Diociaiuti A., Hadj-Rabia S., Robert M.P., Desguerre I., Manière M.C.* et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2020;34(7):1415-24. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16403.

Поступила 12.12.2023
Принята в печать 27.12.2023
Received 12.12.2023
Accepted 27.12.2023

Сведения об авторах:

Большакова Анна Сергеевна, врач-генетик отделения клинической генетики Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-24-11, a_bolshakova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899

Барков Илья Юрьевич, к.м.н., заведующий лабораторией пренатального ДНК-скрининга Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-24-10, i_barkov@oparina 4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Франкевич Наталья Анатольевна, к.м.н., с.н.с. акушерского отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Natasha-lomova@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-6090-586X

Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, +7(495)414-78-75; доцент кафедры ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского Института, РУДН им. Патриса Лумумбы, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Тамара Александровна Ярыгина, tamarayarygina@gmail.com

Authors' information:

Anna S. Bolshakova, Geneticist at the Department of Clinical Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-24-11, a_bolshakova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899

Ilya Yu. Barkov, PhD, Head of the Laboratory of Prenatal DNA Screening, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-24-10, i_barkov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Natalia A. Frankevich, PhD, Senior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, natasha-lomova@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0002-6090-586X

Tamara A. Yarygina, PhD, Diagnostic Medical Sonographer, Researcher at the Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135, +7(495)414-78-75; Associate Professor at the Department of Ultrasound Imaging of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930

Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Corresponding author: Tamara A. Yarygina, tayarygina@bakulev.ru

©Коллектив авторов, 2024

ДИНИ РАХМА ПУТРИ ХАНДИНИ, АРЛИНА ДЬЮИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА HFMEA* ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ ВРЕМЕННОГО ИНТЕРВАЛА РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ЭКСТРЕННОМ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

Университет Мухаммадия, Джокьякарта, Индонезия

Актуальность: *Обеспечение безопасности пациента является необходимым условием повышения качества медицинской помощи. Одними из эффективных способов предотвращения нежелательных событий являются идентификация и устранение возможных ошибок в процессе оказания медицинской помощи. Метод анализа видов и последствий отказов в области здравоохранения (HFMEA), основанный на системном подходе к решению проблем, является важным инструментом обеспечения безопасности пациентов.*

Цель: *Определить виды ошибок в процессе оказания помощи пациенткам при экстренном кесаревом сечении и выявить первопричины ошибок в подпроцессах.*

Материалы и методы: *Проведено описательное качественное исследование, которое включало обсуждения в фокус-группах с персоналом, непосредственно участвующим в проведении операции экстренного кесарева сечения.*

Результаты: *Были выявлены 11 технологических процессов оказания помощи при экстренном кесаревом сечении, включающих 16 подпроцессов. Во всех подпроцессах было зафиксировано 33 ошибки, связанные с подготовкой и проведением операции кесарева сечения. Результаты анализа, проведенного командой исследователей с помощью метода HFMEA, показали, что 28 из 33 потенциальных причин ошибок не нуждаются в отслеживании, а 5 ошибочных действий требуют дальнейшего рассмотрения в связи с тем, что они совершались при инструктировании и подготовке проведения экстренного кесарева сечения, а также при взаимодействии медсестер или акушерок с оперирующим врачом сразу после принятия решения о проведении экстренной операции.*

Заключение: *В этом исследовании были выделены 5 критических ошибок, что свидетельствует о необходимости совершенствования процесса оказания помощи при экстренном кесаревом сечении.*

Ключевые слова: *здравоохранение, кесарево сечение, безопасность пациента, HFMEA.*

Вклад авторов: Хандини Дини Рахма Путри, Дьюи Арлина – концепция и дизайн исследования; Хандини Дини Рахма Путри – сбор и обработка данных, подготовка статьи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Университета Мухаммадия, Джокьякарта, Индонезия.
Согласие пациентов на публикацию: Все респонденты 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: Хандини Дини Рахма Путри, Дьюи Арлина. Применение анализа HFMEA для сокращения временного интервала реагирования при экстренном кесаревом сечении. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 82-89
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.244

* Николаева Н.Г., Приймак Е.В., Разина И.С., Казанцева М.А. Менеджмент рисков применительно к организациям здравоохранения. Вестник РАМН. 2021;76(2):187-195. https://doi.org/10.15690/vramn1490

QR-код — ссылка на публикацию

©A group of authors, 2024

DINY RACHMA PUTRI HANDINI, ARLINA DEWI

APPLYING HFMEA TO PREVENT RESPONSE TIME DELAY OF EMERGENCY CESAREAN SECTION SURGERY SERVICE

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

Background: *Patient safety is crucial for enhancing hospital care quality. Many medical errors are preventable, and a high incidence of adverse events and near-misses in hospitals indicates room for improvement. The identification and mitigation of potential failure modes within a service process can prevent numerous adverse events. One effective approach involves identifying failure modes within the service process. Healthcare failure mode and effect analysis (HFMEA), based on a systems approach to problem-solving, is an important aspect of patient safety efforts. According to national quality indicators, emergency obstetric services should be capable of initiating caesarean delivery within 30 minutes of the decision to operate.*

Objective: *To identify failure modes in the patient service process for emergency cesarean sections and the root causes of failures in subprocesses.*

Materials and methods: *This qualitative study was presented descriptively and involved focus group discussions with personnel directly involved in the service process of emergency cesarean section surgery.*

Results: *Eleven process flows were identified in the emergency cesarean section surgery service, encompassing 16 service subprocesses, and more than 30 failure modes were discovered across all service subprocesses. Of these, five failure modes necessitated follow-up and action.*

Conclusion: *This study highlights five critical failure modes that require attention. This suggests the need to enhance the flow of the emergency cesarean section service process and boost the commitment of all service providers.*

Keywords: *healthcare, cesarean section, patient safety, HFMEA.*

Auhors' cotributions: Handini Diny Rachma Putri, Dewi Arlina – developing the concept and design of the study; Handini Diny Rachma Putri – data collection and processing, drafting the manuscript, editing of the manuscript.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Health Research Ethics Committee of Medical Faculty and Health Science, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia.
Patients' Consent for Publication: All respondents provided informed consent for the publication of their data.

For citation: Handini Diny Rachma Putri, Dewi Arlina. Applying HFMEA to prevent response time delay of emergency cesarean section surgery service. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 82-89 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.244

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. материнская смертность составила 8800 на 4,5 млн живорождений [1]. Материнская смертность остается серьезной глобальной проблемой. Несмотря на снижение показателей материнской смертности в США, которое активно наблюдалось в середине XX в., снижение этого параметра остановилось в конце XX столетия. Впоследствии, в начале XXI в., материнская смертность возросла. Примерно в 2000 г. уровень материнской смертности начал расти и с тех пор почти удвоился. Принимая во внимание, что по меньшей мере половину случаев материнской смертности в США можно предотвратить, рост материнской смертности в США является историческим фактом и вызывает тревогу [2].

В вышеупомянутом исследовании были рассмотрены 417 наборов данных из 115 стран, включающих 60 799 случаев материнской смертности. Приблизительно 73% (1 771 000/2 443 000) всех материнских смертей в период с 2003 по 2009 гг. были вызваны прямыми акушерскими причинами, а смертельные случаи от косвенных причин составили 5–27% (672 000) всех смертей [3]. Индонезия, где произошло много значительных социальных, политических и экономических событий, по-прежнему борется с высокими показателями материнской смертности. Согласно данным Индонезийского демографического и медицинского обследования (IDHS) за 2012 г., уровень материнской смертности значительно возрос с 228 на 100 000 живорождений в 2007 г. до 359 на 100 000 живорождений в 2012 г. [4].

Случаи материнской смертности в больницах относятся к инцидентам, связанным с безопасностью пациентов, и попадают в категорию нежелательных событий. Несмотря на преимущества естественных родов по сравнению с кесаревым сечением, во многих случаях оперативное родоразрешение может существенно снизить материнскую и младенческую смертность и заболеваемость [5]. Время реагирования определяется как время в минутах с момента принятия решения о кесаревом сечении до выполнения врачом хирургического разреза.

Время реагирования при кесаревом сечении 1-й категории срочности составляет 30 минут, а при кесаревом сечении 2-й категории – от 30 до 75 минут. На данном этапе, как правило, могут возникнуть следующие проблемы: подготовка к операции (от получения информированного согласия до подготовки операционной), консультация по анестезии, транспортировка пациентки в операционную, подготовка к анестезии, время ожидания действия анестезии, присутствие медицинского персонала (акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, педиатра/неонатолога, хирургической медсестры) и слаженная работы всей команды [6].

Большинство неблагоприятных и нежелательных событий являются предотвратимыми. Результат применения профилактических и системных подходов заключается в способности системы выявлять потенциальные риски, распознавать события на раннем этапе их возникновения и создавать барьерный механизм. Одним из методов определения ошибок в процессе оказания медицинской помощи может стать метод HFMEA (Healthcare Failure Mode Effect Analysis – метод анализа видов и последствий отказов в области здравоохранения), метод анализа дефектов и причин их возникновения в области здравоохранения. Данный метод является разновидностью FMEA (Failure Mode and Effects Analysis – метод анализа видов и последствий отказов). Метод HFMEA обладает высокой практической ценностью и направлен на повышение качества медицинской помощи и сокращение числа медицинских ошибок [7].

Анализ HFMEA является важным инструментом обеспечения безопасности пациентов, поскольку основан на системном подходе к решению проблем. Целями использования этого метода являются разрыв цепочки событий, которые приводят к возникновению повторяющихся проблем, выявление основных системных проблем и предотвращение оши-

бок. Для того чтобы оценить риски заблаговременно, Объединенная комиссия рекомендует использовать FMEA или HFMEA вследствие простоты освоения обоих методов. Более того, метод FMEA, как показывает практика, уже в течение многих лет используется в других отраслях с высоким уровнем риска с последующим снижением риска ошибок [8].

Согласно данным национального отчета о показателях качества в больницах класса С, в 2022 г. среднее значение параметра времени реагирования больницы на экстренное кесарево сечение составило 0% в I квартале, 63% во II квартале, 56% в III квартале и 5% в IV квартале. В феврале 2023 г. было получено 3 показателя времени реагирования при экстренной операции кесарева сечения со средней продолжительностью 116 минут, что не соответствует достижению целевого уровня ⩾80%.

Целью данного исследования является выявление ошибок в процессе оказания помощи пациенткам при экстренном кесаревом сечении и определение причин ошибок в подпроцессах.

Материалы и методы

Исследование проводилось в одной больнице класса С с использованием метода HFMEA. Данные были получены в ходе изучения документов, интервью и групповых обсуждений с участием руководителей и персонала больницы, операционных, родильных залов и палат стационарного отделения для матерей. Информация была получена в результате опроса, в котором приняли участие 14 человек. Основное внимание в исследовании уделялось процессу оказания помощи пациенткам после операции кесарева сечения и причине совершения ошибок в каждом подпроцессе. В исследовании принимали участие только пациентки, перенесшие экстренное кесарево сечение. Качественный анализ данных проводился на этапах сбора данных, их интерпретации и подготовки выводов. Триангуляция была проведена путем повторного проведения собеседований в разное время и подтверждения результатов с помощью медицинских документов.

Результаты

В исследовании приняли участие 14 респондентов, среди которых были 3 заведующих отделениями, 1 координатор комплексной акушерской неонатальной службы неотложной помощи, 5 руководителей групп и 5 старших медсестер. Характеристики респондентов приведены в таблице 1.

Были выявлены 11 технологических процессов оказания помощи при экстренном кесаревом сечении, включающих 16 подпроцессов. Во всех подпроцессах было зафиксировано 33 ошибки, связанные с подготовкой и проведением операции кесарева сечения. Список ошибок представлен в таблице 2.

В общей сложности 5 ошибок имеют высокие показатели опасности, равные 8 баллам или превышающие их, а 28 ошибок не требуют дальнейших действий. Результаты анализа, проведенного командой исследователей с помощью метода HFMEA, показали, что 28 из 33 потенциальных причин ошибок не нуждаются в отслеживании, а 5 ошибочных действий требуют дальнейшего рассмотрения в связи с тем, что они совершались при инструктировании и подготовке проведения экстренного кесарева сечения, а также при взаимодействии медсестер или акушерок с оперирующим врачом сразу после принятия решения о проведении экстренной операции. Список ошибок, требующих последующего наблюдения и анализа, приведен в таблице 3.

Обсуждение

Обеспечение безопасности пациентов во время операционного процесса зависит от нескольких факторов, среди которых особое место занимают взаимодействие и общение. Нежелательные события могут быть предотвращены в результате изменения процесса оказания хирургической помощи пациентам и улучшения работы медицинского персонала [9]. В соответствии с результатами литературного обзора, хирургическая безопасность может быть достигнута при эффективной и стандартизированной коммуникации между медицинскими работниками во время периоперационного процесса [10]. В ходе исследования было установлено, что одной из ключевых стратегий улучшения межпрофессиональной передачи информации и коммуникации (ITC) при оказании хирургической помощи является использование стандартизированной коммуникации на всех этапах оказания помощи, а

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Характеристика	Общее количество	%
Пол		
Мужчина	4	28,6
Женщина	10	71,4
Срок службы		
⩽10 лет	1	7,1
>10 лет	13	92,9
Образование		
Степень бакалавра	8	57,1
Степень бакалавра с отличием	6	42,9

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 1 /2024
AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (MOSCOW) № 1 /2024

Таблица 2. Список ошибок, совершенных в процессах и подпроцессах проведения экстренного кесарева сечения

	Процесс	Подпроцесс	Ошибка	Вероятные причины	Оценка степени опасности	Единственный недостаток	Меры контроля	Легкость выявления	Вид действий
1	Инструктирование по процессу операции	Акушерка связывается с акушером-гинекологом	Проблемы с установлением контакта	На телефонные звонки отвечают не сразу	1	Нет	–	–	Принять
		Врач дает инструкции по проведению экстренного кесарева сечения	В инструкции акушера-гинеколога не указано время операции (время совершения разреза)	Имеется более одной пациентки, нуждающейся в экстренной помощи	8	–	Да	Нет	Контролировать
			Время работы составляет более 30 минут после получения инструкций	Акушер-гинеколог не отправился сразу в больницу после того, как дал указания	16	–	Нет	Нет	Контролировать
2	Получение информированного согласия от пациентки и членов ее семьи во время операции	Предоставление полезной информации	Врач объяснил пункты согласия один за другим, но семья по-прежнему ничего не понимала	Ограничения для пациенток или членов их семей, которые не умеют читать	4	Нет	Да	–	Принять
			Семья пациентки все еще находится на пути в больницу	Пациентка выезжает первой на машине скорой помощи	3	Нет	Нет	Да	Контролировать
		Получение согласия на операцию	Длительный процесс обсуждения в семье	Сопровождающая семья не понимает и не может принять решение	3	Да	Да	Да	Принять
			Пациентка отказывается от операции	Страх анестезии и страх смерти	1	Нет	–	–	Контролировать
			Семьи должны следовать указаниям персонала при заполнении информированного согласия	Образование пациентки/семьи	4	Нет	–	–	Принять
			Сопровождающая семья не в полном составе	Вся семья еще не готова	4	Нет	–	–	Контролировать
			Муж находится не в городе	Муж работает за городом, трудно установить контакт	3	Нет	–	–	Принять
3	Предоперационная подготовка пациентки (внутривенное вливание, введение катетера, бритье кожи живота и промежности при необходимости и т.д.)		Пациентка отказывается взаимодействовать	Нежелание прислушиваться к указаниям акушерки	1	Нет	–	–	Контролировать
			Физическое состояние пациентки	Тонкие вены, не видны	1	Нет	–	–	Принять
			Сломанный/застрявший инфузионный элемент, требуется повторная установка	Активное движение пациентки	1	Нет	–	–	Принять

Продолжение таблицы 2

	Процесс	Подпроцесс	Ошибка	Вероятные причины	Оценка степени опасности	Единственный недостаток	Меры контроля	Легкость выявления	Вид действий
			Неострая бритва		1	Нет	–	–	Устранено
			Бритье лобка перед операцией больше не требуется	Причины инфицирования места операции	1	Нет	–	–	Устранено
			Нет времени вводить катетер в родильном зале	Ограниченное количество медицинского персонала	6	Да	Да	–	Контролировать
4	Взаимодействие акушерки отделения с персоналом операционной	Акушерка звонит по телефону из одной палаты в другую	Взаимодействие команды хирургов по-прежнему представляет собой цепочку	На дежурстве в нерабочие часы есть только один сотрудник	4	Нет	–	–	Контролировать
5	Взаимодействие персонала операционной с бригадой неотложной помощи	Дежурный сотрудник связывается с бригадой неотложной помощи по телефону	Трудно установить контакт	Погодные условия в резиденции сотрудника и условия передачи сигналов	1	Нет	–	–	Принять
6	Подготовка персоналом операционной всего необходимого для проведения операции	Ассистент операционной готовит все необходимое для экстренного кесарева сечения	На подготовку инструментария уходит много времени	Оборудование и инструменты не готовы для операции	4	Нет	Да	Да	Контролировать
7	Взаимодействие акушерки с анестезиологом для проведения операции	Акушерка связывается с анестезиологом для проведения экстренного кесарева сечения	Отсутствие прямого телефонного контакта	На звонки отвечают не сразу	3	Нет		–	Контролировать
			Акушерка связывается с анестезиологом во время передачи смены	Непредоставление информации о графике дежурств анестезиолога	3	Да	–	–	Контролировать
8	Взаимодействие акушерки с оперирующим хирургом после принятия решения о проведении экстренной операции	Акушерка связывается с акушером-гинекологом по телефону	Акушерка забыла повторно связаться с акушером-гинекологом прежде, чем отправить пациентку в операционную	Хаотическая ситуация во время посменного дежурства	12	–	Да	Нет	Контролировать
			Акушер-гинеколог не был готов находиться в операционной после того, как его вызвали	Врач еще не отправился в больницу	16	–	Да	Нет	Контролировать
			Акушер-гинеколог не сразу отправился в больницу после того, как был вызван дежурным врачом	Акушер-гинеколог ждал повторного сообщения от дежурного врача	12	–	Да	Нет	Контролировать

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 1 /2024
AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (MOSCOW) № 1 /2024

			отправился в больницу после того, как был вызван дежурным врачом	повторного сообщения от дежурного врача					

Продолжение таблицы 2

	Процесс	Подпроцесс	Ошибка	Вероятные причины	Оценка степени опасности	Единственный недостаток	Меры контроля	Легкость выявления	Вид действий
9	Сопровождение акушеркой пациентки в операционную	Акушерка сопровождает пациентку в операционную	Пациентка сопровождается в операционную только после того, как ее вызовет операционная бригада	Документы для проведения операции не заполнены	4	Нет	–	–	Контролировать
			Ожидание одобрения семьи	Затянувшийся семейный процесс обсуждения	1	Да	Нет	–	Контролировать
			Операционная не готова	Неготовность инструментов	1	Нет	–	–	Контролировать
10	Предоперационная подготовка пациентки в операционной	Перемещение пациентов в операционную	Неполный комплект медицинских документов	Есть много документов, требующие заполнения	4	Да	Да	–	Контролировать
		Предоперационная оценка анестезиологом	Пациентка была встревожена во время повторного сбора анамнеза, поэтому показатели жизнедеятельности изменились	Один и тот же вопрос задается много раз	1	Нет	–	–	Принять
			Пациентка дрожала из-за комнатной температуры в операционной	Пациентка не привыкла к низким температурам, несмотря на выданное ей одеяло	2	Нет	–	–	Принять
		Анестезия	Анестезия подействовала не сразу	Пациентка много двигается во время процесса инъекции	3	Нет	–	–	Контролировать
			Пациентка отказывается взаимодействовать во время анестезии	Пациентка не может переносить боль и с трудом понимает инструкции по проведению анестезии	3	Нет	–	–	Контролировать
11	Проведение разреза	Проведение разреза акушером-гинекологом	Анестезия Пациентке сделали наркоз, акушер еще не прибыл	Акушер-гинеколог не готов к работе в операционной	4	Да	Да	Да	Устранено
				Акушер-гинеколог ждет, пока медсестра перезвонит ему	4	Да	Да	Да	Устранено

Таблица 3. Список ошибок, требующих дальнейшего изучения

	Процесс	Подпроцесс	*Ошибка*	Оценка *степени опасности*
1	Инструкции по проведению экстренного кесарева сечения	Врач дает инструкции по проведению экстренного кесарева сечения	В инструкции акушера-гинеколога не указано время операции (время совершения разреза)	8
			Время работы составляет более 30 минут после получения инструкций	16
8	Взаимодействие медсестры/акушерки с оперирующим хирургом после принятия решения о проведении экстренной операции	Акушерка связывается с акушером-гинекологом по телефону	Акушерка забыла повторно связаться с акушером-гинекологом, прежде чем отправить пациентку в операционную	12
			Акушер-гинеколог не был готов находиться в операционной после того, как его вызвали	16
			Акушер-гинеколог не сразу отправился в больницу после того, как был вызван дежурным врачом	12

именно до операции, во время ее проведения и в послеоперационном периоде.

В этом исследовании были обнаружены коммуникационные барьеры в общении между медицинскими работниками, в частности между медсестрами, акушерками и акушерами-гинекологами. Выявленные барьеры были обусловлены трудностями в общении с врачами и передаче информации. В процессе подготовки пациенток к операции медсестры выполнили все необходимые процедуры, одной из которых является проверка полного комплекта медицинских документов пациентки. Если процесс подготовки пациента осуществляется не в соответствии с установленными правилами, это может привести к искажению информации, недостоверности данных или полному отсутствию информации. Совместная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения (JCAHO) по обеспечению безопасности пациентов установила, что эффективная коммуникация является одной из стратегий снижения нежелательных событий при оказании медицинской помощи [9].

Согласно результатам предыдущих исследований, использование метода FMEA показало, что за счет совершенствования системы ведения списков или изменения расписания, сокращения времени, отведенного пациенту, увеличения скорости обслуживания, совершенствования программы амбулаторной хирургии и создания клиники преанестезии можно повысить общую эффективность оказания хирургической помощи в больнице [11]. Используемый алгоритм проведения анализа видов и последствий потенциальных отказов в здравоохранении (HFMEA) позволяет оценить процесс оказания медицинской помощи [12]. Метод FMEA ориентирован на процесс производства продукта и предполагает расчет приоритетного числа рисков с помощью уравнения с тремя переменными, где каждой переменной присваивается оценка от одного до десяти. В другом литературном обзоре утверждается, что использование метода FMEA продемонстрировало положительные результаты командной работы по перспективной оценке процедур, связанных с высоким риском [13]. Анализ FMEA является эффективным и полезным методом оценки вероятности ошибки в процессе с высоким уровнем риска, например, потребление лекарственных средств; хотя у данного метода также есть недостатки, такие как субъективность, невозможность экстраполировать результаты на другие параметры и неспособность воспроизвести результаты.

Как правило, при соблюдении временного интервала реагирования при экстренном кесаревом сечении, медицинский персонал сталкивается с такими проблемами, как подготовка к хирургическому вмешательству (от получения информированного согласия до подготовки операционной), консультация по анестезии, транспортировка пациентки в операционную, подготовка к анестезии, время ожидания действия анестезии, присутствие медицинского персонала (акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, педиатра/неонатолога, хирургической медсестры) и слаженная работа персонала. Кроме того, появление дежурного врача в отделении привело к сокращению времени реагирования при оказании неотложной акушерской помощи [14]. Рекомендуемой временной интервал реагирования в ситуации с экстренным кесаревым сечением 1-й категории составляет 30 минут. Однако данная задача по-прежнему остается трудновыполнимой, и причина, как правило, кроется в задержках с анестезией, неполном составе операционной бригады, переполненной операционной и переводе пациенток из палаты в операционную [15].

Родоразрешение с помощью экстренного кесарева сечения, которое занимает более 30 минут с момента принятия решения, приводит к значительному увеличению количества мероприятий для новорожденных, одним из которых является проведение интубации. В исследовании, проведенном в больнице UP Dr. Sardjito, период реагирования при экстренном кесаревом сечении, особенно для 1-й категории, занимает больше времени по разным причинам, включая переполненную операционную, неполный состав операционной бригады, время получения одобрения врача-анестезиолога, ожидание команды перинатологов, лабораторные анализы и перевод пациентов из палаты или отделе-

ния неотложной помощи в операционную. В одном случае время реагирования при оказании неотложной помощи 1-й категории составило 360 минут, что было вызвано загруженностью операционной из-за одновременных операций, проводимых коллегами-хирургами [16].

После выявления потенциальных нежелательных событий и их причин были определены ожидаемые действия и последствия на основе оценки и анализа рисков. Согласно ожидаемым результатам, весь медицинский персонал берет на себя определенные обязательства в связи с проведением экстренного кесарева сечения. В данном случае врач, ответственный за оказание помощи пациентке, обязуется соблюдать 30-минутный временный интервал реагирования с момента принятия решения о кесаревом сечении до выполнения врачом хирургического разреза.

Заключение

Технологический процесс и подпроцессы проведения операции кесарева сечения в этой больнице в основном осуществляются в соответствии с установленными правилами. Среди 11 технологических процессов, связанных с оказанием помощи при экстренном кесаревом сечении, в больнице были зафиксированы 16 подпроцессов; во всех подпроцессах было обнаружено 33 ошибочных действия. Пять ошибок требуют последующего контроля или итоговых результатов.

В этом исследовании предлагается изменить процедуры в технологическом процессе оказания медицинской помощи при кесаревом сечении, повысить ответственность медицинского персонала и назначить дежурного акушера-гинеколога в отделении, чтобы увеличить скорость реагирования и сократить количество повторяющихся процедур.

Литература/References

1. World Health Organization, United Nations Population Fund, World Bank, United Nations Population Division & United Nations Children's Fund (UNICEF). Trends in maternal mortality: 1990 to 2013: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division: executive summary. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/112697
2. *Neggers Y.H.* Trends in maternal mortality in the United States. Reprod. Toxicol. 2016;64:72-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.001.
3. *Khan K.S., Wojdyla D., Say L. Gülmezoglu A.M., Van Look P.F.* WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367(9516):1066-74. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
4. Indonesia 2012 DHS. Stud. Fam. Plann. 2014;45(3):399-409. https://dx.doi.org/10.1111/j.1728-4465.2014.00399.x.
5. *Miller J.M.* Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015;15(4):629-38.
6. *Dunn C.N., Zhang Q., Sia J.T., Assam P.N., Tagore S., Sng B.L.* Evaluation of timings and outcomes in category-one caesarean sections: A retrospective cohort study. Indian J. Anaesth. 2016;60(8):546-51. https://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.187782.
7. *Liu H.C., Zhang L.J., Ping Y.J., Wang L.* Failure mode and effects analysis for proactive healthcare risk evaluation: A systematic literature review. J. Eval. Clin. Pract. 2020;26(4):1320-37. https://dx.doi.org/10.1111/jep.13317.
8. *Thornton E., Brook O.R., Mendiratta-Lala M., Hallett D.T., Kruskal J.B.* Quality initiatives: application of failure mode and effect analysis in a radiology department. Radiographics. 2011;31(1):281-93. https://dx.doi.org/10.1148/rg.311105018.
9. *Indiati, Wardhani V., Andarini S.* Healthcare failure mode and effect analysis: proses pelayanan operasi di rumah sakit. Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan. 2012;15(4):166-74.
10. *Nagpal K., Vats A., Lamb B., Ashrafian H., Sevdalis N., Vincent C., Moorthy K.* Information transfer and communication in surgery: a systematic review. Ann. Surg. 2010;252(2):225-39. https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e495c2
11. *Gaur K.* Systematic and quantitative assessment and application of FMEA and Lean six sigma for reducing non productive time in operation theatre of a tertiary care hospital in a metropolis. Perioperative Care and Operating Room Management. 2019; 16: 100075. https://dx.doi.org/10.1016/j.pcorm.2019.100075.
12. *DeRosier J., Stalhandske E., Bagian J.P., Nudell T.* Using health care failure mode and effect analysis: the VA National Center for patient safety's prospective risk analysis system. Jt. Comm. J. Qual. Improv. 2002;28(5):248-67. https://dx.doi.org/10.1016/S1070-3241(02)28025-6.
13. *Anjalee J.A.L., Rutter V., Samaranayake N.R.* Application of failure mode and effect analysis (FMEA) to improve medication safety: a systematic review. Postgrad. Med. J. 2021;97(1145):168-74. https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137484.
14. *Ganap E.P., Hakimi M., Hadijono S., Emilia O.* Impact of obstetrician/gynecologist hospitalists on response time of obstetric emergency operation in Sardjito General Hospital Yogyakarta Indonesia: a retrospective cohort study. Jurnal Kesehatan Reproduksi. 2016;3(3): 143-8.
15. *Le Mitouard M., Gaucher L., Huissoud C., Gaucherand P., Rudigoz R.-C., Dupont C., Cortet M.* Decision-delivery intervals: Impact of a colour code protocol for emergency caesareans. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020;246:29-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.027.
16. *Gunawan T., Attamimi A., Pradjatmo H.* Hubungan response time seksio sesarea emergensi kategori 1 dengan luaran perinatal di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Kesehatan Reproduksi. 2018;5(1):60-71. https://dx.doi.org/10.22146/jkr.37997.

Поступила 17.10.2023
Принята в печать 09.11.2023
Received 17.10.2023
Accepted 09.11.2023

Сведения об авторах:
Дини Рахма Путри Хандини, Магистр организации больничного обслуживания, Университет Мухаммадия, Джокьякарта, Индонезия, dinyrachma@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-5093-2287
Арлина Дьюи, Магистр организации больничного обслуживания, Университет Мухаммадия, Джокьякарта, Индонезия, dewikoen@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5265-591X

Authors' information:
Dini Rachma Putri Handini, Master of Hospital Administration, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia, dinyrachma@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-5093-2287
Arlina Dewi, Master of Hospital Administration, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia, dewikoen@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5265-591

©Коллектив авторов, 2024

А.Д. НИКОНЕЦ[1], Е.Н. БАЛАШОВА[1], О.В. ИОНОВ[1,2,3], А.Р. КИРТБАЯ[1,2], В.В. ЗУБКОВ[1,2], Р.Г. ШМАКОВ[1], Д.Н. ДЕГТЯРЕВ[1,2]

ПРОФИЛАКТИКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

[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]ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

Цель: *Оценить эффективность антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного, проведенной в 34/0–36/6 недель гестации, при досрочном родоразрешении по поводу врастания плаценты и определить оптимальный срок и кратность назначения кортикостероидов (КС) беременным женщинам с врастанием плаценты.*

Материалы и методы: *226 поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу (n=80) составили дети, матерям которых в последние 7 дней перед родоразрешением был проведен полный курс профилактики РДС, 2-ю (контрольную) группу (n=146) – дети, рожденные у матерей с врастанием плаценты, которым антенатальная профилактика РДС была проведена более чем за 7 суток до родоразрешения. Дополнительно дети были поделены на 4 подгруппы: в 1А подгруппу (n=42) вошли дети, матерям которых курс профилактики РДС был проведен однократно не более чем за 7 суток до родоразрешения, в 1Б подгруппу (n=35) – дети, матери которых получили 2 курса профилактики РДС, один из которых был проведен не более чем за 7 суток до родоразрешения, подгруппы 2А (n=97) и 2Б (n=45) представлены детьми, матерям которых профилактика РДС проводилась более чем за 7 суток до родоразрешения однократно и двукратно соответственно. Проведен сравнительный анализ гестационного возраста (ГВ) новорожденных, их массо-ростовых показателей, гендерной принадлежности, оценки по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения, частоты и длительности респираторной терапии новорожденных (неинвазивная респираторная поддержка, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), включая высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких (ВЧОВЛ)), максимального требуемого среднего давления в дыхательных путях, частоты и длительности дополнительной дотации кислорода, частоты проведения заместительной сурфактантной терапии, частоты неонатальных гипогликемий, длительности пребывания в ОРИТН и общей длительности госпитализации ребенка в сутках.*

Результаты: *Установлено, что детям, рожденным у матерей с врастанием плаценты, которым проводилась профилактика РДС в период 7 дней до рождения, в 1,6 раза реже требовались интубация и проведение инвазивной респираторной терапии (ОР [95% ДИ] 0,62 [0,39; 0,96]), в 1,8 раза реже был необходим перевод на ВЧОВЛ (ОР [95% ДИ] 0,57 [0,35; 0,93]), в 1,7 раза реже требовалась дополнительная дотация кислорода (ОР [95% ДИ] 0,59 [0,39; 0,87]). Требуемая концентрация кислорода у данной группы была значимо ниже, имела место значимо меньшая общая продолжительность респираторной поддержки и меньшая длительность пребывания в ОРИТН. При сравнении случаев с однократным и двукратным курсом профилактики РДС с учетом времени проведения по отношению к родам значимых преимуществ увеличения кратности курсов выявлено не было.*

Заключение: *Проведение антенатальной профилактики РДС в сроке не позднее 7 суток до родоразрешения эффективно в отношении снижения тяжести дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей ГВ 34/0–36/6 недель, рожденных у матерей с врастанием плаценты. Проведенный курс профилактики РДС на более ранних сроках беременности не является определяющим, и требуется проведение дополнительного курса в последнюю неделю перед планируемым родоразрешением у пациенток с врастанием плаценты.*

Ключевые слова: *недоношенные новорожденные, врастание плаценты, респираторный дистресс-синдром, кортикостероиды.*

Вклад авторов: Никонец А.Д., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Шмаков Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Балашова Е.Н., Никонец А.Д., Киртбая А.Р. – формирование базы данных, сбор и обработка материала; Балашова Е.Н., Никонец А.Д. – статистическая обработка данных; Никонец А.Д., Балашова Е.Н. – написание текста; Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. – общее руководство, сбор информации, редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена по государственному заданию плановой НИР 25-А19 «Прогнозирование, диагностика и лечение пациенток с врастанием плаценты» № НИОКР АААА-А19-119021490133-6.

Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Законные представители новорожденных подписали информированное согласие на публикацию данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Никонец А.Д., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н. Профилактика дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 90-100
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.265

©A group of authors, 2024

A.D. NIKONETS[1], E.N. BALASHOVA[1], O.V. IONOV[1,2,3], A.R. KIRTBAYA[1,2], V.V. ZUBKOV[1,2], R.G. SHMAKOV[1], D.N. DEGTYAREV[1,2]

PREVENTION OF RESPIRATORY DISORDERS IN LATE PRETERM NEONATES BORN TO MOTHERS WITH ABNORMALLY INVASIVE PLACENTA

[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
[3]Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Objective: *To evaluate the efficacy of antenatal prevention of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) at 34/0–36/6 weeks of gestation at preterm delivery in patients with abnormally invasive placenta and to determine the optimal timing and frequency of maternal antenatal corticosteroid (AC) administration in pregnant women with abnormally invasive placenta.*

Materials and methods: *This study included 226 late preterm neonates born to mothers with abnormally invasive placenta. The patients were divided into Group 1 (study group, n=80), which comprised children whose mothers received a full course of RDS prevention within 7 days before delivery, and Group 2 (control group, n=146), which consisted of children born to mothers who received antenatal RDS prevention for > 7 days before delivery. Furthermore, the children were divided into four subgroups: subgroup 1A (n=42) included children whose mothers received a single course of RDS prevention no more than seven days before delivery; subgroup 1B (n=35) included children whose mothers received two courses of RDS prevention, one of which was no more than seven days before delivery. Subgroups 2A (n=97) and 2B (n=45) represented children whose mothers had received RDS prevention more than seven days before delivery once and twice, respectively. The analyzed parameters included gestational age (GA) of the newborns, birth weight and length, sex, Apgar score at 1 and 5 minutes, frequency and duration of neonatal respiratory therapy (non-invasive respiratory support, invasive mechanical ventilation (IMV), high-frequency oscillatory ventilation (HFOV), maximum required mean airway pressure, frequency and duration of supplemental oxygen delivery, frequency of surfactant therapy and neonatal hypoglycemia, length of stay in the NICU, and total length of infant hospitalization.*

Results: *Infants born to mothers with abnormally invasive placentas who were given RDS prevention seven days before birth were 1.6 times less likely to require intubation and invasive respiratory therapy (RR [95%CI] 0.62 [0.39; 0.96]), 1.8 times less likely to require HFOV (RR [95%CI] 0.57 [0.35;0.93]), and 1.7 times less likely to require supplemental oxygen (RR [95%CI] 0.59 [0.39;0.87]). The required oxygen concentration in this group was significantly lower, and there was a significantly shorter total duration of respiratory support and a shorter length of stay in the NICU. When comparing cases with single and double courses of RDS prevention, considering the time of administration in relation to labor, no significant benefits of increasing the frequency of courses were found.*

Conclusion: *Antenatal RDS prevention during the latest 7 days before delivery is effective in reducing the severity of respiratory disorders in late preterm infants of 34/0-36/6 gestational age born to mothers with abnormally invasive placenta. The course of RDS prevention in the earlier stages of pregnancy is not decisive, and in patients with abnormally invasive placenta, an additional course is required during the week before the planned delivery.*

Keywords: *preterm newborns, abnormally invasive placenta, respiratory distress syndrome, corticosteroids.*

Authors' contributions: Nikonets A.D., Balashova E.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Shmakov R.G. – conception and design of the study; Balashova E.N., Nikonets A.D., Kirtbaya A.R. – formation of a database, data collection and analysis; Balashova E.N., Nikonets A.D. – statistical analysis; Nikonets A.D., Balashova E.N. – drafting of the manuscript; Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Degtyarev D.N. – general supervision, information collection, editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted according to the state assignment of planned research work 25-A19 "Prediction, diagnosis and treatment of patients with placenta accreta" No. R&D AAAA-A19-119021490133-6.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Nikonets A.D., Balashova E.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Degtyarev D.N. Prevention of respiratory disorders in late preterm neonates born to mothers with abnormally invasive placenta. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 90-100 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.265

Несмотря на увеличение случаев врастания плаценты в последние годы, влияние фактора врастания плаценты на неонатальные исходы и респираторную заболеваемость новорожденных не отражено ни в одном крупном многоцентровом клиническом исследовании. Литературные данные в большинстве случаев ограничиваются сравнением гестационного возраста детей, их массо-ростовых показателей и потребности в реанимационной помощи новорожденных.

Опубликовано несколько клинических исследований, показывающих, что фактор врастания плаценты у матери ассоциирован с повышением частоты развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), а также с более длительной потребностью в респираторной поддержке новорожденных и использования им постоянного положительного давления в дыхательных путях [1, 2].

Проведенный нами ранее анализ продемонстрировал зависимость тяжести дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений от наличия врастания плаценты у матери по сравнению с детьми аналогичного гестационного возраста (ГВ), рожденными у матерей без врастания плаценты, выражающийся в более тяжелом течении раннего неонатального периода и более высокой частоте развития РДС [3].

При анализе имеющихся современных клинических рекомендаций по ведению беременных с врастанием плаценты можно отметить некоторые различия относительно антенатальной профилактики РДС новорожденного.

Так, Международное общество врастания плаценты (IS-PAS) [4] и Американское общество акушеров и гинекологов (ACOG) [5] рекомендуют проводить антенатальную профилактику РДС с учетом ГВ согласно локальным протоколам ведения женщин с риском преждевременных родов, вне зависимости от наличия врастания плаценты. В свою очередь, ACOG рекомендует проводить однократный курс бетаметазона беременным женщинам в сроке гестации 34/0–36/6, в случае риска преждевременных родов в ближайшие 7 суток и при условии отсутствия ранее проведенных курсов [6].

Королевское общество акушеров-гинекологов (RCOG) рекомендует проведение одного курса антенатальной кортикостероидной (КС) терапии в сроке 34/0–35/6 недель беременным женщинам с низкорасположенной плацентой и предлежанием плаценты, без уточнения тактики при наличии врастания плаценты [7]. Эти рекомендации допустимо экстраполировать и на случаи врастания плаценты ввиду того, что врастание в подавляющем большинстве случаев сочетается с предлежанием плаценты.

В рекомендациях FIGO не затрагивается вопрос о проведении антенатальной профилактики РДС беременным с врастанием плаценты.

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) рекомендует проводить антенатальную профилактику РДС женщинам с врастанием плаценты до 36 недель при повторяющихся эпизодах кровяных выделений или сокращений матки, принимая во внимание высокий риск экстренного родоразрешения, а также рекомендует проведение повторного курса профилактики РДС, если от предшествующего курса КС прошло более 14 дней [8].

На сегодняшний день вопрос о проведении антенатальной профилактики РДС КС в когорте женщин со сроком гестации 34/0–36/6 недель остается дискутабельным [4, 9].

Ранее применение антенатальной профилактики РДС в группе позднего преждевременного родоразрешения (34/0–36/6 недель) в середине 90-х гг. было ограничено в связи с недостатком исследований, показывающих эффективность КС при применении после 34/0 недель [10]. Однако дальнейшие исследования выявили повышенную частоту неонатальной заболеваемости и смертности поздних недоношенных в сравнении с доношенными детьми [11].

Первым большим исследованием, показавшим эффективность антенатальной профилактики РДС при позднем преждевременном родоразрешении (34/0–36/6 недель), стало исследование Gyamfi-Bannerman C. et al., опубликованное в 2016 г. Оно продемонстрировало снижение частоты использования респираторной и сурфактантной терапии, дополнительной дотации кислорода у детей, матерям которых проводилась антенатальная профилактика бетаметазоном. Также в основной группе отмечалось значительное снижение частоты транзиторного тахипноэ новорожденного (ТТН) и бронхолегочной дисплазии. Из отрицательных эффектов была отмечена более высокая частота развития неонатальной гипогликемии [12].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности антенатальной профилактики РДС новорожденного, проведенной в 34/0–36/6 недель гестации при досрочном родоразрешении по поводу врастания плаценты и определить оптимальный срок и кратность назначения КС беременным женщинам с врастанием плаценты.

Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное когортное исследование, в которое вошли 266 недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, поступивших в ОРИТ им. проф.

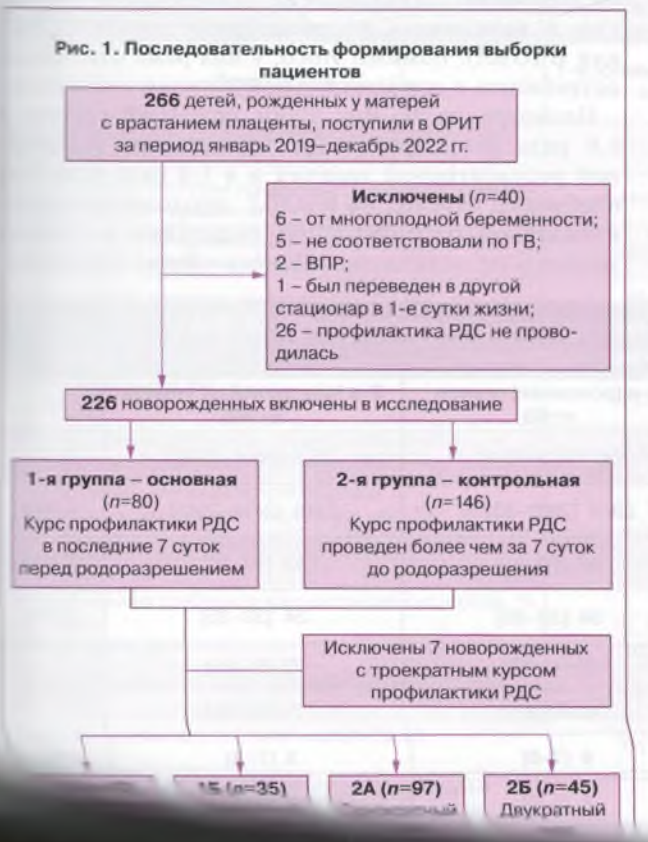
А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. включительно. У законных представителей новорожденных было взято информированное согласие на участие в исследовании. Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование были включены недоношенные дети ГВ 34/0–36/6 недель, рожденные у матерей с врастанием плаценты. Из исследования были исключены дети с врожденными пороками развития, хромосомными аномалиями, дети от многоплодных беременностей, дети, которым не проводилась антенатальная профилактика РДС (n=40). В анализ вошли 226 поздних недоношенных ребенка, рожденных у матерей с врастанием плаценты, которым проводилась антенатальная профилактика РДС.

На рисунке 1 представлена последовательность формирования выборки пациентов.

С целью оценки эффективности профилактического антенатального курса КС в когорте поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В основную (1-я группа) (n=80) вошли дети, матерям которых в последние 7 дней перед родоразрешением был проведен полный курс профилактики РДС. Контрольную группу (2-я группа) (n=146) составили дети, рожденные у матерей с врастанием плаценты, которым антенатальная профилактика РДС была проведена более чем за 7 суток до родоразрешения.

Рис. 1. Последовательность формирования выборки пациентов



Для сравнения эффективности повторных антенатальных профилактических курсов КС у данных групп пациентов дети были дополнительно разделены на 4 подгруппы в зависимости от кратности и срока проведения профилактического курса. В 1А подгруппу (n=42) вошли дети, матерям которых курс профилактики РДС был проведен однократно не более чем за 7 суток до родоразрешения. В 1Б подгруппу (n=35) – дети, матери которых получили 2 курса профилактики РДС, один из которых был проведен не более чем за 7 суток до родоразрешения. Подгруппы 2А (n=97) и 2Б (n=45) представлены детьми, матерям которых профилактика РДС проводилась более чем за 7 суток до родоразрешения однократно и двукратно соответственно. Из подгрупп были исключены 7 новорожденных, которым проводилось 3 курса профилактики РДС.

Характеристика групп пациентов включала в себя: ГВ, массу и длину тела при рождении, окружность головы, гендерную принадлежность, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, сроки проведения последнего курса профилактики РДС.

Первичные конечные точки исследования включали в себя частоту заболеваемости (РДС, врожденная пневмония (ВП), ТТН) и критерии тяжести дыхательных нарушений: частота и длительность респираторной терапии (неинвазивная респираторная терапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), включая высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких (ВЧОВЛ), используемую при тяжелых дыхательных нарушениях и неэффективности традиционной ИВЛ), максимальное требуемое среднее давление в дыхательных путях, частота, длительность и максимальная концентрация дополнительной дотации кислорода, частота проведения заместительной сурфактантой терапии.

Вторичными конечными точками являлись длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), общая длительность госпитализации новорожденного в сутках и частота развития гипогликемии как краткосрочного побочного эффекта антенатальной профилактики КС.

Антенатальная профилактика РДС проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям, а именно: дексаметазоном в дозе 8 мг внутримышечно 3 раза с интервалом введения 8 ч (суммарная доза 24 мг) [13].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9, а также с помощью программы IBM SPSS Statistics, version 26.0. Основываясь на предыдущем исследовании [3], размер выборки, рассчитанный с применением программы G*Power V3.1 по частоте использования ВЧОВЛ у новорожденных в группе контроля равной 23% и у детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, с увеличением количества групп кон-

значимости α – 0,05 необходимо 76 пациентов в основной и 137 в контрольной группе). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проведена проверка соответствия нормальному распределению (критерий Шапиро–Уилка и критерий Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Учитывая отсутствие нормального распределения данных, применялись методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR) 25–75 перцентиля. Для наглядности показатель максимальной требуемой концентрации кислорода представлен дополнительно в виде средней арифметической величины (M) со стандартным отклонением (SD) и границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Качественные переменные представлены в виде абсолютного числа и процент от общего числа в группе.

Сравнение количественных переменных в двух группах анализировали с помощью непараметрического теста Манна–Уитни, в трех и более группах – с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой на множественность Бонферрони. При сравнении качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона (ожидаемое явление >10), χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (ожидаемое явление >5, но <10), точный критерий Фишера (ожидаемое явление <5). Для оценки влияния факторов риска были рассчитаны относительные риски (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты

Характеристика новорожденных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по ГВ, массе тела при рождении, окружности головы, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. У детей контрольной группы отмечалась значимо меньшая длина тела при рождении. Распределение по полу также было сопоставимым. Медиана времени, прошедшего от момента последнего курса профилактики РДС до родоразрешения, в основной группе составила 5 суток, в контрольной группе – 13 суток ($p<0,001$).

С целью оценки эффективности проведенных антенатальных курсов профилактики РДС проведено сравнение частоты заболеваемости ТТН, РДС и ВП. Структура причин дыхательных нарушений в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Статистически значимых различий в частоте заболеваемости ВП, РДС и ТТН не выявлено.

Для сравнения тяжести дыхательных нарушений в исследуемых группах нами проведен анализ частоты использования неинвазивной респираторной терапии, ИВЛ и ВЧОВЛ, дополнительной дотации кислорода, заместительной сурфактантной терапии, общей продолжительности респираторной терапии, длительности ВЧОВЛ и дополнительной дотации кислорода, и, как следствие, длительности пребывания детей в ОРИТН и в стационаре. Также проведено сравнение максимальных требуемых параметров респираторной терапии, в частности концентрации кислорода и среднего давления в дыхательных путях. Результаты представлены в таблице 3.

Выявлено, что детям, рожденным у матерей с врастанием плаценты, которым проводилась антенатальная профилактика РДС КС в период 7 дней до рождения, значимо реже проводились интубация и инвазивная респираторная терапия (ИВЛ или ВЧОВЛ); помимо этого, у них реже отмечалась потребность в дополнительной дотации кислорода.

Несмотря на то что детям основной группы в 1,6 раза реже требовалось проведение инвазивной респираторной терапии и в 1,8 раза реже был необходим перевод на ВЧОВЛ, продолжительность инвазивной респираторной поддержки в группах значимо не отличалась. Однако общая продолжи-

Таблица 1. Характеристика поздних недоношенных новорожденных (n=226), включенных в исследование

Показатели		1-я (основная) группа n=80	2-я (контрольная) группа n=146	p
ГВ, нед. Me [IQR]		36 [35,3–36,1]	35,6 [35,1–36,0]	0,510
Масса тела, г Me [IQR]		2824 [2613–3023]	2746 [2474–2941]	**0,024**
Длина тела, см Me [IQR]		49 [48–51]	48 [47–50]	**0,036**
Окружность головы, см Me [IQR]		34 [33–35]	34 [33–35]	0,178
Пол, абс. (%)	мальчик	33 (41,2%)	75 (51,4%)	0,143*
	девочка	47 (58,8%)	71 (48,6%)	
Оценка по Апгар Me [IQR]	1-я мин	8 [7–8]	8 [7–8]	0,96
	5-я мин	8 [8–9]	8 [8–9]	0,75
Срок проведения матери профилактики РДС, сут., Me [IQR]		5 [3–7]	13 [10–18]	**<0,001**

Тест Манна–Уитни.
* Критерий χ^2 Пирсона.

тельность респираторной терапии у детей контрольной группы была существенно выше. Это, в свою очередь, отразилось в значимо большей продолжительности пребывания в ОРИТН детей контрольной группы, а общая продолжительность госпитализации в обеих группах отмечена на границе значимости.

Дополнительная дотация кислорода детям без предшествующей профилактики РДС требовалась в 1,7 раза чаще, а также требуемая концентрация кислорода у данной группы была значимо выше.

Значимых различий в величине среднего давления в дыхательных путях при ВЧОВЛ, длительности кислородотерапии между группами выявлено не было.

Частота развития гипогликемий не различалась между группами: 1-я группа – 46/80 (57,5%), 2-я группа – 79/146 (54,1%), (p=0,624).

Для определения наиболее эффективной схемы антенатальной профилактики РДС дети были разделены на подгруппы в зависимости от срока и кратности проведения антенатального курса КС. Характеристика подгрупп представлена в таблице 4.

В исследуемых подгруппах 1А–2Б новорожденных ГВ, антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар не отличались.

Проведено сравнение вышеперечисленных показателей респираторной терапии, длительности госпитализации в ОРИТН и частоты гипогликемий в подгруппах в зависимости от срока и кратности проведения антенатального курса КС. Результаты представлены на рисунках 2–5.

При сравнении частоты и длительности респираторной терапии и частоты потребности в дополнительной дотации кислорода в подгруппах статистически значимые различия были выявлены в частоте использования дополнительной дотации кислорода и максимально требуемой концентрации кислорода. Так, наибольшая частота использова-

Таблица 2. Сравнение причин дыхательных нарушений между исследуемыми группами

Диагноз	1-я (основная) группа n=80	2-я (контрольная) группа n=146	p	ОР [95% ДИ]
ВП	25 (31,2%)	57 (39,0%)	0,244	0,8 [0,54;1,17]
РДС	8 (10%)	25 (17,1%)	0,147	0,58 [0,27; 1,23]
ТТН	45 (56,2%)	64 (43,8%)	0,074	1,28 [0,98; 1,67]

Критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 3. Сравнительные данные частоты использования и длительности респираторной терапии, заместительной сурфактантной терапии и дополнительной дотации кислорода у поздних недоношенных новорожденных в исследуемых группах

Показатели	1-я (основная) группа n=80	2-я (контрольная) группа n=146	p	ОР [95%ДИ]
Кол-во детей, которым потребовалось проведение респираторной терапии, абс. (%)	71 (88,8%)	138 (94,5%)	0,19*	
Кол-во детей, которым применялась заместительная сурфактантная терапия, абс. (%)	11 (13,8%)	18 (12,3%)	0,76	
Кол-во детей, которым потребовалась инвазивная респираторная терапия, абс. (%)	19 (23,8%)	56 (38,4%)	**0,026**	**0,62 [0,39;0,96]**
Кол-во детей, которым применялась ВЧОВЛ, абс. (%)	16 (20%)	51 (34,9%)	**0,019**	**0,57 [0,35;0,93]**
Длительность респираторной терапии, ч Me [IQR]	24 [12–57]	35 [16–88]	**0,019**	
Длительность ВЧОВЛ, ч Me [IQR]	43 [28,5–56]	47 [40–68]	0,34	
Максимальное требуемое среднее давление в дыхательных путях при ВЧОВЛ, Me [IQR]	12,5 [12–14]	14 [12,5–17]	0,18	
Кол-во детей, которым потребовалась дополнительная дотация кислорода, абс. (%)	22 (24,4%)	68 (46,6%)	**0,005**	**0,59 [0,39;0,87]**
Длительность дополнительной дотации кислорода, ч Me [IQR]	10,5 [2–33]	24 [5–46]	0,16	
Максимальная требуемая концентрация кислорода, % Me [IQR],	21 [21–30]	21 [21–30]	**0,006**	
M (SD) [95% ДИ]*	24,79 (10)** [22,5–27]	28,2 (12)** [26,2–30,1]		
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (дни) Me [IQR]	2 [2–4]	3 [2–5]	**<0,001**	
Продолжительность госпитализации (дни) Me [IQR]	10 [7,5–12,5]	11 [8–15]	*0,05*	

Тест Манна–Уитни для непрерывных переменных.
Критерий χ^2 Пирсона для бинарных переменных.
* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.
** Для наглядности показатель «Максимальная требуемая концентрация кислорода» представлен также в виде средней арифметической величины (M) со стандартным отклонением (SD) и границами 95% доверительного интервала (95% ДИ), сравнение проводилось по медиане непараметрическим методом.

Таблица 4. Характеристика поздних недоношенных новорожденных в подгруппах

Показатели		Курс профилактики РДС проведен в период за 7 суток до родоразрешения		Курс профилактики РДС проведен позднее 7 суток до родоразрешения		p
		1А подгруппа 1 курс n=42	1Б подгруппа 2 курса n=35	2А подгруппа 1 курс n=97	2Б подгруппа 2 курса n=45	
ГВ, нед. Me [IQR]		36 [35–36]	36 [35–36]	36 [35–36]	36 [35–36]	0,08 p_1-p_2=0,27 p_1-p_3=0,12 p_1-p_4=0,23 p_2-p_3=0,8 p_2-p_4=0,8 p_3-p_4=0,75
Масса тела, г Me [IQR]		2833 [2732–2934]	2828 [2723–2932]	2716 [2646–2786]	2769 [2668–2871]	0,135 p_1-p_2=0,74 p_1-p_3=0,51 p_1-p_4=0,38 p_2-$p3$=0,3 p_2-p_4=0,84 p_3-p_4=0,56
Длина тела, см Me [IQR]		49 [48–51]	49 [48–51]	48 [47–50]	49 [47–50]	0,06 p_1-p_2=0,92 p_1-p_3=0,12 p_1-p_4=0,47 p_2-p_3=0,32 p_2-p_4=0,6 p_3-p_4=0,84
Окружность головы, см Me [IQR]		34 [33–34]	34 [33–35]	34 [33–35]	34 [32–35]	0,72 p_1-p_2=0,96 p_1-p_3=0,32 p_1-p_4=0,52 p_2-p_3=0,42 p_2-p_4=0,58 p_3-p_4=0,84
Пол, абс. (%)	мал.	18 (42,9%)	12 (34,3%)	45 (46,4%)	29 (64,4%)	0,045 p_1-p_2=0,44 p_1-p_3=0,7 p_1-p_4=0,26 p_2-p_3=0,22 p_2-p_4=**0,048** p_3-p_4=0,27
	дев.	24 (57,1%)	23 (65,7%)	52 (53,6%)	16 (35,6%)	
Оценка по Апгар Me [IQR]	1-я мин.	8 [7–8]	8 [7–8]	8 [7–8]	8 [7–8]	0,946 p_1-p_2=0,59 p_1-p_3=0,88 p_1-p_4=0,96 p_2-p_3=0,61 p_2-p_4=0,6 p_3-p_4=0,91
	5-я мин.	8 [8–9]	8 [8–8]	8 [8–9]	8 [8–9]	0,793 p_1-p_2=0,4 p_1-p_3=0,4 p_1-p_4=0,53 p_2-p_3=0,86 p_2-p_4=0,74 p_3-p_4=0,84

Тест Краскела–Уоллиса.
Попарные сравнения – критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

ния дополнительного кислорода – 23/45 (51,1%) и максимальная концентрация кислорода отмечались в подгруппе детей, матерям которых было проведено 2 профилактических курса КС, последний из которых был позднее чем за 7 суток до родоразрешения, по сравнению с детьми, матерям которых проводился курс КС в последние 7 дней перед родоразрешением (p=0,017 и p=0,016 соответственно). При этом у детей, которым профилактический курс проводился позднее, чем за 7 дней до рождения, частота использования дополнительного кислорода и максимальная концентрация значимо не отличались в зависимости от кратности проведения курсов КС (1 курс – 42/97 (43,3%) или 2 курса – 23/45 (51,1%)). Не было выявлено значимых различий в частоте использования дополнительного кислорода и максимальной концентрации кислорода в подгруппах 1А и 1Б. При наличии 1 проведенного

Рис. 2. Частота использования респираторной терапии, ВЧОВЛ, дополнительной дотации кислорода и частота гипогликемии у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от кратности и срока проведения профилактики РДС

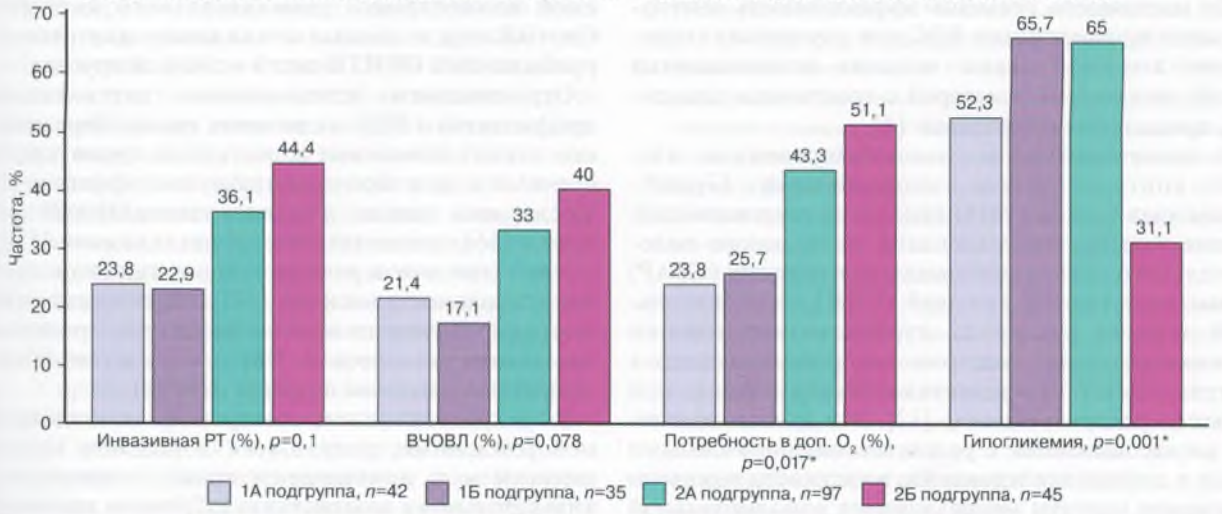


Рис. 3. Длительность респираторной терапии у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от кратности и срока проведения профилактики РДС

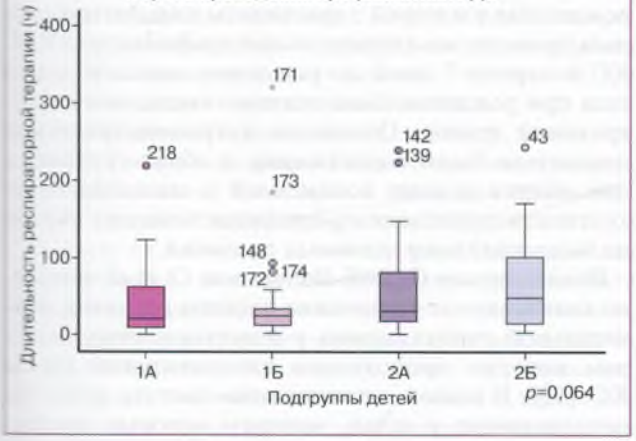
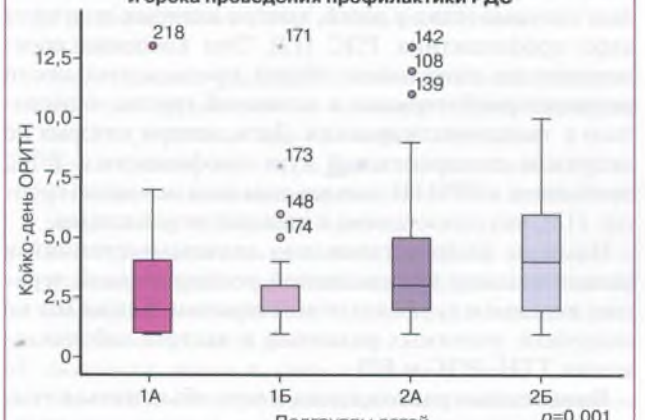


Рис. 4. Максимальная концентрация кислорода у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от кратности и срока проведения профилактики РДС

Рис. 5. Длительность койко-дней в ОРИТН у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от кратности и срока проведения профилактики РДС



курса профилактики РДС за 7 дней до родов частота использования дополнительной дотации кислорода составила 10/42 (23,8%), при двукратном курсе, один из которых за 7 дней до родов, – 9/35 (25,7%).

Схожие результаты были выявлены при сравнении продолжительности госпитализации в ОРИТН. Наибольшая длительность отмечалась в подгруппе 2Б (в среднем 4 суток), тогда как продолжительность пребывания в ОРИТН в подгруппах с профилактикой РДС в последние 7 дней перед родоразрешением, вне зависимости от кратности проведенных курсов, составила в среднем 2 суток (p=0,001).

Значимых отличий в частоте использования ВЧОВЛ и инвазивной респираторной терапии, а также в длительности респираторной поддержки в подгруппах не отмечалось.

При сравнении частоты развития гипогликемии в подгруппах были выявлены значимые различия. Наиболее высокая частота развития неонатальной гипогликемии отмечалась в группе детей, матерям которых профилактика РДС была проведена дважды, и последняя – в период за 7 дней до родов – 23/35 (65,7%), а наименьшая частота гипогликемий – в группе поздней двукратной профилактики – 14/45 (31,1%) (p=0,001).

Обсуждение

До настоящего времени эффективность антенатальной профилактики РДС для улучшения созревания легочной ткани поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, прицельно не изучалась [4].

В мультицентровом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gyamfi-Bannerman C. et al. (2016) продемонстрировано снижение частоты использования постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) и высокопоточных канюлей (ВПК), дополнительной дотации кислорода, сурфактантной терапии у новорожденных, матерям которых проводилась антенатальная профилактика бетаметазоном при позднем родоразрешении [12]. Эти данные частично согласовываются с результатами, полученными нами в данном исследовании, в частности выявлено снижение частоты использования дополнительной дотации кислорода и потребность в меньшей концентрации кислорода у детей основной группы.

Помимо этого, в исследовании Gyamfi-Bannerman C. et al. оценивался такой показатель, как потребность в проведении CPAP или ВПК более 12 ч, и он был значимо ниже у детей, матери которых получили курс профилактики РДС [12]. Это косвенно соотносится со снижением общей продолжительности респираторной терапии в основной группе, описанным в нашем исследовании. Дети, матери которых не получили своевременный курс профилактики РДС, пребывали в ОРИТН дольше, чем дети основной группы [12], что сопоставимо с нашими результатами.

Нами не было установлено значимых отличий в использовании неинвазивной респираторной терапии в целом и сурфактантной терапии. Также мы не получили значимых различий в частоте заболеваемости ТТН, РДС и ВП.

Выявленные расхождения могут объясняться тем, что не все женщины, попавшие в основную группу исследования Gyamfi-Bannerman C. et al. [12], прошли полный курс профилактики (лишь 60%). Также из исследования были исключены те, которым ранее уже проводился курс профилактики РДС, тогда как в нашем исследовании такие женщины присутствовали.

В 2016 г. был проведен систематический обзор с метаанализом, включавший, в том числе, и вышеописанное исследование [14].

По результатам данного метаанализа, новорожденные, матери которых получали антенатальные КС при сроке более 34 недель, имели значительно более низкий риск развития РДС, ТТН, более низкую частоту использования сурфактанта и ИВЛ, а также значительно меньшую продолжительность дополнительной дотации кислорода. Этим детям требовалась более низкая максимальная концентрация вдыхаемого кислорода, более короткое пребывание в ОРИТН, и у них были выявлены более высокие баллы по шкале Апгар, по сравнению с контрольной группой [14].

Из перечисленных показателей в нашем исследовании удалось выявить значимые отличия в частоте использования ИВЛ и дополнительной дотации кислорода, а также в максимальной требуемой концентрации дополнительного кислорода. Соотносятся и данные о снижении длительности пребывания в ОРИТН детей основной группы.

Ограничением использования антенатальной профилактики РДС на поздних сроках беременности служат описанные в настоящее время краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты [15]. Среди них можно выделить замедленный рост плода [16], неонатальную гипогликемию [12], а также такие долгосрочные исходы, как недостаточная успеваемость в школе [17], повышенная уязвимость к физическим и психическим расстройствам, связанным со стрессом [18] и нарушение обмена веществ во взрослом возрасте [19, 20].

В ретроспективном когортном исследовании новорожденные, родившиеся в позднем недоношенном и в доношенном сроке, подвергшиеся антенатальному воздействию КС, имели значительно меньшую массу и длину тела при рождении и меньшую окружность головы. Причем выявленное замедление роста плода усугублялось при проведении многократных курсов КС [16].

В нашем исследовании, напротив, у детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты, которым проводилась антенатальная профилактика РДС КС в период 7 дней до рождения, масса и длина тела при рождении была значимо выше, чем в контрольной группе. Остальные антропометрические показатели были сопоставимы в обеих группах, а при оценке данных показателей в зависимости от кратности проведенных профилактических курсов не было выявлено значимых различий.

Исследование Gyamfi-Bannerman C. et al. показало значительное увеличение частоты развития неонатальной гипогликемии у новорожденных, матерям которых проводились антенатальные курсы КС [12]. В нашем исследовании частота развития гипогликемии у детей, матерям которых профилактика проводилась в последние 7 дней до родоразрешения, и у детей, матери которых получили однократный курс профилактики КС в сроке более 7 дней до родоразрешения, значимо не отличалась. Интересен факт, что наименьшую частоту гипогликемий имела группа детей, матери которых получили 2 курса профилактики РДС, проведенные позднее 7 суток до родов. Полученные данные ставят под сомнение зависимость частоты развития гипогликемии от сроков и кратности назначения КС.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования явилась неравномерность количества детей в подгруппах (наибольшее количество (n=97) в подгруппе детей с однократной профилактикой, проведенной более чем за 7 дней до родоразрешения, и наименьшее (n=35) – в подгруппе детей с двукратной профилактикой, когда последняя проведена в течение 7 дней до родоразрешения). Также при анализе частоты гипогликемий не учитывалась доля сахарного и гестационного сахарного диабета у матерей.

Заключение

Таким образом, анализ нашего исследования показал, что проведение антенатального курса КС для профилактики РДС на сроке 34/0–36/6 недель у женщин с врастанием плаценты не позднее 7 суток до родоразрешения позволяет снизить тяжесть дыхательных нарушений, частоту применения и длительность инвазивной респираторной терапии, в том числе ВЧОВЛ у поздних недоношенных новорожденных, имеющих, как известно, более тяжелое течение раннего неонатального периода и высокую частоту РДС по сравнению с детьми, рожденными у матерей без врастания плаценты. Выявленные положительные эффекты не зависели от кратности проведения курсов профилактики РДС; основополагающим фактором являлся срок проведения профилактического курса. Проведенный курс профилактики РДС на более ранних сроках беременности не является определяющим, и требуется проведение дополнительного курса в последнюю неделю перед планируемым родоразрешением у пациенток с врастанием плаценты.

Литература/References

1. *Spillane N.T., Zamudio S., Alvarez-Perez J., Andrews T., Nyirenda T., Alvarez M., Al-Khan A.* Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation. PLoS One. 2018;13(7): e0201266. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201266.
2. *Munoz J.L., Kimura A.M., Julia J., Tunnell C., Hernandez B., Curbelo J.* et al. Impact of placenta accreta spectrum (PAS) pathology on neonatal respiratory outcomes in cesarean hysterectomies. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022;35(26):10692-7. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2022.2157716.
3. *Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Никонец А.Д., Михеева А.А., Васильченко О.Н., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н.* Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2021;5:85-93. [Balashova E.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Nikonets A.D., Mikheeva A.A., Vasilchenko O.N., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Degtyarev D.N. The features of respiratory and cardiovascular disorders in preterm infants born to mothers with abnormally invasive placenta. Obstetrics and Gynecology. 2021;(5):85-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.85-93.
4. *Collins S.L., Alemdar B, van Beekhuizen H.J., Bertholdt C., Braun T., Calda P.* et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019;220(6):511-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.054.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. Obstet. Gynecol. 2018;132(6):e259-e275. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002983.
6. *Reddy U.M., Deshmukh U., Dude A., Harper L., Osmundson S.S.* Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery: Replaces SMFM Statement #4, Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery, August 2016. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021;225(5):B36-B42. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.023.
7. *Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L.* et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. BJOG. 2019;126(1):e1-e48. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15306.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты)». 2023. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Pathological attachment of the placenta (presentation and ingrowth of the placenta)." 2023. (in Russian)].
9. *Shanks A.L., Grasch J.L., Quinney S.K., Haas D.M.* Controversies in antenatal corticosteroids. Semin. Fetal Neonatal Med. 2019;24(3):182-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2019.05.002.
10. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA. 1995;273(5):413-8. https://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03520290065031.
11. *McIntire D.D., Leveno K.J.* Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. Obstet. Gynecol. 2008;111(1):35-41. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000297311.33046.73.
12. *Gyamfi-Bannerman C., Thom E.A., Blackwell S.C., Tita A.T., Reddy U.M., Saade G.R.* et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N. Engl. J. Med. 2016;374(14):1311-20. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1516783.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». 2020. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Premature birth". 2020. (in Russian)].
14. *Saccone G., Berghella V.* Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ. 2016;355:i5044. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5044.
15. *Haviv H.R., Said J., Mol B.W.* The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. Semin. Fetal Neonatal Med. 2019;24(1):37-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.001.
16. *Braun T., Sloboda D.M., Tutschek B., Harder T., Challis J.R., Dudenhausen J.W.* et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015;130(1):64-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.01.013
17. *Stutchfield P.R., Whitaker R., Gliddon A.E., Hobson L., Kotecha S., Doull I.J.* Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2013;98(3):F195-200. https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-303157.
18. *Alexander N., Rosenlöcher F., Stalder T., Linke J., Distler W., Morgner J., Kirschbaum C.* Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97(10):3538-44. https://dx.doi: https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1970
19. *Doyle L.W., Ford G.W., Davis N.M., Callanan C.* Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. Clin. Sci. (Lond). 2000;98(2):137-42.
20. *Dalziel S.R., Walker N.K., Parag V., Mantell C., Rea H.H., Rodgers A., Harding J.E.* Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet. 2005;365(9474):1856-62. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66617-2.

Поступила 14.11.2023
Принята в печать 24.11.2023
Received 14.11.2023
Accepted 24.11.2023

Сведения об авторах:
Никонец Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры неонатологии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-77, nikon.na@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-4717-1865

Балашова Екатерина Николаевна, к.м.н., в.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-77, e_balashova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-3741-0770

Ионов Олег Вадимович, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, +7(495)438-22-77, o_ionov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4153-133X

Киртбая Анна Ревазиевна, д.м.н., заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, +7(495)438-22-77, a_kirtbaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7628-8157

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., директор Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии института здоровья детей, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, +7(495)438-22-66; v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8366-5208

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

Дегтярев Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующий кафедрой неонатологии института здоровья детей, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, +7(495) 438-23-88; d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425

Authors' information:

Anastasia D. Nikonets, MD, PhD Student at the Neonatal Intensive Care Unit named after Prof. A.G. Antonov, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-77, nikon.na@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0002-4717-1865

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Leading Researcher at the Neonatal Intensive Care Unit named after Prof. A.G. Antonov, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-2277, e_balashova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0002-3741-0770

Oleg V. Ionov, Dr. Med. Sci., Head of the Neonatal Intensive Care Unit named after Prof. A.G. Antonov, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor of Neonatology Department at the Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119435, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4, +7(495)438-22-77, o_ionov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4153-133X

Anna R. Kirtbaya, Dr. Med. Sci., Clinical Care Supervisor at the Neonatal Intensive Care Unit named after Prof. A.G. Antonov, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecologyand Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor at the Neonatology Department at the Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119435, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4, +7(495)438-2277, a_kirtbaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7628-8157

Victor V. Zubkov, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor of Neonatology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119435, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4, +7(495)438-22-66, v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8366-5208

Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

Dmitriy N. Degtyarev, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Head of Neonatology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119435, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4+7(495)438-23-88, d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

28-29 Марта 2024
Москва

XI КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

rosoncoweb.ru

©Коллектив авторов, 2024

Г.Р. БАЙРАМОВА, А.О. АНДРЕЕВ, Н.А. ИЛЬЯСОВА,
А.С. БАДЛАЕВА, А.В. ТРЕГУБОВА, Д.Ю. ТРОФИМОВ

ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО И КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ЖЕНЩИН С ПОРАЖЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

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

Цель: *Изучение связи между количественным определением вирусной нагрузки вируса папилломы человека (ВПЧ) и степенью поражения шейки матки.*

Материалы и методы: *Проанализированы данные 819 ВПЧ-позитивных женщин в возрасте от 18 лет до 81 года. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от гистологической верификации диагноза: 1-я группа – 186 пациенток с хроническим цервицитом; 2-я группа – 341 пациентка с LSIL; 3-я группа – 292 пациентки с HSIL. Тестирование на ДНК ВПЧ низкого (ВПЧ 6, 11, 44 типов) и высокого (ВПЧ 16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов) канцерогенного риска выполнялось с определением количества геномных эквивалентов вируса методом ПЦР в режиме реального времени на наборе реагентов «HPV Квант-21».*

Результаты: *Было установлено, что при определении высокой вирусной нагрузки, вне зависимости от выявленного генотипа ВПЧ, риск обнаружения HSIL статистически значимо выше, по сравнению с LSIL (ОШ=5,26; 95% ДИ 3,19–8,64); при определении умеренной вирусной нагрузки наблюдается та же закономерность (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,78–3,03). При этом при низкой вирусной нагрузке статистически значимо чаще будет встречаться LSIL по сравнению с HSIL (ОШ=3,09; 95% ДИ 1,91–4,99). Кроме того, для 16, 18, 31, 39 и 44 генотипов ВПЧ была выявлена статистически значимая положительная сила взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки и степенью поражения шейки матки.*

Заключение: *Вирусная нагрузка ВПЧ является важным диагностическим маркером, ценность которого в настоящее время существенно недооценена в силу проблем интерпретации результатов количественного определения ДНК ВПЧ и сложности проведения исследований в этом направлении.*

Ключевые слова: *ВПЧ-тестирование, вирусная нагрузка ВПЧ, патология шейки матки.*

Вклад авторов: Андреев А.О., Байрамова Г.Р. – концепция и дизайн исследования; Байрамова Г.Р., Трегубова А.В. – сбор и обработка материала; Ильясова Н.А. – статистическая обработка данных; Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Бадлаева А.С. – написание текста статьи; Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю. – редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.
Согласие пациентов на публикацию: 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: Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Ильясова Н.А., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Трофимов Д.Ю. Оценка количественного и качественного определения ДНК вируса папилломы человека у женщин с поражениями шейки матки. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 102-109
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.260

©A group of authors, 2024

G.R. BAYRAMOVA, A.O. ANDREEV, N.A. ILYASOVA, A.S. BADLAEVA,
A.V. TREGUBOVA, D.YU. TROFIMOV

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE DETERMINATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNA IN WOMEN WITH CERVICAL LESIONS

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

Objective: *This study aimed to investigate the relationship between quantified human papillomavirus (HPV) viral load and the severity of cervical lesions.*

Materials and methods: *Data from 819 HPV-positive women aged 18–81 years were analyzed. Patients were categorized into three groups based on histologically verified diagnoses. Group 1 comprised 186 patients with chronic cervicitis, Group 2 included 341 patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), and Group 3 included 292 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). HPV DNA testing was conducted by real-time PCR to determine the number of genomic equivalents of the virus. The HPV Kvant-*

21 reagent kit, designed for the detection, typing, and quantification of human papillomavirus DNA with low carcinogenic risk (HPV types 6, 11, 44) and high carcinogenic risk (HPV types 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), was used for analysis.

Results: *The study found that detection of a high viral load was associated with a statistically significantly higher risk of HSIL than LSIL, regardless of HPV genotype (OR=5.26; 95% CI 3.19–8.64). A similar trend was observed with moderate viral loads (OR=2.32; 95% CI 1.78–3.03). Furthermore, LSIL was significantly more common than HSIL when a low viral load was detected (OR=3.09; 95% CI 1.91–4.99). Additionally, a statistically significant positive relationship between the viral load and the degree of cervical involvement was identified for HPV genotypes 16, 18, 31, 39, and 44.*

Conclusion: *This study highlights the significance of HPV load as an important diagnostic marker. This suggests that the value of HPV load is currently underrated owing to challenges in interpreting the results of quantitative HPV DNA determination and the complexity of conducting research in this domain.*

Keywords: *HPV testing, HPV viral load, cervical pathology.*

Authors' contributions: Andreev A.O., Bayramova G.R. – conception and design of the study; Bayramova G.R., Tregubova A.V. – data collection and processing; Ilyasova N.A. – statistical analysis; Andreev A.O., Bayramova G.R., Badlaeva A.S. – drafting of the manuscript; Bayramova G.R., Trofimov D.Yu. – editing of the manuscript.
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 upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bayramova G.R., Andreev A.O., Ilyasova N.A., Badlaeva A.S., Tregubova A.V., Trofimov D.Yu. Quantitative and qualitative determination of human papillomavirus DNA in women with cervical lesions. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 102-109 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.260

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее распространенным злокачественным заболеванием в структуре гинекологической онкопатологии [1, 2]. Несмотря на действующую во многих странах национальную программу скрининга на РШМ, Всемирная организация здравоохранения ежегодно отмечает рост заболеваемости и смертности в результате злокачественных новообразований шейки матки [3, 4]. Как известно, вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным этиологическим фактором развития РШМ и поражений шейки матки, предшествующих РШМ. В настоящее время в ряде стран, принявших тестирование на ВПЧ в качестве первичного скрининга на РШМ, наблюдается снижение заболеваемости РШМ [5–8]. Например, результаты расчета математических моделей демонстрируют, что в Австралии, внедрившей программу скрининга и вакцинации против ВПЧ еще в 2007 г., уровня заболеваемости РШМ, необходимого для прогнозирования его полной элиминации, достигнут уже к 2028 г. В то время как страны, которые не ввели на национальном уровне концепцию скрининга, не смогут достичь аналогичного снижения заболеваемости РШМ до конца XXI в. [9].

Роль ВПЧ в развитии патологии шейки матки известна с 1990-х гг. XX в., когда на примере исследований по определению предикторов развития РШМ ВПЧ определялся как сильный независимый фактор возникновения РШМ [10, 11]. За последние десятилетия сформировалось более глубокое понимание проблемы ВПЧ как комплекса комбинированных показателей, таких как детекция определенных генотипов ВПЧ, выявляемость одного или нескольких генотипов, расчет вирусной нагрузки, длительности персистенции ВПЧ, географические особенности распределения генотипов в структуре представленности патологии шейки матки [12, 13]. Однако в настоящее время роль вирусной нагрузки ВПЧ остается одним из наиболее дискуссионных вопросов в развитии и прогрессии патологии шейки матки. В связи с этим многие тест-системы, определяющие наличие ДНК ВПЧ, не учитывают фактор его количественного присутствия, что в известной мере может ограничивать диагностическую и прогностическую эффективность тестирования на ВПЧ. Многие исследователи отмечали отсутствие статистической значимости при сравнении вирусной нагрузки ВПЧ между группами цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I, CIN II, CIN III и РШМ [14–18]. Тем не менее, по данным других авторов, количественное определение присутствия ВПЧ может служить маркером последующей прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений [19–21].

Целью данного исследования является определение связи между количественным параметром вирусной нагрузки ВПЧ и гистологически верифицированной степенью поражения шейки матки.

Материалы и методы

Нами проанализированы данные 819 ВПЧ-позитивных женщин в возрасте от 18 лет до 81 года с гистологически верифицированным диагнозом. Выборка пациенток описана нами в опубликованной ранее статье [22]. Тестирование на ДНК ВПЧ выполнялось с определением количества геномных эквивалентов вируса методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на наборе реагентов «HPV Квант-21», предназначенном для

выявления, типирования и количественного определения ДНК ВПЧ низкого (ВПЧ 6, 11, 44 типов) и высокого (ВПЧ 16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов) канцерогенного риска. Предел обнаружения для генотипов ВПЧ составляет 5 копий ДНК на амплификационную пробирку (10^3 копий/мл препарата ДНК). Предел обнаружения установлен путем анализа серийных разведений лабораторных контрольных образцов. Наличие в исследуемом образце ДНК ВПЧ указывалось как абсолютное количество (степень десятичного логарифма концентрации соответствует количеству копий ДНК ВПЧ на образец) данного типа вируса в образце. Ранжирование вирусной нагрузки ВПЧ представлено следующим образом: низкая вирусная нагрузка – менее 3 log, умеренная вирусная нагрузка – от 3 до 5 log, высокая вирусная нагрузка – более 5 log.

Гистологическая верификация диагноза проводилась на образцах шейки матки, полученных при проведении прицельной биопсии, петлевой электроэксцизии или конизации шейки матки. В исследование включены данные 819 протоколов гистологического заключения, на основании которых пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа – 186 пациенток с хроническим цервицитом; 2-я группа – 341 пациентка с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL); 3-я группа – 292 пациентки с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL).

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics Version 20. При проверке распределения переменных было выявлено, что большинство из них не подчиняется закону нормального распределения. Поэтому, как принято при описании данных, не подчиняющихся закону Гауса, было использовано значение медианы, которое меньше подвержено влиянию крайних вариаций. Меры рассеивания при этом были представлены нижней и верхней квартилями (Me (Q1;Q3)). Для оценки связи между степенью тяжести выявляемой патологии шейки матки и вирусной нагрузкой ВПЧ использовалось определение отношения шансов (ОШ), так как фактор риска и ожидаемый исход являются бинарными переменными, то есть имеют только два возможных значения, а сопоставляемые группы являются независимыми. Также для рассчитанного ОШ определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения переменных в зависимости от их свойств (количественные или категориальные) использовали непараметрические тесты: критерий Манна–Уитни, хи-квадрат. Оценка силы взаимосвязи осуществлялась с помощью критерия V Крамера, а интерпретация его значений – согласно рекомендациям Rea&Parker. Оценка взаимосвязи осуществлялась между следующими категориальными переменными: гистологически верифицированным заключением, представленным в трех градациях – хронический цервицит, LSIL, HSIL, а также вирусной нагрузкой, закодированной в три категории – низкая, умеренная, высокая. Значения вирусной нагрузки в диапазоне от 0 до 3,0 log расценивались как низкая; в диапазоне от 3,1 до 5 log – как умеренная; 5,1 log и выше – как высокая. За критический уровень значимости была принята величина $p<0,05$.

Результаты

Среди 819 пациенток детекция ДНК ВПЧ была зарегистрирована 1269 раз; при этом уровень вирусной нагрузки ВПЧ был определен как низкий в 164 случаях, умеренный – в 564, высокий – в 541. Распределение вирусной нагрузки разных генотипов ВПЧ в зависимости от гистологической верификации диагноза представлено в таблице 1.

Средний возраст включенных в исследование пациенток составил 31 (26;37) год. При этом вирусная нагрузка среди женщин 1-й группы была статистически значимо ниже в возрасте старше 31 года, по сравнению с пациентками до 31 года ($p=0,02$). Аналогичная закономерность наблюдалась также для 2-й группы ($p=0,02$). Однако для 3-й группы не было выявлено статистически значимой разницы в уровне вирусной нагрузки в зависимости от возраста ($p=0,86$) (табл. 2).

Детекция одного генотипа ВПЧ наблюдалась в 588/819 (71,8%) случаях, среди которых уровень вирусной нагрузки был определен как низкий в 78/588 (13,3%), умеренный – в 231/588 (39,2%) и высокий – в 279/588 (47,4%) образцах.

Следует отметить, что при сравнении уровня вирусной нагрузки между случаями с одним и несколькими выявленными типами ВПЧ не было выявлено статистически значимых различий для 16, 31 и 44 генотипов, которые были наиболее распространены и ассоциировались с наименее благоприятным прогнозом в отношении прогрессии поражений шейки матки, по данным проведенного нами ранее исследования [22]. Однако статистически значимая разница в уровнях вирусной нагрузки была обнаружена для 51 генотипа ВПЧ, при котором медиана количественного присутствия ДНК составила 4,5 (3,7;5,9) для случаев с одним выявленным типом ВПЧ и 5,0 (3,9;6,6) при 2 и более выявленных генотипов ($p<0,05$). Аналогичные результаты были получены для 56 ($p<0,001$), 59 ($p<0,05$), 6 ($p<0,05$), 66 ($p<0,05$), 68 ($p<0,005$), 73 ($p<0,05$) и 82 ($p<0,05$) генотипов ВПЧ (табл. 3).

Среди пациенток 1-й группы в 141/186 (75,8%) случае был обнаружен только 1 генотип ВПЧ и в 45/186 (24,2%) – 2 и более генотипа ВПЧ. В случаях обнаружения 1 генотипа ВПЧ вирусная нагрузка была оценена как низкая у 22/141 (15,6%), умеренная – у 68/141 (48,2%) и высокая – у 51/141 (36,2%) пациентки. В образцах, в которых одновременно присутствовало 2 и более генотипов ВПЧ, детекция ВПЧ произошла 109 раз. Так, у женщин с несколькими выявленными генотипами ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая

в 20/109 (18,3%) случаях, умеренная – в 54/109 (49,5%) и высокая – в 35/109 (32,1%).

Среди женщин 2-й группы только 1 тип ВПЧ был обнаружен у 213/341 (62,5%) пациенток и у 128/341 (37,5%) – 2 и более генотипов ВПЧ. В случаях обнаружения 1 генотипа ВПЧ вирусная нагрузка была оценена как низкая у 46/213 (21,6%), умеренная – у 100/213 (46,9%) и высокая – у 67/213 (31,5%) пациенток. В образцах с LSIL с несколькими выявленными генотипами ВПЧ детекция ВПЧ произошла 421 раз. Среди женщин с несколькими выявленными генотипами ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая в 54/421 (12,8%) случаев, умеренная – в 223/421 (52,9%) и высокая – в 144/421 (34,2%).

Среди женщин 3-й группы из 292 пациенток только 1 тип ВПЧ был обнаружен в 234/292 (80,1%) случаях, 2 и более типа ВПЧ – в 58/292 (19,9%) образцах. Среди пациенток, у которых выявили 1 генотип ВПЧ, вирусная нагрузка была оценена как низкая у 10/234 (4,3%), умеренная – у 63/234 (26,9%) и высокая – у 161/234 (68,8%) пациенток (рис. 1). В образцах с HSIL, в которых было обнаружено несколько генотипов ВПЧ, детекция ВПЧ произошла 151 раз. У пациенток с несколькими выявленными генотипами ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая в 12/151 (7,9%), умеренная – в 56/151 (37,1%) и высокая – в 83/151 (54,9%) (рис. 2).

При сравнении частоты встречаемости низкой, умеренной и высокой вирусной нагрузки в структуре

Таблица 1. Распределение генотипов ВПЧ с определенной низкой, умеренной и высокой вирусной нагрузкой в зависимости от степени поражения шейки матки

Тип ВПЧ	Наблюдения								
	Низкая вирусная нагрузка			Умеренная вирусная нагрузка			Высокая вирусная нагрузка		
	Хронический цервицит	LSIL	HSIL	Хронический цервицит	LSIL	HSIL	Хронический цервицит	LSIL	HSIL
11	–	–	–	1	6	–	2	4	–
16	8	35	3	17	52	49	9	27	97
18	1	5	–	3	14	1	4	2	4
26	–	–	–	2	5	–	–	3	2
31	2	13	2	9	31	9	6	17	40
33	2	3	–	5	16	7	9	16	23
35	–	1	2	3	18	3	–	7	5
39	3	2	3	5	24	2	3	9	1
44	2	2	1	7	28	9	1	6	19
45	2	3	2	8	4	3	2	9	2
51	–	2	–	11	20	6	10	16	9
52	–	–	–	7	17	4	10	14	6
53	1	1	1	7	15	–	3	8	3
56	4	3	–	7	14	4	7	19	9
58	4	1	1	4	9	5	1	6	5
59	1	4	1	3	6	2	5	7	2
6	4	6	2	4	7	2	4	14	1
66	1	3	–	9	11	2	5	13	8
68	3	8	3	5	12	5	–	5	5
73	3	6	1	4	10	4	3	6	1
82	1	2	–	1	4	2	2	3	2

Таблица 2. Сравнение медианы вирусной нагрузки в зависимости от возраста пациентки и гистологически верифицированного диагноза

Группа	Медиана вирусной нагрузки ВПЧ среди пациенток >31 года (Me (Q1; Q3))	Медиана вирусной нагрузки ВПЧ среди пациенток <31 года (Me (Q1; Q3))	p
Хронический цервицит	5,5 (4,1; 8,6)	4,7 (3,5; 6,2)	0,02
LSIL	6,9 (3,6; 12,7)	5,1 (3,4; 7,9)	0,02
HSIL	6,3 (5,3; 7,3)	6,2 (5,0; 7,6)	0,86

Рис. 1. Распределение вирусной нагрузки при выявлении 1 генотипа ВПЧ в зависимости от гистологически верифицированного диагноза

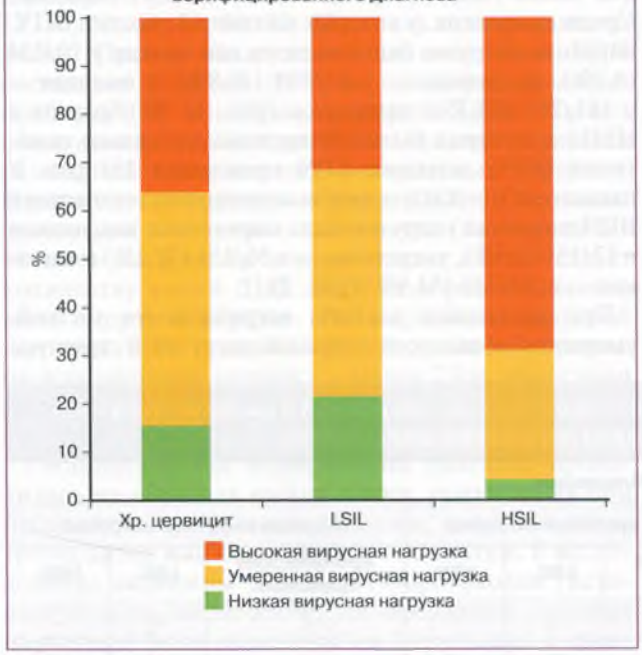


Рис. 2. Распределение вирусной нагрузки при выявлении 2 и более генотипа ВПЧ в зависимости от гистологически верифицированного диагноза

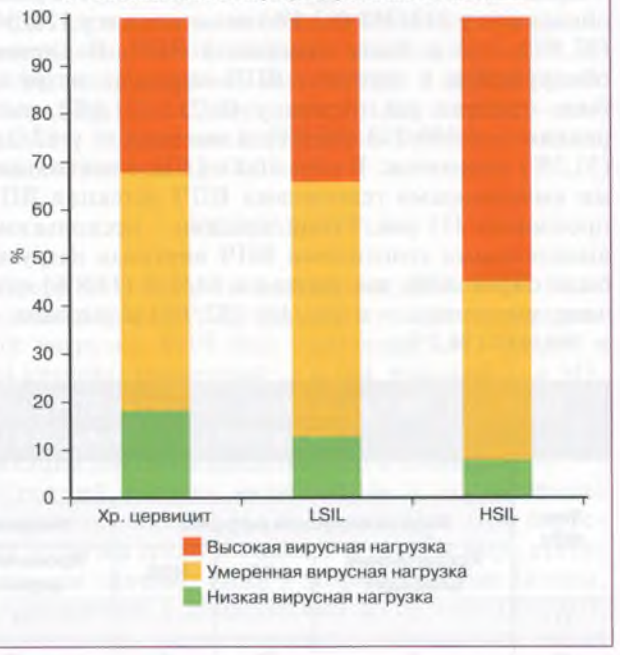


Таблица 3. Сравнительный анализ величины вирусной нагрузки между случаями с 1 выявленным типом ВПЧ и 2 и более типами ВПЧ

Тип ВПЧ	1 тип ВПЧ (Me (Q1; Q3))	2 и более типов ВПЧ (Me (Q1; Q3))	*p*
11	4,1 (3,6; 6,0)	4,5 (3,7; 5,8)	0,73
16	4,5 (3,4; 5,7)	4,5 (3,4; 5,8)	0,98
18	4,0 (2,7; 5,1)	4,1 (2,9; 5,5)	0,40
26	4,4 (3,3; 5,2)	3,8 (3,0; 5,5)	0,67
31	4,4 (3,1; 5,9)	4,7 (3,6; 5,9)	0,14
33	4,8 (3,5; 5,9)	4,4 (3,3; 5,5)	0,07
35	4,4 (3,4; 5,6)	4,4 (3,5; 5,9)	0,73
39	3,8 (2,8; 5,2)	3,9 (3,0; 5,2)	0,94
44	3,9 (3,3; 5,0)	3,9 (3,3; 4,8)	0,75
45	4,1 (3,3; 5,1)	4,5 (3,2; 5,5)	0,19
51	4,5 (3,7; 5,9)	5,0 (3,9; 6,6)	0,01
52	5,0 (4,2; 6,0)	5,1 (4,3; 6,2)	0,32
53	4,3 (3,4; 5,3)	4,5 (3,7; 5,6)	0,05
56	3,9 (3,1; 5,4)	5,2 (3,9; 6,4)	<0,001
58	4,0 (2,7; 5,2)	4,0 (2,8; 5,2)	0,55
59	3,7 (3,0; 5,2)	4,7 (3,5; 6,1)	<0,005
6	3,2 (2,7; 5,0)	4,4 (3,1; 6,1)	<0,005
66	4,2 (3,5; 5,4)	4,9 (3,7; 6,1)	<0,005
68	3,3 (2,6; 4,3)	3,7 (2,8; 4,6)	<0,005
73	3,3 (2,6; 4,3)	3,7 (2,7; 5,0)	0,07
82	3,9 (3,2; 4,8)	4,3 (3,5; 5,6)	0,06

Таблица 4. Расчет на наличие связи между переменными: гистологически верифицированные заключения и генотипы ВПЧ в зависимости от вирусной нагрузки

Тип ВПЧ	Значение V Крамера	Значимость, *p*
11	0,225	0,41
16	0,336	<0,001
18	0,419	0,02
26	0,598	0,11
31	0,346	<0,001
33	0,226	0,08
35	0,311	0,11
39	0,303	<0,05
44	0,387	<0,001
45	0,297	0,18
51	0,142	0,55
52	0,141	0,56
53	0,288	0,16
56	0,201	0,24
58	0,327	0,10
59	0,115	0,93
6	0,166	0,65
66	0,243	0,19
68	0,219	0,35
73	0,123	0,89
82	0,215	0,81

исследуемой патологии шейки матки между случаями с выявлением одного и нескольких типов ВПЧ статистически значимой разницы обнаружено не было ($p>0,05$).

Было установлено, что при определении высокой вирусной нагрузки вне зависимости от выявленного генотипа ВПЧ риск обнаружения HSIL статистически значимо выше, по сравнению с LSIL (ОШ=5,26; 95% ДИ 3,19–8,64). Кроме того, аналогичная тенденция сохраняется также при определении умеренной вирусной нагрузки (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,78–3,03). При этом при низкой вирусной нагрузке статистически значимо чаще будет встречаться LSIL, по сравнению с HSIL (ОШ=3,09; 95% ДИ 1,91–4,99).

Для каждого генотипа ВПЧ был проведен расчет на наличие связи между гистологически верифицированными заключениями и вирусной нагрузкой ВПЧ (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о наличии положительной средней силы взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ 16 генотипа и степенью поражения шейки матки ($p<0,0001$). Так, при высокой вирусной нагрузке 16 типа ВПЧ с наибольшей частотой наблюдалось развитие HSIL; тогда как при низкой и умеренной нагрузке чаще встречались заключения LSIL и хронический цервицит. Следует отметить, что при низкой вирусной нагрузке HSIL встречался крайне редко. Положительная относительно сильная сила взаимосвязи была выявлена между показателем вирусной нагрузки 18 генотипа ВПЧ и заключением протокола гистологического исследования ($p<0,05$). Так, при низкой и умеренной нагрузке чаще выявлялся LSIL; при этом не было ни одного случая HSIL при низкой вирусной нагрузке 18 генотипа ВПЧ. Также была получена положительная средняя сила взаимосвязи для 31, 39 и 44 генотипов ВПЧ между уровнем вирусной нагрузки и степенью поражения шейки матки ($p<0,001$; $p<0,05$; $p<0,001$ соответственно). При низкой и умеренной вирусной нагрузке 31 типа ВПЧ чаще наблюдался LSIL, однако при высокой вирусной нагрузке по частоте выявления лидировал HSIL. Характерной чертой 39 генотипа ВПЧ явилась более высокая частота HSIL и хронического цервицита при низкой вирусной нагрузке и доминирующее положение LSIL – при умеренной. Для 44 генотипа ВПЧ низкая вирусная нагрузка была чаще ассоциирована с хроническим цервицитом, умеренная – с LSIL, высокая – с HSIL. Для остальных генотипов ВПЧ расчет наличия взаимосвязи не показал статистической значимости.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ и степенью поражения шейки матки. Несмотря на то что не было выявлено статистически

значимой разницы между частотой встречаемости разного уровня вирусной нагрузки в зависимости от обнаружения одного или нескольких генотипов ВПЧ, нами продемонстрированы важные результаты, свидетельствующие о прогрессии риска обнаружения более тяжелых поражений шейки матки с ростом определяемой вирусной нагрузки ВПЧ (ОШ=2,32 для умеренной и ОШ=5,26 для высокой вирусной нагрузки). Эти данные согласуются с результатами многих аналогичных исследований [19–21]. Например, в работе Liu Y. et al. (2021) были получены результаты, демонстрирующие, что вирусная нагрузка ВПЧ является независимым фактором риска развития CIN III и РШМ. При этом вероятность обнаружения CIN III существенно менялась в зависимости от определения умеренной или высокой вирусной нагрузки (ОШ=2,85 и ОШ=7,05 соответственно) [23]. Следует отметить, что для 16, 31 и 44 типов ВПЧ не было выявлено статистически значимой разницы в среднем уровне вирусной нагрузки между случаями с одним и несколькими выявленными генотипами ВПЧ; в то время как для 51, 56, 59, 66, 6, 68, 73 и 82 типов была обнаружена тенденция, свидетельствующая об увеличении уровня средней вирусной нагрузки с увеличением количеством выявленных генотипов ВПЧ. Подобные разногласия в результатах сравнительного анализа могут быть связаны, с одной стороны, с недостаточным количеством изучаемой выборки, с другой, – с еще не изученными факторами, такими как гипотетическое существование синергетической или антагонистической взаимосвязи между генотипами ВПЧ разных филогенетических групп, которые не были учтены при проведении нашего исследования. Тем не менее для 16, 18, 31, 39 и 44 генотипов ВПЧ была обнаружена статистически значимая закономерность, позволяющая ассоциировать более высокие уровни параметра вирусной нагрузки ВПЧ с выявлением более тяжелых поражений шейки матки.

Кроме того, результаты нашего исследования показали, что при хроническом цервиците и LSIL с возрастом вирусная нагрузка ВПЧ становится статистически значимо меньше (p=0,02 для обеих групп). Тем не менее эти данные не согласуются с результатами последних литературных источников. Так, недавно было опубликовано крупное исследование Zhou Y. et al. (2023), результаты которого свидетельствуют об увеличении в 5,5 раз вероятности обнаружения CIN III у пациенток с высокой вирусной нагрузкой 16 генотипа ВПЧ, по сравнению с женщинами, у которых количественный расчет присутствия ДНК ВПЧ 16 типа был определен как низкий [21]. Следует отметить, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16 генотипа ассоциировалась со значимо менее благоприятным прогнозом в отношении развития CIN III у пациенток старше 30 лет (OR 30,7 против 86,7, p<0,00001). Кроме того, авторы сделали вывод о том, что для 33, 31, 18, 35 и 58 генотипов ВПЧ также существует статистически значимая тенденция к увеличению вероятности диагностировать поражения шейки матки более высокой степени по мере увеличения вирусной нагрузки. Однако для остальных типов ВПЧ не было выявлено подобных результатов, что, вероятно, связано с ограниченной выборкой пациентов. В проведенном нами исследовании для 6, 11, 26, 33, 35, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов ВПЧ также не было выявлено статистически значимых результатов оценки связи между степенью поражения шейки матки и уровнем вирусной нагрузки, предположительно, по причине недостаточного количества выявленных случаев с присутствием указанных типов ВПЧ.

Заключение

Вирусная нагрузка ВПЧ является важным диагностическим маркером, ценность которого в настоящее время существенно недооценена в силу проблем интерпретации результатов количественного определения ДНК ВПЧ и сложности проведения исследований в этом направлении. Однако в настоящее время связь между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ и степенью поражения шейки матки бесспорна, в связи с чем необходимо дальнейшее детальное изучение данной проблемы.

Литература/References

1. *Shen T.-T., Long C.-Y., Wu M.-P.* Favorable cervical cancer mortality-to-incidence ratios of countries with good human development index rankings and high health expenditures. BMC Women's Health. 2023;23(1):284. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-023-02423-y.
2. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer statistics, 2022. CA Cancer J. Clin. 2022;72(1):7-33. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21708.
3. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71(3):209-49. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660.
4. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. World Health Organization; 2021.
5. *Portnoy A., Pedersen K., Trogstad L., Hansen B.T., Feiring B., Laake I.* et al. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: a model-based analysis. Prev. Med. 2021;144:106276. https://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106276.
6. *Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B., Smith M.A., Brotherton J., Saville M.* et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. 2019;4:19-27. https://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30183-X.
7. *Burger E.A., Smith M.A., Killen J., Sy S., Simms K.T., Canfell K., Kim J.J.* Projected time to elimination of cervical cancer in the USA: a comparative modelling study. Lancet Public Health. 2020;5(4):e213-e222. https://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30006-2.
8. *Castanon A., Rebolj M., Sasieni P.* Is a delay in the introduction of human papillomavirus-based cervical screening affordable? J. Med. Screen. 2019;26(1):44-9. https://dx.doi.org/10.1177/0969141318800355.
9. *Kojalo U., Tisler A., Parna K., Kivite-Urtane A., Zodzika J., Stankunas M.* et al. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in the Baltic States. BMC Public Health. 2023;23(1):660. https://dx.doi.org/10.1186/s12889-023-15524-y.
10. *Bosch F.X., Muñoz N., de Sanjosé S., Izarzugaza I., Gili M., Viladiu P.* et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. Int. J. Cancer. 1992;52(5):750-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910520514.
11. *Cuzick J., Terry G., Ho L., Hollingworth T., Anderson M.* Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal scrapes as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Br. J. Cancer 1994;69(1):167-71. https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1994.28.

12. *Амирханян А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Костава М.Н., Асатурова А.В.* Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2018;4:22-7. [Amirkhanyan A.S., Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Burmenskaya O.V., Kostava M.N., Asaturova A.V. Chronic cervicitis: current opportunities for diagnosis and treatment. Obstetrics and Gynecology. 2018;(4):22-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.22-27.

13. *Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Зарецкий А.Р., Ребриков Д.В.* Современные представления о ВПЧ как о мультифакторном предикторе развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Акушерство и гинекология. 2022;11:60-6. [Andreev A.O., Bairamova G.R., Zaretsky A.R., Rebrikov D.V. Current concepts of HPV as a multifactorial predictor for squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstetrics and Gynecology. 2022;(11):60-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.60-66.

14. *Lorincz A.T., Castle P.E., Sherman M.E., Scott D.R., Glass A.G., Wacholder S.* et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. Lancet. 2002;360(9328):228-9. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09463-1

15. *Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M.* Hybrid capture 2 viral load and the 2-year cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004;191(5):1590-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.018.

16. *Castle P.E., Schiffman M., Scott D.R., Sherman M.E., Glass A.G., Rush B.B.* et al. Semiquantitative human papillomavirus type 16 viral load and the prospective risk of cervical precancer and cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005;14(5):1311-4. https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0799

17. *Sherman M.E., Wang S.S., Wheeler C.M., Rich L., Gravitt P.E, Tarone R., Schiffman M.* Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003;12(10):1038-44.

18. *Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Ли Ц., Демура Т.А., Жарков Н.В., Козаченко А.В., Чернова В.Ф., Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н.* Ранняя диагностика ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у женщин до 30 лет и старше. Акушерство и гинекология. 2015;9:62-7. [Kogan E.A., Faizullina N.M., Li Ts., Demura T.A., Zharkov N.V., Kozachenko A.V., Chernova V.F., Bairamova G.R., Prilepskaya V.N. Early diagnosis of HPV-associated disease of the cervix uteri in women aged less than 30 years or older. Obstetrics and Gynecology. 2015;(9):62-7. (in Russian)].

19. *Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., McDonald R.M., Wheeler C.M.*; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2019;28(11):1816-24. https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0239.

20. *Oyervides-Muñoz M.A., Pérez-Maya A.A., Sánchez-Domínguez C.N., Berlanga-Garza A., Antonio-Macedo M., Valdéz-Chapa L.D.* et al. Multiple HPV infections and viral load association in persistent cervical lesions in Mexican women. Viruses. 2020;12(4):380. https://dx.doi.org/10.3390/v12040380.

21. *Zhou Y., Shi X., Liu J., Zhang L.* Correlation between human papillomavirus viral load and cervical lesions classification: A review of current research. Front. Med. (Lausanne). 2023;10:1111269. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1111269

22. *Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Ильясова Н.А., Асатурова А.В., Трофимов Д.Ю.* Ретроспективный анализ распространенности вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки. Акушерство и гинекология. 2023;11:140-9. [Andreev A.O., Bayramova G.R., Ilyasova N.A., Asaturova A.V., Trofimov D.Yu. Retrospective analysis of human papillomavirus prevalence in women with cervical pathology. Obstetrics and Gynecology. 2023;(11):140-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.225.

23. *Liu Y., Xu C., Pan J., Sun C., Zhou H., Meng Y.* Significance of the viral load of high-risk HPV in the diagnosis and prediction of cervical lesions: a retrospective study. BMC Women's Health. 2021;21(1):353. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01493-0.

Поступила 10.11.2023
Принята в печать 27.12.2023
Received 10.11.2023
Accepted 27.12.2023

Сведения об авторах:

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)660-48-77, bayramova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X

Андреев Александр Олегович, аспирант, специальность «акушерство и гинекология», НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)613-00-26, sasha.grash2010@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-9835-440X

Ильясова Наталья Александровна, н.с. отдела международного сотрудничества, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, natalia_ilyasova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0003-0665-3515

Трегубова Анна Васильевна, н.н.с. 1-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, a_tregubova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0003-4601-1330

Бадлаева Алина Станиславовна, н.н.с. 1-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0001-5223-9767

Трофимов Дмитрий Юрьевич, чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., директор Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Guldana R. Bayramova, Dr. Med. Sci., Merited Doctor of the Russian Federation, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Clinical Care Supervisor at the Research and Outpatient Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)660-48-77, bayramova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X

Alexander O. Andreev, Ph.D. Student, specialty "obstetrics and gynecology", V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)613-00-26, sasha.grash2010@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0002-9835-440X

Natalya A. Ilyasova, Researcher at the Department of International Cooperation, Obstetrician-Gynecologist at the Research and Outpatient Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, natalia_ilyasova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0003-0665-3515

Anna V. Tregubova, Junior Researcher at the 1st Pathological Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-23-11, a_tregubova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0003-4601-1330

Alina S. Badlaeva, Junior Researcher at the 1st Pathological Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, https://orcid.org/0000-0001-5223-9767

Dmitry Yu. Trofimov, Corresponding Member of the RAS, Professor, Dr. Bio. Sci., Director of the Institute of Reproductive Genetics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2024

С.А. ЛЕВАКОВ[1], Т.А. ГРОМОВА[1], А.Э. МАМЕДОВА[1], Н.В. АНТИПОВА[2]

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ПОИСКЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», Москва, Россия
[2]ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Цель: *Определение уровня экспрессии молекулярно-генетических маркеров для повышения уровня диагностики эндометриоза яичников (ЭЯ) и определения прогностических критериев рецидивирования и возможной злокачественной трансформации.*
Материалы и методы: *С помощью молекулярно-генетического метода исследования изучены уровни экспрессии днРНК в 30 и в 25 наблюдениях с эндометриоидными кистами яичников и с аденокарциномами яичников соответственно, а также в 25 наблюдениях из группы контроля.*
Результаты: *Выявлены стойкое повышение уровня экспрессии днРНК MALAT1 по мере прогрессирования заболевания и последовательное повышение и снижение уровня экспрессии Linc-ROR от группы контроля до аденокарциномы. В целях дифференциальной диагностики нормы и ЭЯ, ЭЯ и аденокарциномы были построены ROC-кривые для уровней экспрессии днРНК и выведены решающие правила для определения гистологического статуса операционного материала.*
Заключение: *По результатам исследования экспрессии маркеров днРНК MALAT1 и Linc-ROR в группах эндометриоза, аденокарциномы и группе контроля предположена потенциальная возможность оценки их вклада в прогноз данных состояний. В дальнейшем требуется проведение прицельных научных исследований в данном направлении с целью разработки новых прогностических маркеров эндометрий-ассоциированного рака яичников и поиска дополнительных терапевтических мишеней.*

Ключевые слова: *эндометриоз яичников, ассоциированный с метастазами транскрипт 1 аденокарциномы легких (MALAT1), регулятор репрограммирования (Linc-ROR), аденокарцинома яичников.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – концепция и дизайн исследования; Антипова Н.В., Мамедова А.Э. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Громова Т.А., Мамедова А.Э. – написание текста; Громова Т.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках гранта РНФ 22-14-00234.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)».
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Леваков С.А., Громова Т.А., Мамедова А.Э., Антипова Н.В. Новые перспективы в поиске диагностических маркеров эндометриоза яичников. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 110-116
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.91

©A group of authors, 2024

S.A. LEVAKOV[1], T.A. GROMOVA[1], A.E. MAMEDOVA[1], N.V. ANTIPOVA[2]

NEW PERSPECTIVES IN SEARCHING DIAGNOSTIC MARKERS FOR OVARIAN ENDOMETRIOSIS

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow Russia
[2]M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Objective: *Determination of expression levels of molecular genetic markers to improve the diagnosis of ovarian endometriosis (OE) and define prognostic criteria for recurrence and possible malignant transformation.*
Materials and methods: *Expression levels of lncRNAs in 30 and 25 cases of ovarian endometriotic cysts and ovarian adenocarcinomas, respectively, as well as in 25 cases in the control group, were studied using molecular genetic testing.*
Results: *Persistent increase in lncRNA MALAT1 expression level was found with the disease progression, and consistent increase and reduction of Linc-ROR expression level in the control group and in the group of patients*

with adenocarcinoma. For differential diagnosis of normal condition and OE, OE and adenocarcinoma, ROC curves for lncRNA expression levels were constructed, and important rule was derived to determine the histological status of the surgical material.

Conclusion: *According to the results of expression levels of lncRNA markers MALAT1 and Linc-ROR in the groups of patients with endometriosis, adenocarcinoma and in the control group, the assessment of their potential possibility for predicting these conditions was suggested. Further targeted research in this area is necessary to develop new prognostic markers for endometriosis-associated ovarian cancer and search for additional therapeutic targets.*

Keywords: *ovarian endometriosis, metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1), regulator of reprogramming (Linc-ROR), ovarian adenocarcinoma.*

Authors' contributions: Levakov S.A. – the concept and desigh of the study; Antipova N.V., Mamedova A.E. – material collection and processing, statistical data processing; Gromova T.A., Mamedova A.E. – article writing; Gromova T.A. – article editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest to declare.
Funding: The study was conducted in the frames of the Grant No. 22-14-00234 of the Russian Scientific Fund (RSF).
Ethical Approval: This study was approved by the local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).
Patient Consent for Publication: The patients signed informed consent for publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Levakov S.A., Gromova T.A., Mamedova A.E., Antipova N.V. New perspectives in searching diagnostic markers for ovarian endometriosis. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 110-116 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.91

Эндометриоз является мультисистемным хроническим воспалительным заболеванием, которое встречается в 10–15% случаев среди пациенток репродуктивного периода (190 млн женщин во всем мире) [1].

Актуальность эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости в настоящее время возрастает в связи с повышенным риском последующей диагностики злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, возникновения ранней естественной менопаузы, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопутствующих хронических заболеваний (мигрень, ревматоидный артрит, фибромиалгия, псориатический артрит, остеоартрит) [2–9]. В ряде последних исследований выявлено почти двукратное увеличение относительного риска развития онкологических заболеваний яичников (светлоклеточная и эндометриоидная аденокарциномы) среди пациенток с эндометриозом – до 2,5%, что на 1,2% выше абсолютного риска для пациенток. Частота малигнизации данного заболевания составляет 1–13% [1, 10].

Почти 60% пациенток обращаются к трем и более специалистам, прежде чем будет выставлен окончательный диагноз и назначено лечение, что в среднем занимает около 7 лет. Поэтому в настоящее время возрастает актуальность поиска чувствительных специфичных диагностических маркеров эндометриоза яичников (ЭЯ) по причине их отсутствия на сегодняшний день [1, 11].

В последнее время особый интерес вызывает экспрессия длинных некодирующих РНК (днРНК) (большая группа некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов) в связи с их решающей ролью в молекулярных функциях, включая процессинг РНК, транскрипционную и посттранскрипционную модуляцию экспрессии генов. днРНК участвуют во многих важных биологических процессах, таких как пролиферация клеток, выживание, дифференцировка, органогенез, дозовая компенсация, геномный импринтинг и ремоделирование хроматина [12]. Однако результаты исследований также показывают их существенную роль в канцерогенезе через сигнальные пути Wnt, Hedgehog, Notch и PI3K/AKT/mTOR [13]. Нарушение регуляции нескольких днРНК может оказывать влияние на основные характеристики онкологических клеток, в том числе на контроль экспрессии онкогенов, связанных с их супрессивными и онкогенными функциями. Следовательно, циркулирующие днРНК имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными биомаркерами (белки) и могут быть конкурентными биомаркерами при онкологических заболеваниях, в том числе и при эндометриоз-ассоциированном раке яичников, а также определять глубину инвазии патологического очага в здоровую ткань [14–17].

MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) – многофункциональная РНК, которая формирует молекулярные каркасы для рибонуклеопротеидных комплексов, регулирующих пролиферацию и миграцию клеток [18, 19]. MALAT1 – один из первых идентифицированных днРНК, ассоциированных с канцерогенезом. В нескольких исследованиях рассматривался как биомаркер онкологических процессов [20–22]. Данная РНК может действовать как регулятор транскрипции для множества генов, участвующих в метастазировании рака и миграции клеток, а также оказывать влияние на регуляцию клеточного цикла. В ряде исследований выявлено, что MALAT1 – одна из первых идентифицированных днРНК, вовлеченных в регуляцию альтернативного сплайсинга, который при нарушении является ключевым фактором, способствующим развитию онкологических процессов. Это обусловливает новое понимание механизмов MALAT1 в регуляции экспрессии генов [23]. В ряде исследований отмечалась повышенная регуляция уровня MALAT1 при раке яичников, молочной железы, шейки матки и эндометрия [18, 19]. Было показано, что уровень экспрес-

сии MALAT1 значительно повышен в эктопических тканях эндометрия по сравнению с эутопическими тканями. Данная днРНК способствует апоптозу клеток эндометрия и оказывает регулирующее действие на экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 через путь NF-kB/iNOS, таким образом опосредуя патогенез эндометриоза [16, 24, 25].

Linc-ROR (Long Intergenic Non-Protein Coding RNA, Regulator of Reprogramming) – межгенная небелковая кодирующая РНК; считается ключевым регуляторным фактором, влияющим на возникновение и развитие опухолей человека, включая колоректальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному и др. [26]. Последние исследования, касающиеся Linc-ROR и туморогенеза, показали, что сверхрегуляция данной днРНК положительно коррелирует с клинико-патологическими характеристиками и прогрессией опухолей. Их рост и метастазирование стимулируются Linc-ROR посредством активации эпителиально-мезенхимальной трансформации. В одном из исследований выявлена повышенная экспрессия Linc-ROR в эктопическом эндометрии, по сравнению с эутопическим и нормальным эндометрием, что может способствовать пролиферативной активности клеток эндометрия путем активации пути PI3K-Akt [27]. Выявлена связь между экспрессией Linc-ROR, типом и тяжестью дисменореи при аденомиозе [24, 27]. А поскольку Linc-ROR может регулировать пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию клеток, то тем самым может использоваться в качестве потенциального биомаркера для пациентов с онкологическими заболеваниями и иметь потенциальное клиническое значение в качестве терапевтической мишени [28–30].

В связи с вышеизложенным, выявление не исследованных ранее молекулярно-генетических маркеров эндометриоидных поражений яичников и эндометриоз-ассоциированного рака яичников поможет улучшить понимание в этиологии, глубине инвазии и распространении неопластического процесса, возникновении рецидивов, а также сможет открыть потенциальные перспективы для разработки новых биомаркеров (с дальнейшим прогнозированием лечения и ведения пациентов).

Целью исследования являлось определение уровней экспрессии молекулярно-генетических маркеров MALAT1 и Linc-ROR для повышения диагностики ЭЯ и определения прогностических критериев рецидивирования и возможной неотрансформации.

Материалы и методы

В рамках проведения проспективного исследования были отобраны 80 пациенток с одно- или двусторонними объемными образованиями яичников для планового оперативного лечения. Сформировано 3 группы пациенток: с эндометриоидными кистами яичников (1-я группа, *n*=30), с аденокарциномами яичников (2-я группа, *n*=25) и группа пациенток с проведенной биопсией яичника по медицинским показаниям (3-я группа, группа контроля, *n*=25). 1-я группа пациенток была также подразделена на 2 подгруппы: с впервые выявленным ЭЯ (*n*=15) и с рецидивирующим ЭЯ (*n*=15).

Критерии включения для 1-й и 2-й групп: репродуктивный возраст от 18 до 49 лет; гистологически подтвержденный ЭЯ и аденокарцинома яичника соответственно; отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии включения для 3-й группы: репродуктивный возраст от 18 до 49 лет; строгие показания к биопсии яичника: наличие пограничных опухолей яичников, согласно проведенному гистологическому исследованию, при которых была произведена биопсия контралатерального яичника (серозные и муцинозные пограничные опухоли); отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии исключения: период беременности и лактации; наличие острых воспалительных заболеваний, тяжелой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; любые онкологические заболевания в анамнезе и на момент исследования (для 1-й и 3-й групп); наличие других онкологических заболеваний любой локализации в анамнезе или на момент исследования, кроме аденокарциномы яичника (для 2-й группы); наличие любой структурной патологии яичника для группы контроля.

После проведения оперативного лечения (энуклеация кист при эндометриоидных кистах, овариоэктомия при аденокарциноме и биопсия контралатерального яичника) отделяли небольшой участок от полученного материала (0,3–0,5 см) и погружали в стерильную пробирку. В каждый образец добавляли 1 мл раствора тризола с целью ингибирования работы РНКаз и помещали в морозильную камеру на 1 ч. Далее послеоперационный материал был транспортирован для дальнейшего изучения в Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. В лаборатории проводилось выделение тотальной мРНК реагентом ExtractRNA BC032 фирмы «Евроген» по методике производителя, синтез первой цепи кДНК – по протоколу набора MMLV RT SK021 фирмы «Евроген». Уровень экспрессии длинных некодирующих РНК Linc-ROR и MALAT1 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени с помощью амплификатора LightCycler 96 Real-Time PCR System (Roche) с использованием праймеров, специфичных для 18S, Linc-ROR и MALAT1. ПЦР проводили при предварительной инкубации – 150 с при 95°C, 3-шаговой амплификации – 20 с при 95°C, 20 с при 60°C, 20 с при 72°C – 45 циклов, детекции температуры плавления продуктов реакции.

Нормирование образцов комплементарных ДНК проводилось по контрольному гену рибосомальной 18S РНК. Относительные уровни экспрессии генов *Linc-ROR* и *MALAT1* рассчитывали методом 2-ΔΔCT. Отсутствие побочных продуктов ПЦР определяли по кривой плавления. Для каждой пары праймеров во всех образцах наблюдали одинаковые

Таблица. Статистические параметры днРНК MALAT1 и Linc-ROR в исследуемых группах

Параметр	Группа	Среднее значение	Стандартное отклонение	Тест Шапиро–Уилка	Min	Max	Q1	Me	Q3
MALAT1	Контроль	0,78	0,49	0,04	0,00	1,50	0,40	0,60	1,10
	Эндометриоз	3,26	1,81	<0,001	1,10	9,00	2,30	2,75	3,55
	Карцинома	2,26	0,61	0,62	1,20	3,40	1,90	2,10	2,70
Linc-ROR	Контроль	0,72	0,41	0,52	0,00	1,50	0,40	0,80	1,00
	Эндометриоз	3,38	1,42	0,003	1,80	7,20	2,30	3,20	3,90
	Карцинома	4,53	1,66	0,03	2,20	7,00	2,80	4,80	6,10

пики плавления ПЦР каждого образца в 3 повторах. Полученные значения Ct (cycle threshold) для каждого образца не превышали 35.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 2016, Jamovi v.2.0, а также с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Данные количественных переменных представлялись в виде таблиц, в которых были указаны среднее значение, медиана (Me), стандартное отклонение, интерквартильный размах (Q1; Q3), минимум (Min) и максимум (Max). Гипотезу о соответствии распределения непрерывных случайных величин нормальному проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для анализа в $n>2$ независимых группах использовался непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа – критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались результаты при $p\leqslant 0{,}05$. Визуализация количественных переменных проводилась с помощью графиков типа raincloud plot. Для оценки прогностической ценности днРНК использовался ROC-анализ, результаты были представлены в виде значений чувствительности, специфичности, PPV, NPV, индекса Юдена и AUC, визуализировались с помощью ROC-кривых, а также графиков cut-off. Отбор рубежных значений производился на основании индекса Юдена.

Результаты

По результатам анализа днРНК было показано, что сформированные группы статистически значимо отличались по показателям уровней MALAT1 и Linc-ROR. Однако обнаруженные тенденции не были единообразными (таблица). По показателю Linc-ROR выявлено, что по мере прогрессирования заболевания от нормы (группа контроля) до аденокарциномы происходило последовательное повышение и снижение данного маркера (рис. 1). Все исследовательские находки были статистически значимыми ($p<0{,}001$).

По показателю экспрессии днРНК MALAT1 обнаружено стойкое повышение по мере прогрессирования заболевания (рис. 2).

В целях дифференциальной диагностики нормы и ЭЯ, нормы и карциномы были построены ROC-кривые для уровней экспрессии днРНК исследуемых маркеров: для MALAT1 площадь под кривой 98%, для Linc-ROR – 100% (рис. 3, 4).

Также построены ROC-кривые для дифференциальной диагностики ЭЯ и карциномы: для MALAT1 площадь под кривой 27,9%, для Linc-ROR – 70,8% (рис. 5).

По полученным результатам построения ROC-кривых, а также по результатам комплексного статистического анализа в трех исследуемых группах были предложены следующие правила для определения гистологического статуса операционного материала на основе уровня экспрессии днРНК Linc-ROR и MALAT1.

- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и нормой согласно уровню экспрессии MALAT1: уровень экспрессии MALAT1 равен 1 или меньше – норма; уровень экспрессии равен 1,6 или

Рис. 1. Уровень экспрессии днРНК Linc-ROR в группах проспективного анализа

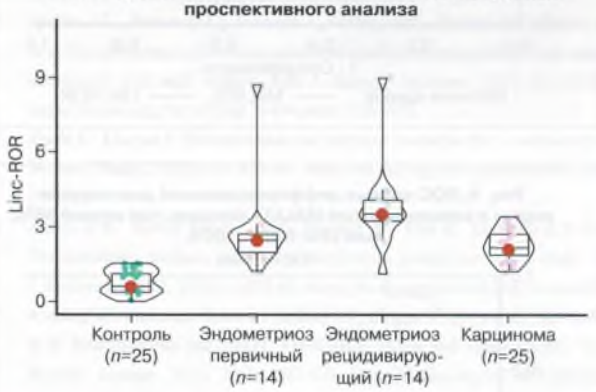
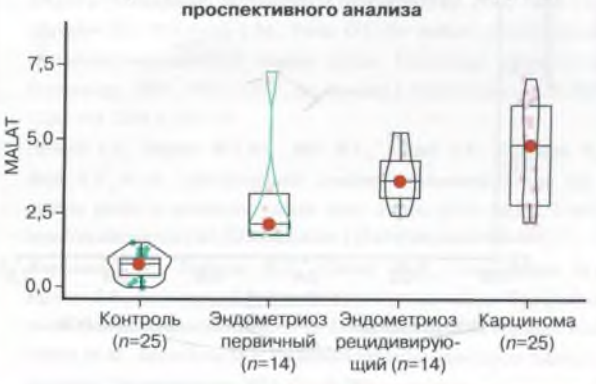


Рис. 2. Уровень экспрессии днРНК MALAT1 в группах проспективного анализа



больше – ЭЯ. Интервал 1,1–1,5 является «серой зоной» (попали 12 испытуемых: 10 из контрольной группы и 2 с эндометриозом – 15% от общего количества пациентов).

- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и карциномой яичника согласно уровню экспрессии MALAT1: уровень экспрессии MALAT1 равен 1,1 или меньше – норма; уровень экспрессии равен 1,6 или больше – карцинома. Интервал 1,2–1,5 – «серая зона» (попали 10 испытуемых: 6 из контрольной группы и 4 с карциномами – 12,5% от общего количества пациентов).

Рис. 3. ROC-кривые дифференциальной диагностики нормы и эндометриоза: для MALAT1 площадь под кривой 98%, для Linc-ROR – 100%

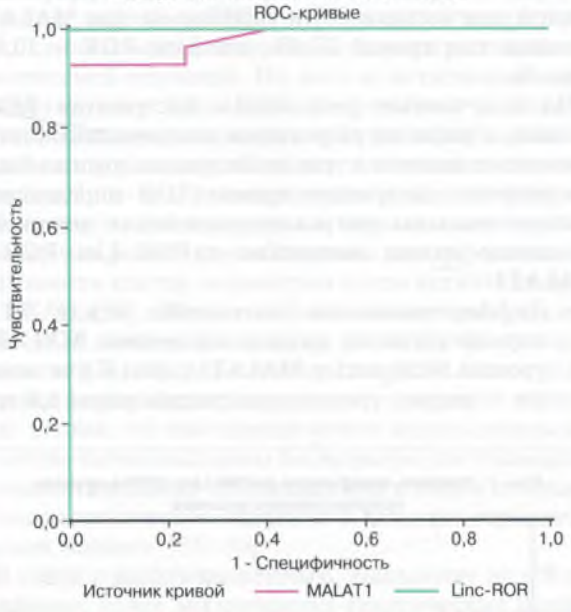


Рис. 4. ROC-кривые дифференциальной диагностики нормы и карциномы: для MALAT1 площадь под кривой 98%, для Linc-ROR – 100%

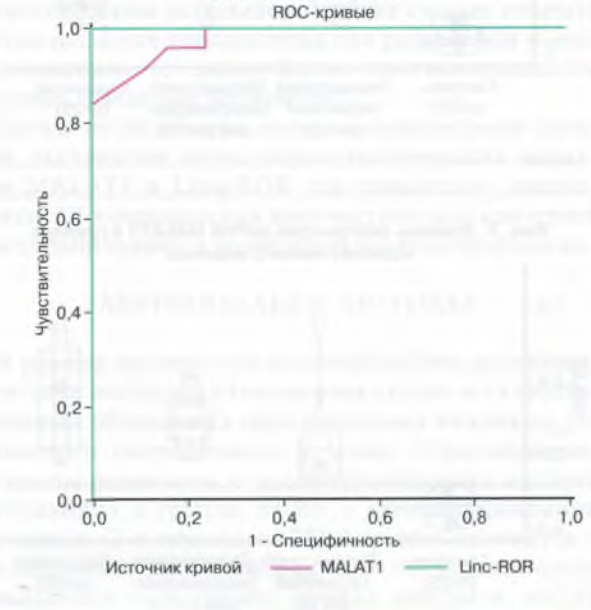


Рис. 5. ROC-кривые дифференциальной диагностики ЭЯ и карциномы: для MALAT1 площадь под кривой 27,9%, для LincROR – 70,8%

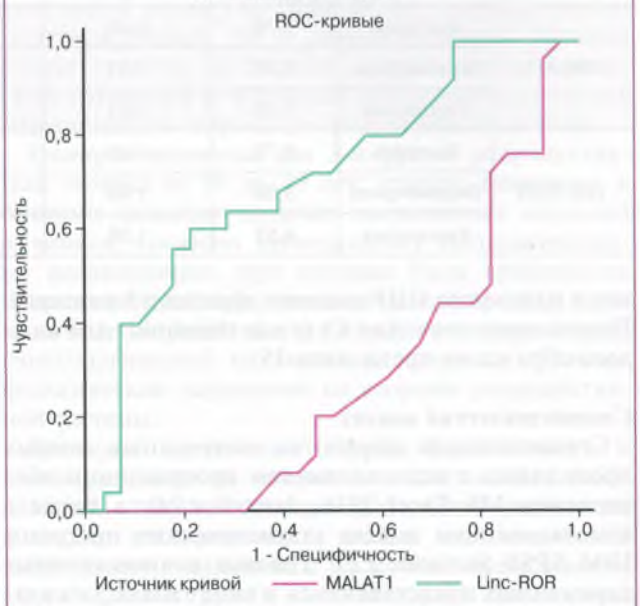
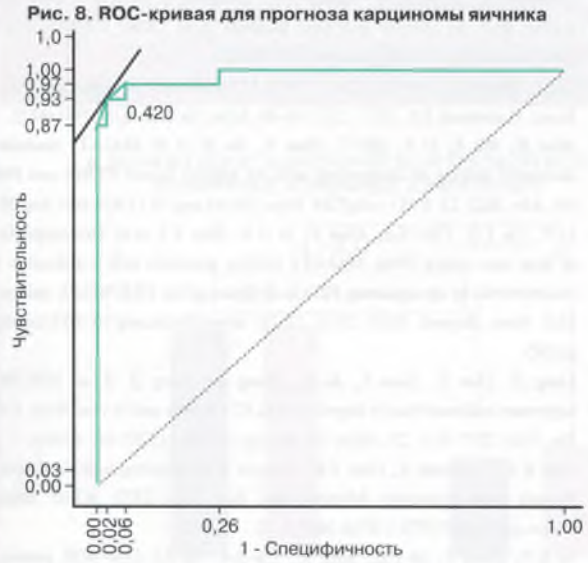


Рис. 6. Схема анализа факторов группы проспективного анализа

Рис. 7. ROC-кривая для прогноза эндометриоза

Рис. 8. ROC-кривая для прогноза карциномы яичника



- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и нормой согласно уровню экспрессии Linc-ROR: уровень экспрессии Linc-ROR равен 1,5 или меньше – норма, если больше – ЭЯ.
- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и карциномой яичника согласно уровню экспрессии Linc-ROR: уровень экспрессии Linc-ROR равен 1,5 или меньше – норма, если 2,2 и больше – карцинома.

Таким образом, для показателей экспрессии Linc-ROR и MALAT1 достаточно любого из них, чтобы отличить норму от патологии, а для дифференциальной диагностики карциномы и ЭЯ необходимо строить многофакторную модель.

Анализ возможного использования факторов, характеризующих группу проспективного анализа и показавших значимые различия при сравнении подгрупп контроля, ЭЯ и аденокарциномы яичников, для прогностических целей был выполнен с помощью логистической регрессии (рис. 6).

По результатам анализа также было показано, что предсказательная способность модели логистической регрессии высока и близка к абсолютной AUC=0,995 (рис. 7, 8).

Заключение

В рамках проведенного исследования, в ходе которого определялись уровни экспрессии маркеров днРНК MALAT1 и Linc-ROR в группах эндометриоза, аденокарциномы и группе контроля, предположена потенциальная возможность оценки их вклада в прогноз данных состояний. Выявлено, что уровень экспрессии данных днРНК статистически значимо отличался в указанных исследуемых группах. Определено, что экспрессия MALAT1 имеет тенденцию к постепенному повышению от группы контроля с условно интактной тканью яичника по сравнению с группой ЭЯ. Следует отметить, что выявленные изменения более выражены у пациенток при сочетании ЭЯ с внутренним эндометриозом и миомой матки, возникновение которых тесно коррелирует с эпителиально-мезенхимальным переходом. Наиболее высокий уровень наблюдался в группе с аденокарциномой яичника. Также выявлено последовательное повышение уровня экспрессии Linc-ROR в исследуемых группах пациентов от группы контроля до группы с рецидивирующими формами ЭЯ соответственно, где определялся наиболее высокий уровень экспрессии по сравнению с группой пациенток с аденокарциномами яичников, среди которых наблюдалось снижение данного показателя.

В дальнейшем требуется проведение прицельных научных исследований в данном направлении с целью разработки новых прогностических маркеров эндометрий-ассоциированного рака яичников и поиска дополнительных терапевтических мишеней.

Литература/References

1. *Andrew W.H., Stacey A.M.* Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. BMJ. 2022; 379: e070750. https//dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070750.
2. *Coloma J.L., Martínez-Zamora M.A., Collado A., Gràcia M., Rius M., Quintas L.* et al. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 146: 157-63. https//dx.doi.org/10.1002/ijgo.12822.
3. *Адамян Л.В., Протасова А.Э., Асатурова А.В., Раскин Г.А.* Эндометриоз-ассоциированные заболевания, эндометриоз и рак:что общего? Проблемы репродукции. 2022; 28(1): 65-74. [Adamyan L.V., Protasova A.E., Asaturova A.V., Raskin G.A. Endometriosis-associated diseases, endometriosis and cancer: what is in common? Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(1): 65-74. (in Russian).] https//dx.doi.org/10.17116/repro20222801165.
4. *Shafrir A.L., Palmor M.C., Fourquet J., DiVasta A.D., Farland L.V., Vitonis A.F.* et al. Co-occurrence of immune-mediated conditions and endometriosis among adolescents and adult women. Am. J. Reprod. Immunol. 2021; 86: e13404. https//dx.doi.org/10.1111/aji.13404 pmid:33583078.
5. *Enabi E., Khazaei S.* Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. Women Health. 2020; 60: 939-45. https//dx.doi.org/10.1080/03630242.2020.1779905.
6. *Harris H.R., Korkes KM.N., Li T., Kvaskoff M., Cho E., Carvalho L.F.* et al. Endometriosis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a prospective cohort study. Am. J. Epidemiol. 2022; 191(6): 1050-60. https//dx.doi.org/10.1093/aje/kwac009.
7. *Kvaskoff M., Mahamat-Saleh Y., Farland L.V., Shigesi N., Terry K.L., Harris H.R.* et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(2): 393-420. https//dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa045.
8. *Давыдов А.И., Михалева Л.М., Пацап О.И.* К вопросу о маркерах ранней детекции эдометриоз-ассоциированных опухолей яичника. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 133-7. [Davydov A.I., Mihalyova L.M., Pacap O.I. On markers of early detection of endometriosis-associated ovarian tumors. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019; 18(4): 133-7. (in Russian).] https//dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-133-137.
9. *Farland L.V., Degnan W.J.3rd., Bell M.L., Kasner S.E., Liberman A.L., Shah D.K.* et al. Laparoscopically confirmed endometriosis and risk of incident stroke: a prospective cohort study. Stroke. 2022; 53(10): 3116-22. https//dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039250 pmid:35861076.
10. *Жорданиа К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., Савостикова М.В., Баринов В.В., Калиничева Е.В.* Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы. Онкогинекология. 2015: 2: 16-24. [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Sonova M.M., Savostikova M.V. Endometriosis and ovarian cancer. Continuing the theme. Oncogynecology. 2015; (2): 16-24.]

11. *Shafrir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K.* et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 1-15. https//dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
12. *Kanduri C.* Long noncoding RNAs: Lessons from genomic imprinting. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1859(1): 102-11. https//dx.doi.org/10.1016/j.bbagrm.2015.05.006.
13. *Mapanga W., Girdler-Brown B., Singh E.* Knowledge, attitudes and practices of young people in Zimbabwe on cervical cancer and HPV, current screening methods and vaccination. BMC Cancer. 2019; 19(1): 845. https//dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6060-z.
14. *Tan Y.T., Lin J.F., Li T., Li J.J., Xu R.H., Ju H.Q.* LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer. Cancer Communications. 2021; 41(2): 109-20. https//dx.doi.org/10.1002/cac2.12108.
15. *Kuang Y., Shen W., Zhu H., Huang H., Zhou Q., Yin W.* The role of lncRNA just proximal to XIST (JPX) in human disease phenotypes and RNA methylation: The novel biomarker and therapeutic target potential. Biomed. Pharmacother. 2022; 155:113753. https//dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113753.
16. *Yu J., Chen L.H., Zhang B., Zheng Q.M.* The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF-κB/iNOS. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019; 23(10): 4073-80. https//dx.doi.org/10.26355/eurrev_201905_17908.
17. *Mai H., Wei Y., Yin Y., Huang S., Lin H., Liao Y.* et al. LINC01541 overexpression attenuates the 17β-Estradiol-induced migration and invasion capabilities of endometrial stromal cell. Syst. Biol. Reprod. Med. 2019; 65(3): 214-22. https//dx.doi.org/10.1080/19396368.2018.1549290.
18. *Jiang M.C., Ni J.J., Cui W.Y., Wang B.Y., Zhuo W.* Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities. Am. J.Ccancer Res. 2019; 9(7): 1354-66.
19. *Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K., Khalil A.I., Baussano I., Shah A.S.V.* et. al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. Lancet Glob. Health. 2021; 9(2): e161-9. https//dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9.
20. *Wilusz J.E.* Long noncoding RNAs: Re-writing dogmas of RNA processing and stability. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1859(1): 128-38. https//dx.doi.org/10.1016/j.bbagrm.2015.06.003.
21. *Yoshimoto R., Mayeda A., Yoshida M., Nakagawa S.* MALAT1 long non-coding RNA in cancer. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1859(1): 192-9. https//dx.doi.org/10.1016/j.bbagrm.2015.09.012.
22. *Liu J., Peng W.X., Mo Y.Y., Luo D.* MALAT1-mediated tumorigenesis. Front. Biosci. (Landmark Ed). 2017; 22(1): 66-80. https//dx.doi.org/10.2741/4472.
23. *Miao H., Wu F., Li Y., Qin C., Zhao Y., Xie M.* et al. MALAT1 modulates alternative splicing by cooperating with the splicing factors PTBP1 and PSF. Sci. Adv. 2022; 23; 8(51): eabq7289. https//dx.doi.org/10.1126/sciadv.abq7289.
24. *Li Y., Liu Y.D., Chen S.L., Chen X., Ye D.S., Zhou X.Y.* et.al. Downregulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. Mol. Hum. Reprod. 2019; 25(1): 17-29. https//dx.doi.org/10.1093/molehr/gay045.
25. *Liang Z., Chen Y., Zhao Y., Xu C., Zhang A., Zhang Q.* et. al. MiR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo. Stem. Cell. Res. Ther. 2017; 8(1): 251. https//dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0706-z.
26. *Chiu H.S., Somvanshi S., Chen T.W., Sumazin P.* Illuminating lncRNA function through target prediction. Methods Mol. Biol. 2021; 2372: 263-95. https//dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-1697-0_22.
27. *Xu X.Y., Zhang J., Qi Y.H., Kong M., Liu S.A., Hu J.J.* Linc-ROR promotes endometrial cell proliferation by activating the PI3K-Akt pathway. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018; 22(8): 2218-25. https//dx.doi.org/10.26355/eurrev_201804_14807.
28. *Cho B.J., Choi Y.J., Lee M.J., Kim J.H., Son G.H., Park S.H.* et. al. Classification of cervical neoplasms on colposcopic photography using deep learning. Sci. Rep. 2020; 10(1): 13652. https//dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70490-4.
29. *Gatta L.A., Kuller J.A., Rhee E.H.J.* Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures. Obstet. Gynecol. Surv. 2017; 72(8): 494-9. https//dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000468.
30. *Zeng J., Ma Y.X., Liu Z.H., Zeng Y.L.* LncRNA SNHG7 contributes to cell proliferation, invasion and prognosis of cervical cancer. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019; 23(21): 9277-85. https//dx.doi.org/10.26355/eurrev_201911_19420.

Поступила 27.11.2023
Принята в печать 15.01.2024
Received 27.11.2023
Accepted 15.01.2024

Сведения об авторах:
Леваков Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, levakoff@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0002-4591-838X
Громова Татьяна Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, tgromova928@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0001-6104-9842
Мамедова Айнур Эльхан кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0002-9642-4523
Антипова Надежда Викторовна, к.б.н., с.н.с. лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, +7(495)335-01-00, 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, https://orcid.org/0000-0002-5799-7767
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Громова, tgromova928@yandex.ru

Authors' information:
Sergey A. Levakov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ICM named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)609-14-00, levakoff@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, https://orcid.org/0000-0002-4591-838X
Tatyana A. Gromova, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, ICM named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)609-14-00, tgromova928@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, https://orcid.org/0000-0001-6104-9842
Aynur E. Mamedova, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, ICM named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)609-14-00, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, https://orcid.org/0000-0002-9642-4523
Nadezhda V. Antipova, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Membrane and Bioenergetic Systems, Academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences, +7(495)335-01-00, 117997, Russia, Moscow, GSP-7, Miklukho-Maklaya str., 16/10, https://orcid.org/0000-0002-5799-7767
Corresponding author: Tatyana A. Gromova, tgromova928@yandex.ru

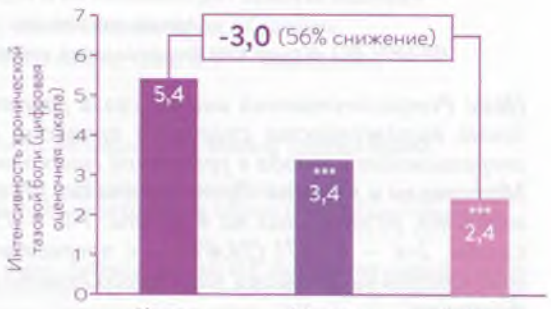
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ОРХИДЕЯ»

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

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

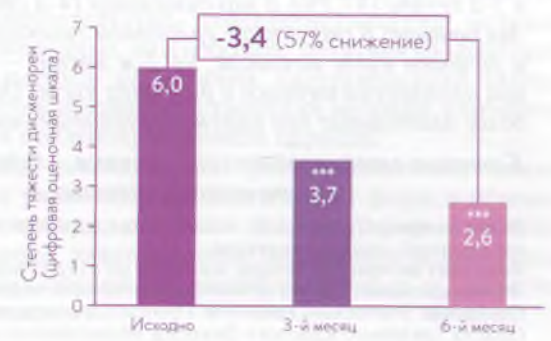
А. ВЫРАЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ. ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ (ППА*)

Б. ТЯЖЕСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ (ППА)



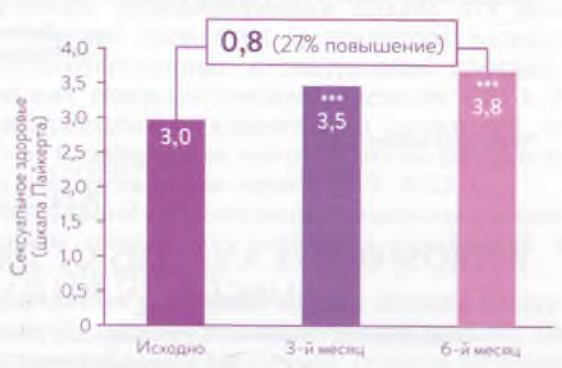
В. КОЛИЧЕСТВО ДНЕЙ В ЦИКЛЕ, КОГДА НЕОБХОДИМЫ АНАЛЬГЕТИКИ

Г. ВЫРАЖЕННОСТЬ ДИСМЕНОРЕИ



Д. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Е. СЕКСУАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ



Резюме данных по эффективности

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

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

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз».
RUS2255841

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2024

А.Н. СУЛИМА, О.В. ГУДЗЬ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ УРГЕНТНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОК ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Цель: *Ретроспективный анализ связи различных нозологических форм с объемом кровопотери, степенью выраженности спаечного процесса, длительностью операции и реабилитационного послеоперационного периода в ургентной гинекологии.*

Материалы и методы: *Проведен анализ 371 случая ургентных вмешательств у женщин фертильного возраста, разделенных на 4 группы: 1-я – 158/371 (42,6%) случаев апоплексии яичника или разрывов кисты, 2-я – 92/371 (24,8%) – с прервавшейся трубной беременностью, 3-я – 65/371 (17,5%) – с осложненными формами наружного генитального эндометриоза, 4-я – 56/371 (15,1%) – сочетание факторов.*

Результаты: *В 1-й группе максимальная кровопотеря – 290,0 мл в сравнении с 132,0 мл в 3-й группе, 100,0 мл во 2-й группе и 118,5 мл в 4-й группе. В 3-й и 4-й группах максимальное время оперативного вмешательства – 63,0 и 64,0 минуты в сравнении с 35 и 30 минутами для 1-й и 2-й групп. Длительность стационарного лечения максимальна в 3-й группе (6,0 койко-дней), минимальна во 2-й группе (3,5 койко-дней). Минимальная выраженность спаечного процесса (1-й степени) чаще наблюдается в 1-й группе (87,3%), а максимальная (4-й степени) – в 3-й группе (7,7%).*

Заключение: *В структуре ургентной гинекологической патологии преобладают апоплексии яичников и разрывы кист яичников, на 2-м месте – эктопическая беременность. Объем кровопотери выше при апоплексии яичника и разрывах кист. Оперативное вмешательство и реабилитационный период более длительные при наружном генитальном эндометриозе.*

Ключевые слова: *апоплексия яичника, эндометриоз, внематочная беременность, кровопотеря, длительность операции.*

Вклад авторов: Сулима А.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Гудзь О.В. – анализ данных, обзор публикаций, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа не имела спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Сулима А.Н., Гудзь О.В. Ретроспективный анализ ургентных гинекологических лапароскопических операций у пациенток фертильного возраста. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 118-122
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.247

©A group of authors, 2024

A.N. SULIMA, O.V. GUDZ

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF URGENT GYNECOLOGICAL LAPAROSCOPIC SURGERY IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Federal Crimean University, Simferopol, Russia

Objective: *To perform a retrospective analysis to identify relationship between various nosological forms and blood volume loss, the severity of the adhesive process, duration of surgery and postoperative rehabilitation period in emergency gynecology.*

Materials and methods: *The analysis of 371 cases of emergency surgery in women of reproductive age was performed. The women were divided into 4 groups. Group 1 comprised 158/371 (42.6%) women with ovarian apoplexy or ruptured ovarian cysts. Group 2 included 92/371 (24.8%) women with interrupted ectopic pregnancy. Group 3 included 65/371 (17.5%) women with various complicated forms of extragenital endometriosis. Group 4 consisted of 56/371 (15.1%) women with combination of factors.*

Results: *The maximum volume of blood loss was 290.0 ml in group 1 versus 132.0 ml in group 3, 100 ml in group 2 and 118.5 ml in group 4. The maximum duration of surgery was 63.0 and 64.0 minutes in group 1 and 2. The maxim length of hospital stay was 6 bed days in group 3 and the minimum length was 3.5 bed days in group 2. Minimal severity level of adhesions (stage 1) was most often in group 1 (in 87.3% of women), and maximal severity level (stage IV) was in group 3 (in 7.7% of women).*

Conclusion: *In the structure of urgent gynecological disorders, ovarian apoplexy or ruptured ovarian cysts were predominant. Ectopic pregnancy ranked second. Blood volume loss was higher in women with ovarian apoplexy and ruptured ovarian cysts. Duration of surgery and rehabilitation period was longer in women with extragenital endometriosis.*

Keywords: *ovarian apoplexy, endometriosis, ectopic pregnancy, blood loss, duration of surgery.*

Author contribution. Sulima A.N. – the concept and design of the study, article editing; Gudz O.V. – data analysis, literature review, article writing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Ethical Approval: The protocol of the study was approved by the Local Ethics Committee of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Federal Crimean University.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Sulima A.N., Gudz O.V. Retrospective analysis of urgent gynecological laparoscopic surgery in patients of reproductive age. Akusherstovo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 118-122 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.247

Ургентные гинекологические заболевания, требующие экстренного оперативного вмешательства, относятся к жизнеугрожающим состояниям и объединяют несколько основных нозологических форм термином «острый живот» [1–5]. Результатом проведенного экстренного вмешательства является устранение этиологического фактора, который привел к оперативному вмешательству, и сохранение репродуктивного потенциала [2–5]. В экстренной гинекологии можно выделить три основные нозологические формы, требующие госпитализации: разрыв кисты яичника, апоплексия, наружный генитальный эндометриоз, внематочная беременность и совокупность нескольких причин [1–7]. Проводились работы, анализирующие структуру оперативных вмешательств в экстренной гинекологии. В работе Малышкиной А.И. и соавт. сравнивались возраст пациенток, этиологический фактор, хирургический доступ, объем вмешательства, но не оценивались объем кровопотери, длительность оперативного вмешательства, выраженность спаечного процесса и длительность нахождения в стационаре в послеоперационном периоде [5]. В работе Микляевой И.А. и соавт. проводился анализ этиологического фактора, доступа и объема вмешательства, но также не анализировались прочие данные [6]. Анализ этиологических факторов, оценка доли каждого фактора в качестве причины оперативного вмешательства, возраст пациенток, длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери, распространенность спаечного процесса требуют дополнительного изучения и сравнения при разных нозологиях в экстренной гинекологии [5–10]. Следует уделять внимание своевременной диагностике наружного генитального эндометриоза, который считается фактором риска осложненного течения оперативного вмешательства и послеоперационного периода [11]. С учетом эры отложенного материнства ургентные оперативные вмешательства требуют изучения с целью совершенствования техники хирургического вмешательства, совершенствования методик, направленных на снижение негативных факторов, являющихся следствием хирургического вмешательства и совершенствования методик реабилитации в послеоперационном периоде.

Цель исследования: ретроспективный анализ связи различных нозологических форм с объемом кровопотери, степенью выраженности спаечного процесса, длительностью операции и реабилитационного послеоперационного периода в ургентной гинекологии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 371 истории болезни пациенток фертильного возраста, госпитализированных в экстренном порядке в ургентное гинекологическое отделение ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» г. Симферополя для проведения хирургического вмешательства за период 2019–2022 гг.

Оперативные вмешательства проведены с использованием видеоэндоскопических технологий по стандартной методике.

Критерии исключения: возраст моложе 19 лет и старше 49 лет; плановое оперативное лечение; злокачественные новообразования органов репродуктивной системы.

Для исследования и анализа материалов случаи оперативного лечения были разделены на 4 группы: 1-я группа – 158/371 (42,6%) пациенток с наличием в анамнезе оперативного вмешательства по поводу апоплексии яичника или разрыва кисты; 2-я группа – 92/371 (24,8%) пациентки с прервавшейся трубной беременностью; 3-я группа – 65/371 (17,5%) пациенток с осложненными формами наружного генитального эндометриоза; 4-я группа – 56/371 (15,1%)

пациенток, у которых предыдущее хирургическое вмешательство было произведено не по гинекологическим показаниям, или с сочетанием факторов, потенциально приводящих к спаечному процессу (включая аппендэктомии, сальпингоофориты, патологические процессы соседних органов малого таза и брюшной полости, а также различные травмы).

Исследовались следующие показатели:

1) возраст пациенток (лет);
2) длительность операции (мин.);
3) интраоперационная кровопотеря (мл);
4) интраоперационное определение выраженности спаечного процесса (по стадиям от 1 до 4);
5) длительность нахождения в стационаре после операции (койко-дни).

Оценка распространенности спаечного процесса, проводилась по классификации Американского общества фертильности (AFS, 1988), которая учитывает распространенность, локализацию и характер спаечного процесса, а также облитерацию маточных труб [12].

Статистический анализ

Для проверки гипотезы о согласии эмпирического распределения признака с теоретическим (нормальным) для количественных признаков применялся критерий Шапиро–Уилка [13].

Поскольку хотя бы в одной выборке у каждого показателя были обнаружены статистически значимые отличия эмпирического распределения от нормального с критическими значениями $p<0,05$, то дальнейший статистический анализ проводился посредством непараметрических ранговых методов статистики. В качестве показателей описательной статистики исследуемых количественных признаков вычисляли медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1; Q3).

Проверка гипотезы о равенстве медиан признаков в анализируемых четырех выборках проводилась посредством рангового непараметрического критерия Краскела–Уоллиса [14]. Далее для проверки гипотезы о попарном равенстве медиан признаков в исследуемых выборках использовался апостериорный критерий Данна [15]. Перерасчет уровня значимости p для множественных парных сравнений проводился с помощью поправки Холма–Бонферрони [16]. При интерпретации результатов статистического анализа за критическую величину уровня статистической значимости принята $p<0,05$.

Степень спаечного процесса можно выражать в порядковой или категориальной шкале. Следовательно, анализ данного показателя априори не может проводиться параметрическими методами статистики. В данной работе, исходя из клинических соображений, данный признак рассматривали как категориальный (где в качестве категорий выступали стадии спаечного процесса от 1 до 4). Поэтому в качестве описательной статистики использовали абсолютные и относительные частоты, а для сравнения их распределений в исследуемых четырех группах применяли критерий согласия хи-квадрат (χ^2) Пирсона [17].

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете PAST версии 4.03 2020 г., свободном для использования в научных целях при условии ссылки на первую публикацию авторов программы [18].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены описательная статистика и результаты сравнений количественных признаков с указанием точных значений уровня статистической значимости p по критерию Краскела–Уоллиса.

Таблица 1. Описательная статистика количественных признаков и статистическая значимость по критерию Краскела–Уоллиса

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Количество пациенток	158	92	65	56	0,001
Возраст, лет	32,5 (26,8; 42,0)	32,0 (28,0; 36,0)	30,0 (26,0; 35,5)	36,5 (30,0; 41,8)	<0,001
Время проведения операции, минут	35,0 (30,0; 50,0)	30,0 (20,0; 45,0)	63,0 (62,0; 65,0)	64,0 (62,0; 65,8)	<0,001
Кровопотеря, мл	290,0 (285,0; 300,0)	100,0 (50,0; 150,0)	132,0 (129,0; 135,0)	118,5 (115,0; 124,8)	<0,001
Длительность нахождения в стационаре, койко-дни	4,0 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	6,0 (5,0; 6,0)	5,0 (4,0; 5,0)	<0,001

Таблица 2. Уровни статистической значимости различий в выраженности исследованных количественных показателей в результате попарных сравнений

Показатель	Уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Возраст, лет	0,12	0,02	0,03	0,41	0,002	<0,001
Время проведения операции, минут	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,89
Кровопотеря, мл	<0,001	<0,001	<0,001	0,03	0,30	0,003
Длительность нахождения в стационаре, койко-дни	0,47	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Нижними индексами рядом с «p» (уровнем статистической значимости) обозначены номера групп, между которыми попарно устанавливается значимость различий.

Таблица 3. Описательная статистика распределения абсолютных и относительных частот спаечного процесса по градациям в разных группах пациенток

Выраженность спаечного процесса	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
1 стадия	138/158 (87,3%)	46/92 (50,0%)	40/65 (61,5%)	37/56 (66,1%)
2 стадия	17/158 (10,8%)	31/92 (34,7%)	12/65 (18,5%)	15/56 (26,8%)
3 стадия	2/158 (1,3%)	10/92 (10,9%)	8/65 (12,3%)	3/56 (5,4%)
4 стадия	1/158 (0,6%)	5/92 (5,4%)	5/65 (7,7%)	1/56 (1,8%)

Результаты апостериорных попарных сравнений количественных признаков посредством критерия Данна с поправкой Холма–Бонферрони для лучшей наглядности представлены в отдельной таблице 2. При этом исходные численные значения показателей присутствуют в таблице 1.

В таблице 3 представлена описательная статистика для показателя стадии спаечного процесса в абсолютных, а также относительных частотах (выраженных в процентах).

Критерий χ^2 показал, что между частотными распределениями по стадиям спаечного процесса в четырех группах наблюдаются различия на уровне статистической значимости $p<0{,}001$ ($\chi^2=51{,}8$, число степеней свободы $k=9$).

Проведенный анализ продемонстрировал, что разрыв кисты яичника или апоплексия яичника являются той нозологической формой, которая чаще всего становится причиной госпитализации в ургентном порядке (158 пациенток в 1-й группе, 92 пациентки во 2-й группе, 65 пациенток в 3-й группе и 56 пациенток в 4-й группе) и сопровождается наибольшей кровопотерей, составляющей 290,0 (285,0; 300,0) мл в 1-й группе, в сравнении с минимальной кровопотерей во 2-й группе – 100,0 (50,0; 150,0) мл. Полученные результаты отличаются от ретроспективных анализов, проведенных другими авторами. По данным анализа ургентных вмешательств, проведенных Малышкиной А.И. и соавт. в 2018–2020 гг. на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, наиболее частой причиной госпитализации явилась эктопическая беременность – 67,4% случаев, в то время как апоплексия яичников – только в 25,2% [5]. А в работе Микляевой И.А. и соавт. при проведении анализа ургентной помощи на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, также получены данные о том, что наиболее частой причиной госпитализации явилась внематочная беременность – 44% случаев, второе место занимает апоплексия яичника – 42% случаев, но с меньшей разницей – всего в 2% [6].

Исходя из данных таблицы 1, максимальная длительность оперативного вмешательства выявлена в 3-й и 4-й группах, где результаты практически идентичны: 64,0 (62,0; 65,8) минуты в 4-й группе и 63,0 (62,0; 65,0) минуты в 3-й группе в сравнении с 35,0 (30,0; 50,0) минутами в 1-й группе, 30,0 (20,0; 45,0) минутами во 2-й группе. Большая длительность оперативного вмешательства в 3-й и 4-й группах обусловлена наружным генитальным эндометриозом и сочетанием различных этиологических факторов, приведших к оперативному вмешательству у женщин, включенных в 4-ю группу. У пациенток 3-й и 4-й групп отмечена максимальная длительность послеоперационного реабилитационного периода – 6,0 (5,0; 6,0) и 5,0 (4,0; 5,0) койко-дня соответственно. Таким образом, диагностированный наружный генитальный эндометриоз или наличие совокупности факторов, приведших к ургентному вмешательству, еще на этапе госпитализации в стационар дают основания приготовиться к более длительному оперативному вмешательству и длительному реабилитационному периоду.

Анализ выраженности спаечного процесса в четырех группах выявил, что 4-я степень выраженности спаечного процесса чаще встречается в 3-й группе, включающей пациенток с наружным генитальным эндометриозом, – 5/65 (7,7%). Минимальная распространенность спаечного процесса чаще всего наблюдается в 1-й группе – 138/158 (87,3%).

Выводы

1. В структуре ургентной гинекологической патологии преобладают апоплексии яичников и разрывы кист яичников – 158/371 (42,6%); второй наиболее распространенной нозологической формой является эктопическая беременность – 92/371 (24,8%).
2. При разрыве кист яичника и апоплексии яичника клинически и статистически значимо выше объем кровопотери.
3. При диагностированном анамнестически или клинически наружном генитальном эндометриозе наблюдается более длительный реабилитационный послеоперационный период.
4. Распространенные формы наружного генитального эндометриоза чаще приводят к тяжелому спаечному процессу – 4 стадия по классификации Американского общества фертильности (1988).
5. Длительность оперативного вмешательства больше в группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом и сочетанием нескольких этиологических факторов.

Литература/References

1. *Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Кузнецова М.В.* Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики. Пермский

медицинский журнал. 2019;36(3):72-90. [Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Kuznetsova M.V. Adhesive disease of the abdominal cavity: the state of the problem and modern methods of prevention. Perm Medical Journal. 2019;36(3):72-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/pmj36372-90.

2. *Пучкина Г.А., Сулима А.Н.* Современные аспекты патогенеза и профилактики спаечного малого таза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020;14(4):523-33. [Puchkina G.A., Sulima A.N. Current aspects of pathogenesis and prophylaxis of pelvic adhesions. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020;14(4):523-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.107.
3. *Moris D., Chakedis J., Rahnemai-Azar A.A., Wilson A., Hennessy M.M., Athanasiou A.* et al. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management. J. Gastrointest. Surg. 2017;21(10):1713-22. https://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3488-9.
4. *Ghobrial S., Ott J., Parry J.P.* An overview of postoperative intraabdominal adhesions and their role on female infertility: a narrative review. J. Clin. Med. 2023;12(6):2263. https://dx.doi.org/10.3390/jcm12062263.
5. *Малышкина А.И., Батрак Н.В.* Острый живот в гинекологии: анализ структуры оперативных вмешательств при различных ургентных состояниях. Вестник Ивановской медицинской академии. 2021;26(3):44-7. [Malyshkina A.I., Batrak N.V. Acute abdomen in gynecology: analysis of operative interventions in different urgent states. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2021;26(3):44-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_3_44.
6. *Микляева И.А., Османов Э.М., Данилова И.К.* Структура ургентной патологии и анализ оперативной активности гинекологического отделения. Вестник Ивановской медицинской академии. 2020;25(2):64-6. [Miklyaeva I.A., Osmanov E.M., Danilova I.K. The structure of urgent pathology and analysis of the operational activity of the gynecological department. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2020;25(2):64-6. (in Russian)].
7. *Есин Р.Г., Федоренко А.И., Горобец Е.А.* Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин: мультидисциплинарная проблема (обзор). Медицинский альманах. 2017;5(50):97-101. [Esin R.G., Fedorenko A.I., Gorobets E.A. Chronic nonspecific pelvic pain in women: a multidisciplinary problem (review). Medical almanac. 2017;5(50):97-101. (in Russian)].
8. *Люшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г.* Шкала оценки выраженности спаечного процесса брюшной полости. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(6):96-9. [Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G. The rating scale for the severity of abdominal adhesions. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(6):96-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.12737/article_5a0a891f132b26.07816727.
9. *Магомедов М.М., Иманалиев М.Р., Магомедов М.А.* Роль лапароскопических операций в формировании спаечного процесса в брюшной полости. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021;8:180-7. [Magomedov M.M., Imanaliev M.R., Magomedov M.A. The role of laparoscopic surgery in the formation of the adhesion process in the abdominal cavity. Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. 2021;8:180-7. (in Russian)].
10. *Сулима А.Н., Пучкина Г.А.* Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса. Российский медицинский журнал. Мать и дитя. 2021; 4(2):130-6. [Sulima A.N., Puchkina G.A. Evaluation of the effectiveness of an integrated approach to the prevention of postoperative adhesions. Russian Medical Journal. Mother and child. 2021; 4(2):130-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136.
11. *Хамошина М.Б., Абитова М.З., Оразов М.Р., Оразмурадов А.А., Демина О.А., Исмаилзаде С.Я., Бабаева Э.И.* Хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза, как фактора риска снижения репродуктивного потенциала молодых женщин (по материалам гинекологического стационара). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(3) Приложение:55-60. [Khamoshina M.B., Abitova M.Z., Orazov M.R., Orazmuradov A.A., Demina O.A., Ismailzade S.Ya., Babaeva E.I. Surgical treatment of the external genital endometriosis as a risk factor for reducing young womens reproductive potential (based on the materials of the gynecological hospital). Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020;8(3) Supplement:55-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13909.
12. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil. Steril. 1988;49(6):944-55. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59942-7.
13. *Shapiro S.S., Wilk M.B.* An analysis of variance test for normality (complete samples). Biometrika. 1965;52(3-4):591-611. https://dx.doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591.
14. *Kruskal W.H., Wallis W.A.* Use of ranks in one-criterion variance analysis. J. Am. Statistical Association. 1952; 47(260): 583-621.
15. *Dunn O.J.* Multiple comparisons using rank sums. Technometrics. 1964;6(3):241-52. https://dx.doi.org/10.1080/00401706.1964.10490181.
16. *Holm S.* A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scan. J. Statis. 1979;6(2):65-70.
17. *Greenwood P.E., Nikulin M.S.* A guide to chi-squared testing. NY: Wiley; 1996.
18. *Hammer Ø., Harper D.A., Ryan P.D.* PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontologia Electronica. 2001;4(1):9.

Поступила 26.10.2023
Принята в печать 27.12.2023
Received 26.10.2023
Accepted 27.12.2023

Сведения об авторах:
Сулима Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, +7(978)764-82-00, gsulima@yandex.ru, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, https://orcid.org/0000-0002-2671-6985
Гудзь Оксана Валерьевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, +7(978)772-02-92, pugovlaoks@mail.ru, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, https://orcid.org/0000-0002-48881-6792
Автор, ответственный за переписку: Анна Николаевна Сулима, gsulima@yandex.ru

Authors' information:
Anna N. Sulima, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)764-82-00, gsulima@yandex.ru, Boulevard Lenina 5/7, 295051, Simferopol, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2671-6985
Oksana V. Gudz, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)772-02-92, pugovlaoks@mail.ru, Boulevard Lenina 5/7, 295051, Simferopol, Russia, https://orcid.org/0000-0002-48881-6792
Corresponding author: Anna N. Sulima, gsulima@yandex.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2024

К.Р. БАХТИЯРОВ, П.И. КУЗЬМИНА, А.В. ЧЕРКАШИНА

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИВОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ГЕНИТОУРИНАРНОМ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Цель: *Оценить влияние применения живого коллагена в постменопаузе у женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС).*

Материалы и методы: *Было проведено неконтролируемое (before-after study) одноцентровое исследование. В клинике «Семейная» с апреля по июнь 2023 г. были обследованы 25 женщин в возрасте 50–68 лет (средний возраст – 59,44±5,39 года) с диагнозом «постменопаузальный атрофический вагинит». Оценивалась эффективность приема живого коллагена в дозировке 15 г/день в течение 12 недель. Анализ проводили с помощью опросника с расчетом индекса женской сексуальной функции (FSFI) и визуально-аналоговой шкалы R. Nappi.*

Результаты: *Длительность постменопаузы у пациенток в среднем составила 7±2,40 года, длительность симптомов ГУМС колебалась от 2 до 10 лет (в среднем 5,44±2,63 года). Через 12 недель после начала приема живого коллагена отмечено уменьшение симптомов ГУМС, в большей степени зуда, жжения, чувства сухости во влагалище, выявлено снижение выраженности диспареунии. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) увеличился с 15,36±4,33 до терапии до 21,58±3,94 после приема коллагена в течение 12 недель. Нежелательных побочных эффектов выявлено не было.*

Заключение: *Для пациенток, страдающих от различных симптомов ГУМС и имеющих противопоказания к менопаузальной гормональной терапии, возможной альтернативой для улучшения качества жизни может стать прием живого коллагена в дозе 15 г/день за 30 минут до еды в течение 12 недель.*

Ключевые слова: *коллаген, генитоуринарный синдром, постменопауза, постменопаузальный атрофический вагинит.*

Вклад авторов: Бахтияров К.Р. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Кузьмина П.И., Черкашина А.В. – сбор и обработка материала; Черкашина А.В. – статистическая обработка данных; Бахтияров К.Р., Кузьмина П.И., Черкашина А.В. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источник финансирования – компания «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Бахтияров К.Р., Кузьмина П.И., Черкашина А.В. Применение живого коллагена при генитоуринарном менопаузальном синдроме. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 123-128
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.289

©A group of authors, 2024

K.R. BAKHTIYAROV, P.I. KUZMINA, A.V. CHERKASHINA

APPLICATION OF ALIVE COLLAGEN SUPPLEMENT IN GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Objective: *To evaluate the efficacy and safety of Alive Collagen in postmenopausal women with genitourinary menopausal syndrome (GMS).*

Materials and methods: *This was a single-center, uncontrolled before-after study. Twenty-five women aged 50–68 years (mean age is 59.44±5.39 years) diagnosed with postmenopausal atrophic vaginitis were examined at the Family Clinic from April to June 2023. The efficacy of taking Alive Collagen at a dosage of 15 g/day for 12 weeks was evaluated. The analysis was carried out using a questionnaire with calculation of the Female Sexual Function Index (FSFI) and visual analog scale developed by R. Nappi.*

Results: *The postmenopausal period lasted 7±2.40 years, the duration of GMS symptoms ranged from 2 to 10 years (mean period is 5.44±2.63 years). In 12 weeks after taking Alive Collagen, the women noticed a decrease in the symptoms of GMS, namely, itching, burning, and vaginal dryness; a decrease in the severity of dyspareunia was also revealed. FSFI increased from 15.36±4.33 before therapy to 21.58±3.94 after collagen supplementation for 12 weeks. No adverse side effects were detected.*

Conclusion: *The patients suffering from various symptoms of GMS and having contraindications to menopausal hormone therapy can have a possible alternative to improve their quality of life by taking Alive Collagen supplement at a dose of 15 g/day 30 minutes before meals for 12 weeks.*

Keywords: *collagen, genitourinary syndrome, postmenopause, postmenopausal atrophic vaginitis.*

Authors' contributions: Bakhtiyarov K.R. – developing the concept and design of the study, editing the text; Kuzmina P.I., Cherkashina A.V. – collecting and processing the material; Cherkashina A.V. – statistical data processing; Bakhtiyarov K.R., Kuzmina P.I., Cherkashina A.V. – writing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was sponsored by the First Alive Collagen company.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University).
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bakhtiyarov K.R., Kuzmina P.I., Cherkashina A.V. Application of Alive Collagen supplement in genitourinary menopausal syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 123-128 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.289

Переход к менопаузе является важным событием в здоровье женщин. Данный период связан с появлением таких симптомов, как приливы, проблемы со сном, увеличение веса, а также сухость во влагалище, диспареуния и снижение выделения естественной смазки, что может отрицательно повлиять на качество жизни женщины. С менопаузой связано снижение функции яичников, что приводит к уменьшению уровня половых гормонов. Средний возраст наступления менопаузы составляет 51–52 года. Учитывая текущую продолжительность жизни, около 25 лет жизни женщины приходится на постменопаузальный период. Значит, не менее трети своей жизни женский организм проводит без эстрогенной поддержки, и избежать симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом, без медикаментозной поддержки зачастую невозможно. По ряду причин многие женщины с симптомами не обращаются за лечением, а из тех, кто обращается, многие недовольны результатами проведенного лечения [1]. Поэтому таким пациенткам важно предлагать альтернативные методы для лечения симптомов менопаузы [2].

Не менее важной является проблема мочеполового синдрома менопаузы, ранее известного как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, представляющая собой совокупность симптомов. Данное состояние связано со снижением уровня эстрогенов, что приводит к изменению в больших и малых половых губах, клиторе, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС) в той или иной степени страдают до 50% женщин в период менопаузы. Однако по сей день мочеполовой синдром менопаузы остается крайне недостаточно диагностируемым, несмотря на его высокую распространенность, главным образом, по причине нежелания женщин обращаться за помощью из-за смущения или в результате тенденции многих пациенток рассматривать его как нормальную особенность данного периода жизни [1, 3].

Важной отличительной особенностью мочеполовых климактерических расстройств является тот факт, что по прошествии времени симптомы не облегчаются, а значительно усиливаются, поскольку отражают реакцию «эстрогенно настроенных» тканей на отсутствие адекватной гормональной поддержки. Своевременное выявление и грамотно подобранная фармакологическая терапия являются важнейшими способами не только улучшения качества жизни пациенток с ГУМС, но и предотвращения нарастания таких симптомов, как сухость, жжение и раздражение половых органов, а также отсутствие смазки, дискомфорт и боль во время полового акта. Лечение первой линии состоит из негормональных методов лечения, таких как лубриканты и увлажняющие кремы, в то время как гормональная терапия местными препаратами эстрогена обычно считается «золотым стандартом». Однако, несмотря на высокий профиль безопасности, хорошо зарекомендовавшая себя и патогенетически обоснованная менопаузальная гормональная терапия имеет ряд ограничений. Помимо этого, значительно усложняет возможности назначения любых гормональных препаратов негативное отношение некоторых женщин к данному способу лечения. Поэтому поиск альтернативных методов лечения мочеполового синдрома менопаузы особенно важен [3, 4]. Среди различных многочисленных исследований отмечены попытки коллагенизации субмукозных слоев стенки влагалища как способа преодоления сухости путем увлажнения, повышения трофики, прочности, эластичности тканей. В Университетской клинике Сан-Хорхе в отделении урогинекологии в рамках научного исследования была оценена эффективность локальной инъекционной негормональной терапии факторами роста для активации синтеза коллагена и эластина

в эпителиальном паттерне влагалища у пациенток, страдающих атрофией влагалища. Результатом данного исследования было не только купирование сухости, но и достижение увеличения толщины эпителия влагалища [5]. В рамках еще одного исследования оценивалось регенеративное влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга и жировой ткани, на атрофические изменения во влагалище в модели менопаузы у крыс. По результатам иммуногистохимических и гистологических исследований был сделан вывод о том, что данная терапия обладает значительным регенеративным потенциалом за счет индукции синтеза коллагена, ремоделирования стенки влагалища при атрофии [6]. На основании результатов приведенных исследований можно сделать вывод о том, что достижение коллагенизации влагалища является перспективным методом лечения ГУМС.

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности применения биокомплекса «Живой Коллаген» компании «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН» при ГУМС.

Материалы и методы

Проведенное исследование является неконтролируемым (before-after study) одноцентровым.

Критерии включения: женский пол, период постменопаузы, подтвержденный диагноз «постменопаузальный атрофический вагинит».

Критерии исключения: мужской пол, репродуктивный возраст, прием комбинированной оральной контрацепции, гестагенов и других гормональных препаратов, беременность и период лактации.

Все участницы исследования были пациентами клиники «Семейная», являющейся базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Сеченовского Университета. Сбор данных и оценка эффективности проводимой терапии осуществлялись в период с апреля по июнь 2023 г. Статистическая обработка продолжалась в течение 2 месяцев и была завершена в сентябре того же года.

В исследование включены 25 женщин от 50 до 68 лет (средний возраст составил 59,44±5,39 года) с длительностью постменопаузы 7±2,40 года, предъявляющих жалобы на сухость во влагалище, жжение, дизурические явления, диспареунию. Всем пациентам на основании лабораторных и инструментальных методов обследования был поставлен диагноз «постменопаузальный атрофический вагинит» (МКБ N95.2).

Исследование подразумевало оценку эффекта от перорального приема 15 г в день натощак за 30 минут до еды в течение 3 месяцев биокомплекса «Живой Коллаген» от компании «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН», содержащего коллаген I, II, III типов, эластин, аминокислоты (глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, оксипролин, серин, треонин, пролин, метионин, аспарагиновую, глутаминовую, γ-аминомасляную кислоты, лизин, оксилизин, аргинин, гистидин, тирозин, фенилаланин), макроэлементы (кальций, калий, натрий, магний), микроэлементы (цинк, железо, медь, алюминий, никель), жирные кислоты (пальмитиновую, стеариновую, олеиновую, линоленовую, линолевую). В производстве Живого Коллагена температура не превышает 59°С, он не лиофилизируется, благодаря чему не нарушается структура коротких пептидных цепочек и сохраняется трехспиральная модель вещества. В основе Живого Коллагена – экологически чистое коллагенсодержащее сырье птицы без применения антибиотиков; благодаря этому он обладает низкой иммуногенностью, высокой биосовместимостью и биоразлагаемостью [7].

Программа исследования состояла из 3 визитов пациентов в клинику «Семейная». Первый визит – сбор жалоб, первичный гинекологический осмотр, обследование на предмет симптомов ГУМС, определение критериев включения и исключения, подписание информированного добровольного согласия. Для объективизации состояния пациенткам дали заполнить вопросник с расчетом индекса женской сексуальности (Female Sexual Function Index, FSFI) до назначения биокомплекса «Живой Коллаген» сроком на 3 месяца [8]. Второй визит (день 45±2) – контроль отсутствия побочных эффектов, объективная оценка эффективности терапии живым коллагеном. Повторное заполнение пациентками промежуточного вопросника FSFI (контроль 1). Третий визит (день 90±2) – оценка безопасности и отдаленных результатов терапии. Заключительное заполнение вопросника FSFI (контроль 2).

На основании клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2021) [9] обследование включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр наружных и внутренних половых органов, тщательную оценку состояния вульвы, слизистой оболочки влагалища на предмет атрофии эпителия, осмотр слизистой оболочки шейки матки. Для оценки жалоб использовались следующие критерии: сухость влагалища, боль при половом контакте (диспареуния), жжение, зуд, дизурические явления. Критерии для объективизации данных осмотра: общая увлажненность влагалища, его эластичность, секреция жидкости.

В данное исследование была добавлена адаптированная шкала R. Nappi (2019) [10, 11], используемая для объективизации жалоб и клинических симптомов ГУМС. Визуально-аналоговая шкала R. Nappi дает возможность оценить выраженность каждого из них от 0 до 10 баллов: 0 – нет симптомов; 1–3 – симптомы легкой степени; 4–7 – умеренные симптомы; 8–10 – симптомы тяжелой степени.

Для оценки сексуальной функции был использован вопросник для расчета индекса женской сексуальности – FSFI [8]. Использованный вопросник состоит из 19 вопросов по 6 аспектам половой жизни пациенток: половое влечение или желание, сексуальное возбуждение, выделение смазки, оргазм, удовлетворенность половой жизнью, боль при половом контакте. Каждый из критериев оценки сексуальной функции женщин подразумевает под собой ответы на 2–4 тематических вопроса, оцениваемые баллами от 0 до 6 для параметрического анализа. Для расчета индекса баллы суммировались. Минимальное количество баллов – 2, максимальное – 36. Индекс <26,5 балла указывает на наличие сексуальной дисфункции у исследуемых пациенток.

Таблица 1. Результаты оценки субъективных и объективных клинических проявлений ГУМС у пациенток, баллы 0–10

Время регистрации симптомов	Среднее значение симптома, M±SD
Сухость влагалища	
1-й визит (до начала приема препарата)	4,24±0,312
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,16±0,269
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	5,84±0,263
Раздражение, зуд, жжение	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,16±0,236
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,64±0,190
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6,68±0,229
Дизурические расстройства	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,2±0,306
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,68±0,298
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6±0,327
Диспареуния	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,32±0,281
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	6,16±0,269
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6,72±0,297
Кровянистые выделения из половых путей при половом акте	
1-й визит (до начала приема препарата)	6,16±0,541
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	7,08±0,544
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	7,60±0,551
Общая увлажненность	
1-й визит (до начала приема препарата)	4,76±0,307
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,92±0,294
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6,52±0,284
Секреция жидкости	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,56±0,283
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	6,28±0,274
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	7±0,265
Эластичность	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,40±0,332
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,84±0,350
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6,20±0,342
Толщина эпителия	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,28±0,385
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,60±0,424
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	5,96±0,438
Цвет слизистых	
1-й визит (до начала приема препарата)	5,04±0,339
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	5,60±0,342
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	6,16±0,340

Таким образом, 6 баллов по каждому пункту свидетельствуют об отсутствии нарушений сексуального здоровья. Незначительный болевой синдром/отсутствие болевого синдрома оценивается максимальным количеством баллов (5–6), в то время как выраженный болевой синдром оценивается минимальным количеством баллов (0–1).

Статистический анализ

Для анализа данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Результаты

Средний возраст пациенток составил 59,4 года. Длительность постменопаузы в среднем составила 7 лет, а длительность возникновения симптомов ГУМС у разных женщин колебалась в пределах 2–10 лет (в среднем – 5,4 года).

При первом визите наиболее частыми клиническими проявлениями среди женщин с ГУМС были сухость влагалища, зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов, диспареуния, кровя-

нистые выделения из половых путей после полового акта, нарушение мочеиспускания по типу императивных позывов и недержания мочи согласно данным адаптированной шкалы R. Nappi. Согласно субъективным жалобам пациенток, наиболее выраженными и ухудшающими качество жизни были сухость, зуд, жжение, раздражение в области влагалища и вульвы. Меньший дискомфорт женщины отмечали при дизурических расстройствах и диспареунии. Среднее значение FSFI составило 15,4 балла. При объективном первичном осмотре зачастую регистрировались снижение общей увлажненности, секреции жидкости, эластичности, уменьшение толщины эпителия (атрофические явления), изменение цвета слизистых наружных половых органов.

При втором визите, на 45-й день приема Живого Коллагена, регистрировались как субъективные улучшения – снижение выраженности сухости, зуда, жжения в области влагалища и вульвы, так и объективные клинические – в ходе гинекологического осмотра было зарегистрировано повышение общей увлажненности влагалища, секреции жидкости, увеличение эластичности и толщины влагалищного эпителия, у некоторых пациенток отмечалось изменение цвета слизистых с бледного до розового. Нежелательных побочных эффектов, связанных с приемом Живого Коллагена, выявлено не было. Промежуточный подсчет FSFI показал положительную динамику – показатель увеличился с 15,4 до 18,8 балла, однако установленная нижняя граница нормы данного показателя (26,5) достигнута не была.

При третьем визите, после пройденного курса терапии в течение 12 недель, регистрировались улучшения в отношении всех клинических проявлений ГУМС. FSFI увеличился с 15,4 до начала терапии до 21,6 балла после приема препарата коллагена в течение 12 недель. Нежелательных побочных эффектов в течение всего периода приема Живого Коллагена зарегистрировано не было.

Кроме того, женщины, принимавшие Живой Коллаген, отметили улучшения в эмоциональной сфере, что может быть связано с улучшением качества жизни вследствие снижения выраженности симптомов ГУМС.

Таблица 2. Индекс женской сексуальной функции (FSFI), баллы 0–6

Время регистрации симптомов	Среднее значение симптома, M±SE
Влечение	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,93±0,23
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	3,912±0,23
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	4,608±0,21
Возбуждение	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,268±0,22
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	2,796±0,22
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	3,468±0,20
Любрикация	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,496±0,197
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	3,036±0,197
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	3,432±0,183
Оргазм	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,144±0,205
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	2,624±0,204
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	2,896±0,189
Удовлетворение	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,672±0,22
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	3,056±0,213
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	3,544±0,182
Боль	
1-й визит (до начала приема препарата)	2,848±0,185
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	3,328±0,2
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	3,632±0,196
Общее значение FSFI	
1-й визит (до начала приема препарата)	15,357±0,866
2-й визит (на 45±2 день приема препарата)	18,752±0,855
3-й визит (через 12 недель приема препарата)	21,580±0,787

Результаты оценки субъективных (согласно данным адаптированной шкалы R. Nappi) и объективных симптомов представлены в таблице 1, а динамика FSFI – в таблице 2.

Ограничения исследования связаны с малой выборкой пациенток. Тем не менее, по нашим данным, полученным при анализе заполненных пациентками визуально-аналоговых шкал R. Nappi, отмечено снижение выраженности всех клинических симптомов ГУМС в 1,13–1,4 раза.

Следует отметить, что FSFI не достиг нижнего порогового значения нормы (26,5 балла), однако вырос в 1,4 раза; в отдельных его составляющих было отмечено повышение показателей в 1,6 раза и более, что, вероятно, связано не столько с сексуальной дисфункцией, сколько с особенностями состояния женщин постменопаузального периода с выраженными симптомами ГУМС.

Заключение

Для пациенток, страдающих от различных симптомов ГУМС и имеющих противопоказания к менопаузальной гормональной терапии, возможной альтернативой для повышения качества жизни может стать прием биокомплекса «Живой Коллаген» в дозе 15 г/день за 30 минут до еды в течение 12 недель.

Литература/References

1. *Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J.* Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. Drugs Aging. 2019; 36(10): 897-908. https://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00700-w.
2. *El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L., Avis N.E., Brooks M.M., Thurston R.C.* et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2019; 26(10): 1213-27. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001424.
3. *Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S.* The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. Cureus. 2020; 12(4): e7586. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.7586.
4. *Cagnacci A., Xholli A., Sclauzero M., Venier M., Palma F., Gambacciani M.*; Writing Group of the ANGEL study. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. Climacteric. 2019; 22(1): 85-9. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748.
5. *Isaza P.G.* Use of growth factors for vulvo/vaginal bio-stimulation. Surg. Technol. Int. 2019; 34: 269-73.
6. *Kasap B., Kasap Ş., Vatansever S., Kendirci R., Yilmaz O., Çalışır M.* et al. Effects of adipose and bone marrow-derived mesenchymal stem cells on vaginal atrophy in a rat menopause model. Gene. 2019; 711: 143937. https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2019.06.027.
7. Пищевой Живой Коллаген торговой марки Colla Gen. [Food Alive Collagen branded by Colla Gen (in Russian)]. https://collagen-pmt.ru/pishchevoy-kollagen/
8. *Rosen R., Brown C., Heiman J., Leiblum S., Meston C., Shabsigh R.* et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J. Sex Marital Ther. 2000; 26(2): 191-208. https://dx.doi.org/10.1080/009262300278597.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Menopause and menopause in a woman." 2021. (in Russian)].
10. *Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Panay N.*; EVES study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. Menopause. 2019; 26(5): 485-91. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001260.
11. *Балан В.Е., Краснопольская К.В., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Тихомирова Е.В.* Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом – новая возможность в арсенале врача. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(4): 65 75. [Balan V.E., Krasnopol'skaya K.V., Orazov M.R., Toktar L.R., Tikhomirova E.V. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(4): 65-75. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202004165.

Поступила 13.12.2023
Принята в печать 16.01.2024
Received 13.12.2023
Accepted 16.01.2024

Сведения об авторах:
Бахтияров Камиль Рафаэльевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, doctorbah@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0001-7114-4050
Кузьмина Полина Игоревна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, kuzmina_p_i@student.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, https://orcid.org/0009-0004-0098-1774
Черкашина Анна Владиславовна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(910)009-81-63, cherkashina_a_v@student.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0002-3840-1948
Автор, ответственный за переписку: Камиль Рафаэльевич Бахтияров, doctorbah@mail.ru

Authors' information:
Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Med. Sci., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), doctorbah@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991, https://orcid.org/0000-0001-7114-4050
Polina I. Kuzmina, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), kuzmina_p_i@student.sechenov.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991, https://orcid.org/0009-0004-0098-1774
Cherkashina V. Anna, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), cherkashina_a_v@student.sechenov.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991, https://orcid.org/0000-0002-3840-1948
Corresponding author: Kamil R. Bakhtiyarov, doctorbah@mail.ru

На правах рекламы

COLLA GEN

ЛИСТ НАЗНАЧЕНИЙ

ПЕРВЫЙ **ЖИВОЙ** **КОЛЛАГЕН**

Показан к применению в менопаузальный период у женщин:

Для улучшения качества жизни и общего эмоционального состояния женщин	✓
Для увеличения индекса женской сексуальной функции (FSFI)	✓
Для снижения выраженности диспареунии	✓
Для укрепления тонуса мышц тазового дна	✓
Для увеличения общей увлажненности влагалища, эластичности и толщины влагалищного эпителия	✓
Для уменьшения зуда, жжения, чувства сухости во влагалище	✓

Запатентованная технология производства без этапа температурной денатурации коллагена

BIO-пептиды коллагена I, II, III типов, эластин, 19 аминокислот, макро- и микроэлементы

Эффективность подтверждена клиническими исследованиями

г. Москва, Тихвинский переулок, д.9, стр.1
www.collagen-pmt.shop
8 (800) 600-33-26

ISO HACCP

©Коллектив авторов, 2024

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Е.И. БОРОВКОВА, М.В. БУРДЕНКО

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНТИКОНАЗОЛА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва, Россия

Цель: *Изучение эффективности продленного курса местной терапии фентиконазолом для профилактики рецидива кандидозного вульвовагинита у пациенток с его хроническим рецидивирующим течением.*

Материалы и методы: *Проспективное обсервационное исследование включило 206 пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, стратифицированных на 2 группы. В группах проводилось следующее лечение: в основной группе (n=96) местное лечение – фентиконазол 600 мг дважды с интервалом 72 ч, далее 600 мг 1 раз в 10 дней 3 месяца (1-я подгруппа, n=36); фентиконазол 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч 1 раз в месяц 3 месяца (2-я подгруппа, n=30); фентиконазол 600 мг 1 раз в 10 дней + 2 курса PRP-терапии (3-я подгруппа, n=30). В группе сравнения (n=110) индукционная терапия проводилась флуконазолом 150 мг перорально в 1–4–7-й дни, далее по 150 мг 1 раз в неделю 3 месяца. Пациентки сформированных групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, соматическим и гинекологическим заболеваниям.*

Результаты: *Не было выявлено значимых различий в частоте рецидивов кандидозного вульвовагинита на фоне системной и топической терапии (p=0,66), но в течение трех месяцев дальнейшего наблюдения частота рецидивов была значимо выше в группе сравнения (p=0,043). В группе сравнения эффективность терапии составила 94,55%, в течение последующих 3 месяцев отсутствие рецидивов отмечалось у 76,36% пациенток. В основной группе эффективность терапии составила 92,71%, и у 87,5% пациенток в последующем не было рецидивов.*

Заключение: *Топическая терапия фентиконазолом эффективна в купировании рецидивов вульвовагинального кандидоза и в профилактике его рецидивов. Назначение индукционного и продленного курса фентиконазолом может быть приемлемой альтернативой системной терапии.*

Ключевые слова: *кандидозный вульвовагинит, кандида альбиканс, хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, флуконазол, фентиконазол, плазма, обогащенная тромбоцитами.*

Вклад авторов: Доброхотова Ю.Э. – разработка дизайна исследования; Боровкова Е.И., Бурденко М.В. – сбор материала, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено 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: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Оценка эффективности пролонгированного применения фентиконазола у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 130-139
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.303

©A group of authors, 2024

YU.E. DOBROKHOTOVA, E.I. BOROVKOVA, M.V. BURDENKO

EFFECTIVENESS OF PROLONGED USE OF FENTICONAZOLE IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

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

Objective: *To evaluate the effectiveness of a prolonged course of local therapy with fenticonazole for the prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients with the chronic course of the disease.*

Materials and methods: *This was a prospective observational study which included 206 patients with recurrent vulvovaginal candidiasis; the patients were divided into two groups. The main group included 96 patients who received the local treatment as follows: fenticonazole 600 mg twice with an interval of 72 hours, then 600 mg once every 10 days for 3 months (subgroup 1, n=36); fenticonazole 600 mg twice with an interval of 72 hours once a month for 3 months (subgroup 2, n=30); fenticonazole 600 mg once every 10 days + 2 courses of platelet-rich plasma therapy (subgroup 3, n=30). The control group included 110 women who received induction therapy with*

fluconazole 150 mg orally on days 1, 4, 7, and then 150 mg once a week for 3 months. The patients of the groups matched for age, body mass index, somatic and gynecological diseases.

Results: *There were no significant differences in the recurrence rate of candida vaginitis in patients who received systemic and topical therapy (p=0.66), but the recurrence rate was significantly higher in the control group during three-month follow-up (p=0.043). The effectiveness of therapy was 94.55% in the control group and there was no recurrence of the disease in 76.36% of patients over the next 3 months. The effectiveness of therapy was 92.71% in the main group and recurrence was not observed in 87.5% of patients.*

Conclusion: *Topical fenticonazole is effective in relieving and preventing recurrence of vulvovaginal candidiasis. The administration of an induction and prolonged course of fenticonazole may be an acceptable alternative to systemic therapy.*

Keywords*: vulvovaginal candidiasis, candida albicans, chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, fluconazole, fenticonazole, platelet-rich plasma.*

Authors' contributions: Dobrokhotova Yu.E. – developing the design of the study; Borovkova E.I., Burdenko M.V. – collecting the material, writing the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Burdenko M.V. Effectiveness of prolonged use of fenticonazole in patients with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024 (1): 130-139 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.303

Диагноз рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) ставится при наличии 3 и более эпизодов инфекции, регистрируемых в течение одного года [1–3]. В большинстве случаев рецидив заболевания обусловлен реактивацией грибковой инфекции из персистирующих резервуаров во влагалище или кишечнике.

Candida albicans является причиной 80–90% случаев РВВК [2; 4], однако перед началом терапии целесообразно провести культуральное исследование отделяемого из влагалища с видовой идентификацией возбудителя (*C. albicans, C. non-albicans,* грибы не рода *Candida*) для уточнения его чувствительности к лекарственным препаратам. Целью терапии является облегчение симптомов и предотвращение рецидива заболевания [1, 5].

Для индукционной терапии используются системные и местные препараты, эффективность которых равнозначна [6–8]. Выбор определяется доступностью и предпочтением пациента по способу введению лекарства. Из системных препаратов чаще используется флуконазол в связи с его хорошей переносимостью и низкой стоимостью. Он назначается по 150 мг каждые 72 ч (всего 3 дозы) с последующим переходом на поддерживающую терапию – по 150 мг перорально 1 раз в неделю в течение 6–12 месяцев. Рецидив кандидозного вульвовагинита после окончания терапии происходит примерно у 55% пациентов [9].

Не менее эффективным является назначение топических азолов. Индукционное лечение включает клотримазол (вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки 7 дней), миконазол (суппозитории 100 мг 7 дней), бутоконазол (2% крем 5 г однократно) или итраконазол (вагинальная таблетка 200 мг 10 дней). При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита интравагинальную терапию продлевают до 10–14 дней. После достижения положительного клинико-микробиологического результата поддерживающая терапия проводится в течение 6 месяцев препаратами натамицина (суппозитории 100 мг 1 раз в неделю) или клотримазола (вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю) [8, 10]. Такое лечение приводит к улучшению качества жизни у 80% пациенток; в течение последующих 6–12 месяцев рецидивы развиваются у 50% женщин [11].

В большинстве случаев РВВК протекает на фоне условного нормоценоза влагалища, что снижает эффективность монотерапии пероральными азолами и делает предпочтительным использование местных средств с более широким спектром активности, таких как фентиконазол. Фентиконазола нитрат является производным имидазола с широким спектром антимикотической активности в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, с антибактериальным и противопаразитарным действием [3]. Высокая эффективность препарата обусловлена двойным механизмом противогрибкового действия – фунгистатическим и фунгицидным. Фентиконазол нарушает структуру клеточной мембраны гриба и провоцирует его саморазрушение за счет ингибирования синтеза ферментов, отвечающих за прикрепление к поверхности эпителиальных клеток. Фунгицидный механизм действия связан с ингибированием биосинтеза эргостерола, изменяющего проницаемость клеточной стенки грибов, приводя к ее разрушению. Фентиконазол обладает выраженным антибактериальным действием на грамположительную флору *(Streptococcus spp., Staphylococcus aureus)*, на *Trichomonas vaginalis;* активен в отношении *Malassezia furfur, Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum, Bacillus sublilis* и *Gardnerella vaginalis* [12].

В исследовании Sanguinetti M. et al. (2019) была продемонстрирована высокая эффективность фен-

тиконазола в отношении *Staphylococcus aureus, E. coli, S. agalactiae, C. albicans, C. non-albicans* и *Gardnerella vaginalis* [13]. Показатель излечения составлял 85% при вагините бактериального происхождения и 97,5% – при вагините, вызванном *Candida albicans*.

Рекомендуемые схемы лечения пероральными и местными средствами эффективны не для всех женщин [14, 15]. В связи с этим нами было проведено проспективное обсервационное исследование, включившее 206 пациенток с целью изучения эффективности продленного курса местной терапии фентиконазолом для профилактики рецидива кандидозного вульвовагинита у пациенток с его хроническим рецидивирующим течением.

Материалы и методы

Набор пациенток проводился на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова г. Москвы в течение 2022–2023 гг. Работа соответствовала международным стандартам качественной клинической практики и принципам Хельсинкской декларации.

Было сформировано 2 группы: основная (n=96) и группа сравнения (n=110). Основная группа была разделена на 3 подгруппы. Стратификация осуществлялась с учетом пожеланий пациенток по варианту поддерживающей терапии и способу введения препарата. В 1-й подгруппе (n=36) женщины получали стартовую терапию фентиконазолом вагинально по 600 мг дважды с интервалом в 72 ч, далее в качестве поддерживающего лечения по 600 мг во влагалище 1 раз в 10 дней в течение 3 месяцев. Во 2-й подгруппе (n=30) после стартовой терапии фентиконазолом вагинально по 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч в последующем препарат вводился вагинально по 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч ежемесячно в течение 3 месяцев. Время для повторного введения фентиконазола определялось календарно (ровно через месяц после предыдущего введения) или при появлении дискомфорта и зуда во влагалище. Для уточнения причин дискомфорта пациентки использовали тест Frautest Candida, положительный результат которого свидетельствовал об обострении инфекции.

В 3-й подгруппе (n=30) терапия соответствовала 1-й подгруппе, но в дополнение проводился курс PRP-терапии (Platelet Rich Plasma – плазма, обогащенная тромбоцитами) влагалища. Лечение PRP выполнялось 2 раза с интервалом в 1,5 месяца, вне периода введения фентиконазола. Использовались синие пробирки «Реген Лаб СА» (Швейцария). Перед процедурой проводился забор крови из кубитальной вены в пробирки с антикоагулянтом и сепарирующим гелем с последующим центрифугированием. Полученная плазма методом линейно-ретроградной веерной техники с использованием иглы G30 вводилась в подслизистый слой стенок влагалища.

Группа сравнения включила 110 женщин с рецидивирующим течением кандидозного вульвовагинита, получавших терапию флуконазолом (индукционный курс 150 мг перорально в 1–4–7-й дни, далее по 150 мг 1 раз в неделю 3 месяца). После окончания лечения наблюдение продолжалось в течение 3 месяцев с оценкой частоты рецидивов заболевания и качества жизни женщин (опросник SF-36).

Критерии включения были едины для обеих групп.

1. Добровольно подписанное пациенткой информированное согласие на участие в исследовании.
2. Возраст от 20 до 45 лет включительно.
3. Рецидивирующее течение кандидозного вульвовагинита (не менее 3 эпизодов в год).
4. Подтвержденная культуральным исследованием *Candida albicans* с сохраненной чувствительностью к препаратам группы азолов.
5. Согласие на использование контрацепции в ходе всего исследования.

Критериями исключения явились следующие.

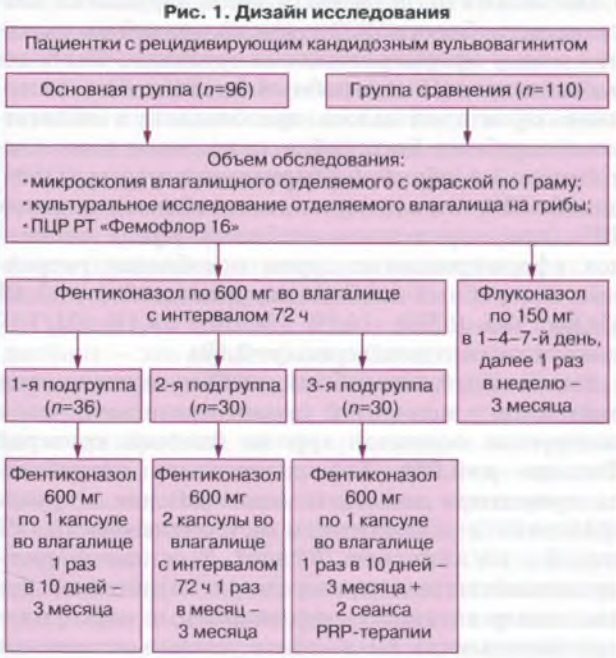
1. Специфический вагинит.
2. Выявленные по данным культурального исследования *Candida non-albicans (Glabrata, Crusei)* или *Candida albicans*, резистентная к азолам.
3. Беременность, лактация или планируемая беременность в период исследования.
4. Наличие других заболеваний вульвы или влагалища, которые могут затруднить интерпретацию результатов исследования.
5. Гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата.
6. Сахарный диабет без достижения целевых значений гликемии в течение 3 мес. до начала терапии.
7. Необходимость в приеме антибиотиков во время участия в исследовании.
8. Прием иммунодепрессантов, системных и топических глюкокортикостероидов в процессе исследования.
9. Органические заболевания центральной нервной системы и системы кроветворения (лейкоз, нарушение гемопоэза).
10. Первичные и вторичные иммунодефициты, в т.ч. ВИЧ-инфекция.
11. Тяжелые заболевания печени (цирроз печени, хронический гепатит) и органов желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, язвенный колит).
12. Известная или подозреваемая наркотическая/алкогольная зависимость.
13. Предполагаемая низкая приверженность пациентки лечению или неспособность выполнять процедуры и соблюдать ограничения согласно протоколу исследования.

Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала и обработку персональных данных.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Забор материала для микроскопического исследования производили из заднего свода влагалища стерильным ватным тампоном и наносили на сухое предметное стекло с последующим стандартным высушиванием и окрашиванием по Граму. Культуральное исследование с видовой идентификацией грибов проводилось с использованием угольной транспортной среды с последующим посевом

Рис. 1. Дизайн исследования



на питательную среду Сабуро. Микроскопическое и культуральное исследование выполнялись однократно на этапе включения в исследование.

Изучение влагалищной микробиоты проводили с использованием молекулярно-биологического метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) при помощи тест-системы «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Полученный клинический образец помещался в пробирку типа «Эппендорф», содержащую транспортную среду, и в течение 2–4 ч с соблюдением температурного режима (+4°С) доставлялся в лабораторию «Гемотест». Количественная оценка биоценоза проводилась в абсолютных и относительных показателях на приборах для ПЦР-РВ (ДТ96, ДТ322) с учетом номера «порогового» цикла. Количество ДНК искомого микроорганизма в образце выражалось в геном-эквивалентах (ГЭ), пропорциональных количеству микроорганизма. Оценка биоценоза выполнялась дважды: на этапе включения в исследование и через 3 месяца от начала поддерживающей терапии.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании субъективных ощущений (заполнение опросника SF-36), лабораторных данных (ПЦР-РВ «Фемофлор-16») и частоты рецидивов на фоне и после окончания лечения. Длительность терапии составила 3 месяца, длительность последующего наблюдения – 3 месяца.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, Russia). Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с использованием методов графического (график Q–Q) и численного (критерий Шапиро–Уилка) методов. При распределении, отличном от нормального, переменные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для анализа использовались методы непараметрической статистики. При межгрупповом сравнении использован критерий Краскела–Уоллиса с определением одного общего значения *p* для всех групп. Затем для сравнений с положительным результатом (*p* меньше 0,05) проводились попарные сравнения групп для уточнения того, между какими именно группами имеются различия с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах выполнено с применением U-критерия Манна–Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне критерия менее 0,05.

Результаты

Проспективное обсервационное исследование включило 206 пациенток. Общим элементом лечения в основной группе было назначение местного лечения фентиконазолом. В группе сравнения проводилось системное лечение флуконазолом.

Возраст пациенток сформированных групп составил в среднем 35 лет в 1-й подгруппе, 32,5 и 36 лет – во 2-й и 3-й подгруппах и 37 лет – в группе сравнения. Межгрупповых различий по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) выявлено не было (табл. 1).

В структуре экстрагенитальных заболеваний в сравниваемых группах значимых различий выявлено не было. Наиболее распространенной патологией был хронический гастрит (11,1% (4/36), 10% (3/30), 13,3% (4/30) и 9,09% (10/110) соответственно) и гипотиреоз (8,3% (3/36), 6,7% (2/30), 6,7% (2/30) и 10% (11/110) соответственно); в структуре гинекологических заболеваний в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), выявлялись у 8,8% (3/36), 6,7% (2/30), 10% (3/30) и 12,7% (14/110) пациенток соответственно. Значимых

Таблица 1. Характеристика пациенток сформированных групп по возрасту и ИМТ

Параметр, Me (Q1; Q3)	Основная группа (*n*=96)			Группа сравнения *n*=110	*p*, критерий Краскела–Уоллиса
	1-я подгруппа *n*=36	2-я подгруппа *n*=30	3-я подгруппа *n*=30		
Возраст, лет	35 (32; 39)	32,5 (30; 36)	36 (32; 40)	37 (31; 41)	0,1
ИМТ, кг/м^2	24,5 (23,2; 28)	25,1 (24,1; 27,8)	24,8 (21,6; 26,8)	25,4 (24,2; 29,1)	0,3

различий по частоте гинекологической патологии выявлено не было (табл. 2).

Основным критерием включения в исследование было наличие 3 и более рецидивов подтвержденной кандидозной инфекции в течение 1 года. Перед началом терапии всем пациенткам было проведено культуральное исследование, позволившее идентифицировать возбудитель как *Candida albicans* с сохраненной чувствительностью к азол-содержащим препаратам.

Исследование вагинального микробиоценоза выявило, что кандидозная инфекция часто сочеталась с дисбиозом влагалища различной степени выраженности (табл. 3). Условный нормоценоз, при котором сохранялось доминирование лактобацилл (более 80%) и присутствовали грибы *Candida spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл, выявлялся у 19/36 (52,78%), 15/30 (50%) и 16/30 (53,33%) пациенток основной группы и у 53/110 (48,18%) женщин группы сравнения ($p \geqslant 0{,}05$). Таким образом, почти в половине случаев рецидивирующее течение кандидозного вульвовагинита сопровождалось нарушением микробиоценоза влагалища. У 47,22% (17/36) пациенток 1-й подгруппы, 30% (15/30) – 2-й, 46,67% (14/30) – 3-й подгруппы и у 51,82% (57/110) женщин группы сравнения были выявлены изменения во влагалищной флоре. При межгрупповом сравнении значимо чаще они диагностировались у пациенток группы сравнения по сравнению с пациентками 2-й подгруппы основной группы (p=0,04).

По частоте встречаемости типы нарушений влагалищного биоценоза не имели значимых различий между сформированными группами. Наиболее часто выявлялся анаэробный дисбиоз. Это состояние характеризовалось преобладанием облигатно-анаэробных бактерий и снижением доли лактобацилл от общей бактериальной массы (ОБМ) до 20–80% (при умеренном дисбиозе) и менее 20% (при выраженном дисбиозе). Среди пациенток сформированных групп преобладал умеренный анаэробный дисбиоз, встречающийся у 19,4% (7/36), 20% (6/30), 16,7% (5/30) и 19,1% (21/110) пациенток соответственно (p=0,69).

Выраженный анаэробный дисбиоз значимо чаще выявлялся у пациенток группы сравнения, чем в подгруппах основной группы (точный критерий Фишера p=0,04). Его диагностика потребовала проведения дополнительного лечения в группе сравнения с применением метронидазола (0,75% гель 5 г во влагалище 5 дней). В основной группе дополнительные препараты не назначались, так как спектр активности фентиконазола перекрывал чувствительность выявленных условно-патогенных микроорганизмов.

Умеренный аэробный дисбиоз, характеризующийся доминированием факультативно-анаэробных бактерий при снижении доли лактобацилл, был диагностирован у 8,3% (3/36), 10% (3/30), 6,7 (2/30) и 9,1% (10/110) пациенток соответственно.

Таблица 2. Соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток сформированных групп

Заболевания	1-я подгруппа n=36		2-я подгруппа n=30		3-я подгруппа n=30		Группа сравнения n=110	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Соматический анамнез								
Пролапс митрального клапана	1	2,8	1	3,33	1	3,3	5	4,54
Артериальная гипертензия	2	5,6	0	0	1	3,3	9	8,18
Хр. гастрит	4	11,1	3	10	4	13,3	10	9,09
Хр. холецистит	0	0	0	0	1	3,33	2	1,82
Желчнокаменная болезнь	0	0	1	3,33	0	0	3	2,73
Хр. цистит	0	0	1	3,33	0	0	4	3,64
Мочекаменная болезнь	0	0	0	0	1	3,33	2	1,82
Гипотиреоз	3	8,33	2	6,67	2	6,67	11	10
Акушерско-гинекологический анамнез								
Эндометриоз	2	5,56	0	0	0	0	9	8,18
Миома матки	1	2,78	3	10	1	3,33	13	11,81
Полип эндометрия	2	5,56	3	10	0	0	9	8,18
Киста яичника	2	5,56	2	6,67	3	10	10	9,09
Роды	7	19,44	6	20	7	23,33	32	29,09
Аборт	6	16,67	4	13,33	5	16,67	26	23,64
Внематочная беременность	1	2,78	0	0	0	0	2	1,84
ИППП	3	8,33	2	6,67	3	10	14	12,73
Бактериальный вагиноз	3	8,33	3	10	2	6,67	9	8,18

Примечание: при межгрупповом сравнении $p \geqslant 0{,}05$.

Выраженный аэробный дисбиоз (доля лактобацилл в составе биоценоза менее 20%) суммарно выявлялся у 5–6% пациенток в каждой группе и по частоте не имел значимых различий. При диагностике аэробного вагинита пациенткам группы сравнения дополнительно назначался клиндамицин (вагинальные суппозитории 100 мг 5 дней). В основной группе дополнительная терапия не проводилась в связи с эффективностью местного применения фентиконазола в отношении выявленных условно-патогенных микроорганизмов.

Смешанный дисбиоз или аэробно-анаэробный дисбиоз – это вариант микробиоценоза влагалища, характеризующийся доминированием разнообразных условно-патогенных бактерий из числа облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных бактерий, при соответствующем снижении доли лактобацилл. Выраженный дисбиоз характеризовался снижением доли лактобацилл менее 20% от ОБМ, умеренный – до 20–80% от ОБМ. У пациенток сформированных групп смешанный дисбиоз встречался редко и суммарно (умеренный и выраженный) не имел значимых различий. При смешанном дисбиозе в группе сравнения дополнительно назначался клиндамицин (100 мг суппозитории 5 дней). В основной группе дополнительная терапия не требовалась, так как фентиконазол был эффективен в отношении выявленных микроорганизмов.

После окончания трехмесячного курса поддерживающей терапии исследование вагинального микробиоценоза выявило, что абсолютный нормоценоз, характеризующийся доминированием лактобацилл (более 80% ОБМ) и минимальным (менее 10^4 ГЭ/мл) количеством или полным отсутствием ассоциантов микробиоценоза *(Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis, Candida spp.)*, присутствовал у 26/36 (72,2%), 21/30 (70%) и 23/30 (76,7%) пациенток основной группы и у 77/110 (70%) женщин группы сравнения (при межгрупповом сравнении $p \geqslant 0{,}05$).

У 27,8% (10/36) пациенток 1-й подгруппы, 30% (9/30) – 2-й, 23,3% (7/30) – 3-й подгруппы и у 30% (33/110) женщин группы сравнения сохранялись изменения во влагалищной флоре (табл. 4). Все изменения носили умеренный характер, выраженного анаэробного, аэробного и смешанного дисбиоза не было обнаружено ни в одном случае.

Межгрупповых различий в частоте развития дисбиотических состояний после окончания терапии выявлено не было (p=0,59).

На фоне 3 месяцев проводимой терапии частота рецидивов кандидозного вульвовагинита не имела значимых различий между группами и составила 9/96 (9,4%) при топическом и 6/110 (5,5%) – при пероральном лечении (табл. 5).

Межгрупповой анализ не выявил значимых различий в частоте рецидивов кандидозного вагинита на фоне проводимой терапии и наличие таковых в течение последующих 3 месяцев наблюдения (табл. 6).

При анализе частоты рецидивов в основной группе не было отмечено различий между подгруппами; то есть эффективность продленного курса применения фентиконазола, вне зависимости от кратности введения препарата, оказалась одинаковой. Также дополнительная терапия PRP не улучшила показатели

Таблица 3. Состояние вагинального биоценоза у пациенток сформированных групп до начала лечения

Состояние биоценоза влагалища	Основная группа (n=96)						Группа сравнения n=110	
	1-я подгруппа n=36		2-я подгруппа n=30		3-я подгруппа n=30			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Умеренный анаэробный дисбиоз	7	19,4	6	20	5	16,7	21	19,09
Выраженный анаэробный дисбиоз	2*	5,6	2*	6,66	3*	10	12	10,91
Умеренный аэробный дисбиоз	3	8,3	3	10	2	6,7	10	9,09
Выраженный аэробный дисбиоз	2	5,6	2	6,66	2	6,7	6	5,45
Умеренный смешанный дисбиоз	2	5,6	2	6,66	1	3,3	5	4,55
Выраженный смешанный дисбиоз	1	2,8	0	0	1	3,3	3	2,73

Примечание: * – разность показателей значима при сравнении основной группы с группой сравнения: $p_{\text{подгруппа 1-группа сравнения}}$=0,041; $p_{\text{подгруппа 2-группа сравнения}}$=0,044; $p_{\text{подгруппа 3-группа сравнения}}$=0,048.

Таблица 4. Состояние вагинального биоценоза у пациенток сформированных групп после окончания лечения

Состояние биоценоза влагалища	Основная группа (n=96)						Группа сравнения n=110	
	1-я подгруппа n=36		2-я подгруппа n=30		3-я подгруппа n=30			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Умеренный анаэробный дисбиоз	8	22,2	7	23,3	5	16,7	19	12,3
Умеренный аэробный дисбиоз	2	5,6	1	3,3	2	6,7	11	10
Умеренный смешанный дисбиоз	0	0	1	3,3	0	0	3	2,7

Примечание: при межгрупповом и подгрупповом сравнении значимых различий не выявлено, $p \geqslant 0{,}05$.

частоты рецидивов как на фоне лечения, так и в течение последующих 3 месяцев наблюдения. На фоне поддерживающей терапии рецидив в группе топического лечения развивался в 11,1% (4/36), 10% (3/30) и 6,7% (2/30) соответственно подгруппам и суммарно составил 9,4% (9/96). В группе перорального применения флуконазола частота рецидивов на фоне лечения составила 5,5% (6/110) и не имела значимых отличий по сравнению с основной группой ($p \geqslant 0,05$).

В течение 3 месяцев без поддерживающего лечения в основной группе рецидив кандидозного вульвовагинита зафиксирован суммарно у 12,5% (12/96) пациенток. В группе сравнения частота рецидива была значимо выше и составила 23,6% (26/110) ($p=0,043$).

После окончания индукционного курса, на фоне поддерживающей терапии пациентки заполняли опросник самооценки качества жизни SF-36. Сравнительный анализ полученных результатов представлен в таблице 7.

Показатели интенсивности боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, свидетельствовали о том, что боль не ограничивала активность пациенток исследуемых групп. В основной группе и группе сравнения показатель интенсивности боли равнялся 100 баллам ($p=0,48$). При оценке показателя общего состояния здоровья также не было выявлено значимых различий ($p=0,27$). Жизненная активность у пациенток в основной группе была несколько ниже и составила 71 балл, в группе сравнения – 74 балла ($p=0,97$).

Показатели социального функционирования, определяемого степенью, в которой физическое или эмо-

Таблица 5. Суммарная частота рецидивов кандидозного вульвовагинита на фоне поддерживающей терапии и в течение 3 месяцев после ее окончания

Частота рецидивов в течение 3 месяцев на фоне проводимой терапии				**p, точный критерий Фишера**
Основная группа (топическая терапия)		**Группа сравнения (системная терапия)**		
Число рецидивов	Всего наблюдений	Число рецидивов	Всего наблюдений	
9	96	6	110	0,29
Частота рецидивов в течение 3 месяцев после окончания терапии				**p, точный критерий Фишера**
Число рецидивов	Всего наблюдений	Число рецидивов	Всего наблюдений	
12	96	26	110	0,046

Таблица 6. Межгрупповое сравнение частоты рецидивов кандидозного вульвовагинита на фоне поддерживающей терапии и в течение 3 месяцев после ее окончания

Показатель	**Основная группа (*n*=96)**						**Группа сравнения *n*=110**		***p*, критерий Краскела–Уоллиса**
	1-я подгруппа *n*=36		**2-я подгруппа *n*=30**		**3-я подгруппа *n*=30**				
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**	
Рецидив на фоне терапии	4	11,1	3	10	2	6,7	6	5,5	0,66
Рецидив в течение 3 месяцев после окончания терапии	4*	11,1	5*	16,7	3*	10	26	23,6	0,043

Таблица 7. Сравнительный анализ результатов опросника SF-36 «Исследование качества жизни»

Параметр, Me (Q1; Q3), баллы	**Основная группа *n*=96**	**Группа сравнения *n*=110**	***p*, U-критерий Манна–Уитни**
Физическое функционирование	101 (95; 101)	95 (95; 102)	0,69
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0,28
Интенсивность боли	100 (82; 101)	100 (73; 101)	0,48
Общее состояние здоровья	80 (66; 87)	80 (77; 90)	0,27
Жизненная активность	71 (65; 80)	74 (61; 80)	0,97
Социальное функционирование	100 (87; 102)	100 (82; 100)	0,66
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0,45
Психическое здоровье	74 (65; 84)	76 (68; 83)	0,93
Физический компонент здоровья	92 (84; 97)	93 (83; 96)	0,67
Психологический компонент здоровья	83 (76; 93)	82 (67; 90)	0,54
Усредненная оценка качества жизни	88 (81; 94)	87 (76; 93)	0,72

циональное состояние ограничивало бы социальную активность, и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, в которой эмоциональное состояние мешало бы выполнению работы или другой повседневной деятельности, в исследуемых группах составили 100 баллов.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ограничения социальных контактов, уровня общения, выполнения повседневной работы, связанного с физическим и эмоциональным состоянием. Показатель психического здоровья, характеризующий настроение, отсутствие депрессивных, тревожных переживаний и психического неблагополучия в обеих группах, составил 74 и 76 баллов (p=0,93). Физический компонент здоровья, включающий шкалы физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья в основной группе составил 92 балла, в группе сравнения – 93 балла (p=0,67). Психологический компонент здоровья исследуемых групп, включающий психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненную активность, составил 83 и 82 баллов соответственно (p=0,54). Усредненная оценка качества жизни в группах не имела отличий и составила 88 и 87 баллов (p=0,72).

Основные жалобы пациенток сформированных групп, выявленные в течение 3 месяцев наблюдения без поддерживающей терапии, представлены в таблице 8.

Жалобы на зуд, жжение и творожистые выделения из половых путей были отмечены у пациенток с рецидивом вульвовагинальной кандидозной инфекции после завершения поддерживающей терапии. Частота данных симптомов значимо чаще выявлялась в группе сравнения после окончания системной терапии флуконазолом (p=0,043). При рецидиве пациенткам повторно назначали курс индукционной терапии с последующим поддерживающим лечением еще на 3 месяца. Выбор варианта терапии основывался на предпочтениях пациенток. Обращают на себя внимание сохраняющиеся жалобы на сухость слизистых влагалища, которые присутствовали значимо чаще у пациенток группы сравнения, даже без учета рецидивов кандидозной инфекции (p=0,031).

Внутригрупповой анализ показал, что сухость слизистых влагалища выявлялась значимо реже в 3-й подгруппе, в которой проводилась PRP-терапия (p=0,03). По подгруппам сухость слизистых значимо чаще диагностирована во 2-й подгруппе (12/36, 40%), чем в 1-й (5/30, 13,9%) и 3-й (2/30, 6,7%). Полученные результаты могут быть обусловлены положительным эффектом от применения PRP.

Обсуждение

До 5% женщин страдают PBBK, который определяют как 3 и более эпизода инфекции в течение 1 года [5]. В глобальном масштабе PBBK ежегодно поражает до 138 млн женщин (от 103 млн до 172 млн), а его распространенность составляет 3871 случай на 100 000 женщин [16].

Традиционная терапия PBBK не всегда бывает успешной [15]. Примерно у 50% женщин наблюдается рецидив симптомов в течение нескольких месяцев после окончания лечения [17].

Систематические обзоры показали, что пероральное и интравагинальное лечение одинаково эффективно у женщин с неосложненным острым и рецидивирующим кандидозным вагинитом [15, 18].

Рекомендуемые в настоящее время схемы терапии PBBK направлены на подавление симптомов и предупреждение развития рецидива инфекции [15, 17].

Для перорального лечения чаще всего используется флуконазол, поскольку он хорошо переносится, прост в использовании и имеет низкую стоимость. При стартовом лечении препарат назначается по 150 мг каждые 72 ч (всего 3 дозы) с последующим переходом на поддерживающую терапию – по 150 мг перорально 1 раз в неделю. Длительность лечения может достигать 6–12 месяцев. Рецидивы кандидозного вульвовагинита в течение последующих 6 месяцев развиваются у 55% пациентов [9].

Не менее эффективным является назначение азолов для местного применения. В метаанализе трех исследований с участием 106 пациентов с PBBK частота клинических рецидивов у пациенток с системным и местным лечением была статистически одинаковой в течение 6 и 12 месяцев наблюдения. К концу 6 месяца терапии пероральными или местными азолами рецидивы развивались у 21 и 12% (ОР 1,66; 95% ДИ 0,83–3,31), а через 12 месяцев – у 47 и 49% (ОР 0,95; 95% ДИ 0,71–1,27) соответственно [6].

В нашем исследовании в группе пациенток с системным применением флуконазола эффектив-

Таблица 8. Отдаленные жалобы у пациенток сформированных групп

Жалобы	Основная группа n=96		Группа сравнения n=110		p, точный критерий Фишера
	абс.	%	абс.	%	
Зуд и жжение во влагалище	12*	12,5	26*	23,6	0,043
Творожистые выделения из половых путей	12*	12,5	26*	23,6	0,043
Диспареуния	4	4,17	8	7,3	0,69
Дизурия	5	5,2	8	7,3	0,7
Сухость слизистых влагалища	19*	19,8	38*	34,5	0,031

ность поддерживающей терапии составила 94,55%, а после окончания терапии эффект сохранялся в течение последующих 3 месяцев у 76,36%. Суммарная частота рецидивов во время проведения работы составила 29,09%; при этом на фоне применения флуконазола она была 5,45%, а после прекращения лечения – 23,64%.

Местное лечение фентиконазолом было эффективным у 92,7% пациенток, и эффект сохранялся в течение последующих трех месяцев у 87,5%.

В исследовании Sobel J.D. после местной продленной терапии клотримазолом частота рецидивов достигала 38% (18/48) [17]. В нашем исследовании суммарная частота рецидивов в группе топического применения фентиконазола составила 19,79%. На фоне терапии препаратом рецидивы кандидозного вагинита развивались у 7,29%, а в течение последующих 3 месяцев без лечения – у 12,5%.

Таким образом, в нашем исследовании были получены сопоставимые результаты, свидетельствующие о высокой эффективности локального применения фентиконазола при РВВК как на этапе индукционной, так и поддерживающей терапии.

На фоне длительного поддерживающего курса лечения флуконазолом могут развиваться такие побочные эффекты, как головная боль, боли в животе, тошнота и диспареуния. В нашем исследовании не было отмечено подобных эффектов, и все пациентки смогли провести полный назначенный курс терапии.

В последнее время увеличилась частота выявления сочетанных инфекций, что в ряде случаев требует применения многокомпонентной терапии, снижает общие показатели эффективности лечения и повышает его стоимость.

В проведенном нами исследовании было выявлено, что практически у 50% женщин с РВВК присутствуют различные нарушения вагинального биоценоза. В основной группе мы не назначали дополнительных препаратов в связи с широким спектром антибактериальной активности фентиконазола. В то же время в группе пероральной терапии флуконазолом потребовалось дополнительное назначение метронидазола или клиндамицина.

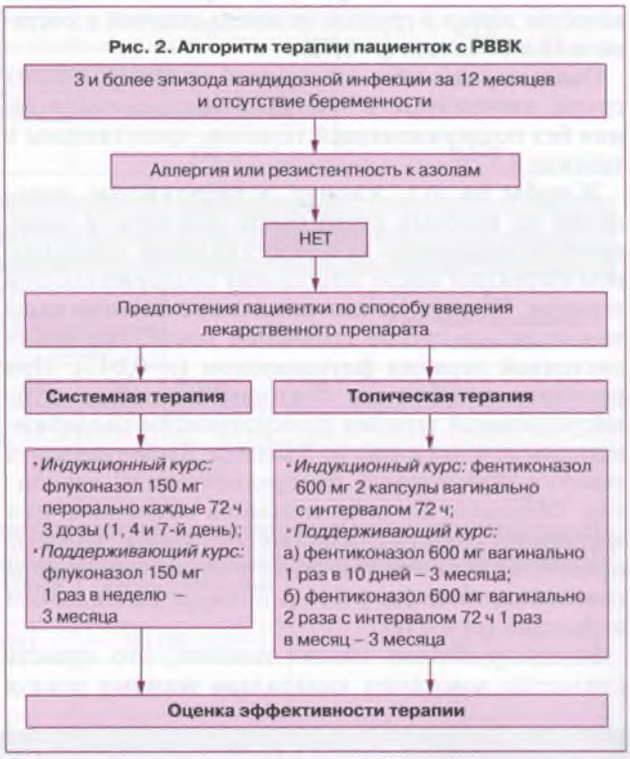
Влияние РВВК на интимные отношения и повседневную жизнь женщин может быть значительным. Показано, что женщины с РВВК чаще сообщают о признаках выгорания, эмоционального и физического стресса, а также дисбаланса между работой и личной жизнью [19]. Своевременное и эффективное лечение позволяет улучшить качество жизни женщины. В нашем исследовании не было выявлено значимых различий в оценке качества жизни пациенток на фоне поддерживающей системной и местной терапии рецидивирующей кандидозной инфекции.

По данным Pirotta M. et al., до 40% женщин с РВВК используют такое дополнительное нетрадиционное лечение, как спринцевание маслом чайного дерева, введение пробиотиков, вагинальных подкисляющих агентов, терапию CO_2-лазером и PRP [20]. В проведенном исследовании дополнительное назначение 2 курсов терапии PRP не привело к снижению частоты рецидивов, но позволило улучшить субъективные ощущения увлажненности слизистой влагалища.

Заключение

По результатам исследования было показано, что топическая терапия фентиконазолом эффективна в купировании рецидивов вульвовагинального кандидоза и в профилактике его рецидивов. Назначение индукционного и продленного курса фентиконазолом может быть приемлемой альтернативой системной терапии (рис. 2).

Рис. 2. Алгоритм терапии пациенток с РВВК



Литература/References

1. *Sobel J.D.* Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214(1): 15-21. https//dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067.
2. *Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I.* et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70(4): 1-187. https//dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
3. *Nyirjesy P., Brookhart C., Lazenby G., Schwebke J., Sobel J.D.* Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 centers for disease control and prevention of sexually transmitted infections treatment guidelines. Clin. Infect. Dis. 2022; 74(Suppl. 2): S162-S168. https//dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1057.74: S162.
4. *Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И., Иванец Т.Ю., Донников А.Е., Андреев А.О.* Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 124-31. [Bayramova G.R., Savicheva A.M., Tapilskaya N.I.,

Ivanets T.Yu., Donnikov A.E., Andreev A.O. Efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 124-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.134.

5. *Sobel J.D.* Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007; 69(9577): 1961-71. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
6. *Cooke G., Watson C., Deckx L., Pirotta M., Smith J., van Driel M.L.* Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst. Rev. 2022; (1): CD009151. https//dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009151.pub2.1: CD009151.
7. *Edwards A., Rautemaa-Richardson R., Owen C., Nathan B., Palmer B., Wood C.* et al.; Saxon Lead Author GDGC. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). Int. J. STD AIDS. 2020; 31: 1124-44. https//dx.doi.org/10.1177/0956462420943034.
8. *Аполихина И.А., Рамазанова М.О.* Лечение кандидозного вульвовагинита локальным клотримазолом: клиническое наблюдение. Акушерство и гинекология. 2022; 9: 155-9. [Apolikhina I.A., Ramazanova M.O. Vulvovaginal candidiasis treatment with local clotrimazole. Obstetrics and Gynecology. 2022; (9): 155-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9.155-159.
9. *Collins L.M., Moore R., Sobel J.D.* Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by candida albicans. J. Low. Genit. Tract Dis. 2020; 24(1): 48-52. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000496.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Урогенитальный кандидоз». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines "Urogenital Candidiasis". 2020. (in Russian)].
11. *Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M., Danna P., Hooton T.M., Rompalo A.* et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N. Engl. J. Med. 2004; 351(9): 876-83. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa033114.
12. United States Food and Drug Administration Safety Communication: oral fluconazole in pregnancy. Available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm497656.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery Accessed April 26, 2016.
13. *Sanguinetti M., Cantón E., Torelli R., Tumietto F., Espinel-Ingroff A., Posteraro B.* In vitro activity of fenticonazole against candida and bacterial vaginitis isolates determined by monoor dual-species testing assays. Antimicrob. Agents Chemother. 2019; 63(7): e02693-18. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.02693-18.
14. *Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И.* Тактика снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза у женщин со сниженным иммунитетом. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 88-92. [Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. A strategy to reduce the recurrence rate of vaginal candidiasis in women with weakened immunity. Obstetrics and Gynecology. 2018; (12): 88-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.88-92.
15. *Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L.* et al. Clinical practice cuideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2015; 62(4): e1-e50. https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933.
16. *Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa Richardson R.* Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Lancet Infect. Dis. 2018 August 2: e339-47. https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
17. *Sobel J.D.* Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. Patient Prefer. Adherence. 2013; 8: 31-4. https://dx.doi.org/10.2147/PPA.S8984.
18. *Martin Lopez J.E.* Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin. Evid. 2015; 2015: 0815.
19. *Chapple A., Hassell K., Nicholson M., Cantrill J.* "You don't really feel you can function normally": women's perceptions and personal management of vaginal thrush". J. Reprod. Infant Psychol. 2000; 18(4): 309-19. https://dx.doi.org/10.1080/713683045.
20. *Pirotta M., Gunn J., Chondros P., Grover S., O'Malley P., Garland S.* Effect of lactobacillus in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. BMJ. 2004; 329(7465): 548. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38210.494977.DE.

Поступила 27.12.2023
Принята в печать 12.01.2024
Received 27.12.2023
Accepted 12.01.2024

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-63-99, pr.dobrohotova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-7830-2290
Боровкова Екатерина Игоревна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(903)785-57-93, Katyanikitina@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X
Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-63-99, bmv-0306@rambler.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901

Authors' information:
Yulia E. Dobrokhotova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, pr.dobrohotova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, https://orcid.org/0000-0002-7830-2290
Ekaterina I. Borovkova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, Katyanikitina@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X
Marina V. Burdenko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, bmv-0306@rambler.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901

©Коллектив авторов, 2024

А.С. МОЛОТКОВ[1,2], М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ[1,3], А.А. ЦЫПУРДЕЕВА[1,2]

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются одним из наиболее распространенных симптомов в гинекологической практике. Практически всегда АМК – состояние, снижающее качество жизни и требующее оказания медицинской помощи.

Цель: *Осветить современные подходы к диагностике и лечению АМК, разработать алгоритм ведения пациенток, учитывающий потребности и цели различных групп больных.*

Материалы и методы: *В обзор литературы включены публикации, систематические обзоры и метаанализы из библиотек elibrary и PubMed по запросам «аномальные маточные кровотечения», «обильные менструальные кровотечения» за период 2017–2023 гг.*

Результаты: *Подходы к диагностике и лечению напрямую зависят от характера АМК, непосредственной причины кровотечения и его влияния на гемодинамику. В случае острого АМК основное внимание уделяется его остановке и стабилизации состояния пациентки. При хроническом кровотечении хирургические мероприятия проводятся в дополнение к медикаментозной терапии. По данным Кокрейновского обзора и сетевого метаанализа 2022 г., в качестве терапии первой линии, эффективно уменьшающей объем кровопотери, могут быть использованы левоноргестрел-выделяющие внутриматочные системы, антифибринолитики и прогестагены в пролонгированном циклическом режиме. При назначении гормональной терапии необходимо проведение полноценного консультирования, целесообразно объяснять важность выполнения назначений и постоянства приема в течение всего периода лечения. Отдельный интерес представляет оценка эффективности применения гестагенных препаратов, которые могут способствовать восстановлению физиологического менструального цикла. Среди гестагенов особое место занимает дидрогестерон, который в силу своей высокой селективности и хорошего профиля безопасности позволяет персонализировать лечение пациенток.*

Заключение: *Гестагены остаются одними из основных препаратов для лечения и профилактики АМК. При консультировании пациенток следует уточнять наличие репродуктивных планов или потребность в контрацепции, что позволит персонализировать лечение. Применение дидрогестерона в пролонгированном циклическом режиме может способствовать нормализации менструального цикла, в том числе и у пациенток, планирующих беременность.*

Ключевые слова: *маточные кровотечения, АМК, аномальные маточные кровотечения, PALM-COEIN, гестагены, дидрогестерон.*

Вклад авторов: Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор, обработка, анализ материала и редактирование источников, написание текста, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А. Оптимизация подходов в лечении пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 140-152
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.301

©A group of authors, 2024

A.S. MOLOTKOV[1,2], M.I. YARMOLINSKAYA[1,3], A.A. TSYPURDEEVA[1,2]

OPTIMIZING TREATMENT APPROACHES FOR PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
[3]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common symptoms in gynecological practice. AUB is nearly always a condition that reduces the quality of life and requires medical care.

Objective: *To highlight modern approaches to the diagnosis and treatment of AUB, to develop an algorithm for the management of patients from various groups.*

Materials and methods: *The databases and information resources, namely eLibrary and PubMed, have been searched for publications, systematic reviews and meta-analyses using the words "abnormal uterine bleeding" and "profuse menstrual bleeding" for the period 2017–2023.*

Results: *Approaches to diagnosis and treatment directly depend on the nature of AUB, the cause of bleeding and its effect on hemodynamics. In case of acute AUB, the main task is to stop bleeding and stabilize the patient's condition. In chronic bleeding, surgery is performed in addition to medical treatment. According to the Cochrane review and network meta-analysis, levonorgestrel-releasing IUD, antifibrinolytics, and progestogens in prolonged cyclic mode can be used as first-line therapy that effectively reduces blood loss. When prescribing hormonal therapy, it is recommended to explain the importance of following the instructions and consistency of taking the medications during the entire period of treatment. The effectiveness of progestogen therapy, which can contribute to the restoration of the physiological menstrual cycle, is of particular interest. Among the progestogens, dydrogesterone takes a special place as it is possible to personalize the treatment of patients due to high selectivity and good safety profile of dydrogesterone.*

Conclusion: *Progestogens remain some of the main medications for the treatment and prevention of AUB. When consulting patients, it is necessary to clarify their reproductive plans or the need for contraception as this information can help to personalize treatment. In prolonged cyclic mode, dydrogesterone can help normalize the menstrual cycle, including in patients planning pregnancy.*

Keywords: *uterine bleeding, AUB, abnormal uterine bleeding, PALM-COEIN, progestogens, dydrogesterone.*

Authors' contributions: Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I., Tsypurdeeva A.A. – developing the concept and design of the study, collecting, processing, analyzing the material and editing sources, writing the text, editing the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I., Tsypurdeeva A.A. Optimizing treatment approaches for patients with abnormal uterine bleeding. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 140-152 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.301

Маточные кровотечения стабильно занимают 2-е место среди причин госпитализаций в гинекологические стационары. При отсутствии поддерживающей терапии после остановки кровотечения частота рецидивов может достигать 70–80%. При этом следует учитывать, что более 60% гистерэктомий выполняются в связи с заболеваниями, проявляющимися рецидивирующими маточными кровотечениями [1].

В качестве хирургического гемостаза при аномальных маточных кровотечениях (АМК) почти всегда выполняется выскабливание стенок полости матки, которое останавливает кровотечение, но не профилактирует рецидивы. Подобное вмешательство сопровождается неизбежной травматизацией шейки матки и эндометрия, что может быть фактором риска осложнений последующих беременностей (невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременных родов) [1, 2]. Несмотря на высокий процент рецидивов, в настоящее время в Российской Федерации гормональную терапию при АМК получают только 19% пациентов из числа женщин, которым она показана [2, 3].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям РОАГ «Аномальные маточные кровотечения» (2021), рекомендуется проведение хирургического лечения у пациенток с АМК при неэффективности медикаментозной терапии, противопоказаниях к ней [4]. Таким образом, еще раз подчеркивается, что необходимым компонентом лечения АМК после исключения злокачественных новообразований является медикаментозная терапия, направленная на достижение длительной ремиссии заболевания.

Назначение гормональной терапии с противорецидивной целью и объяснение ее важности должны происходить еще на этапе госпитализации. Далее, по окончании стационарного лечения, с пациенткой еще раз необходимо обсудить, что операция не является заключительным этапом лечения, и ей необходима длительная (более 6 месяцев) терапия. Далее, на амбулаторном этапе, повторно проводится беседа с пациенткой о необходимости поддерживающей лечебной, а затем противорецидивной терапии. Важны преемственность всех уровней лечебно-профилактических учреждений на каждом этапе лечения АМК и организационные меры в стандартизации ведения пациенток с АМК [5].

Этиология и эпидемиология

АМК могут быть классифицированы как острые или хронические. Острое АМК – эпизод сильного кровотечения, который, как правило, требует немедленного вмешательства и принятия мер для предотвращения гиповолемии. Хроническое АМК может быть определено как кровотечение, чрезмерное по продолжительности, объему и/или частоте, повторяющееся более 3 месяцев [6, 7].

В репродуктивном возрасте особое внимание уделяется не только нормализации менструального цикла, но и наличию регулярной и своевременной овуляции. Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2022 г. разработана новая классификация

нарушений овуляции, которая позволяет врачу определить уровень поражения, лежащего в основе механизма развития овуляторной дисфункции, и назначить необходимое обследование и лечение. Также в работе подчеркивается, что у здоровой женщины в репродуктивном возрасте (если она не беременна, не кормит грудью, не принимает комбинированные оральные контрацептивы (КОК)) овуляция предсказуема и циклична. Овуляторная дисфункция (от редкого отсутствия овуляции до хронической ановуляции) приводит к различным нарушениям менструального цикла и бесплодию [8].

Некоторые виды медикаментозной терапии АМК обладают контрацептивными свойствами (могут подавлять овуляцию). Эти особенности необходимо учитывать для пациенток молодого возраста, заинтересованных в реализации репродуктивной функции [8].

В подростковом возрасте АМК чаще встречаются из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Такие кровотечения (в подростковом или раннем репродуктивном периодах) чаще являются ановуляторными. Время, необходимое для достижения зрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, обеспечивающей овуляторные циклы и последующие регулярные менструации, варьирует от шести месяцев до трех лет после менархе. Поэтому первое время менструальные циклы могут быть нерегулярными и непредсказуемыми по объему и продолжительности кровотечения [6].

Среди всех обращений к врачу по поводу АМК примерно 70% приходится на период менопаузального перехода. В этот период изменяется длительность менструальных циклов; они зачастую становятся ановуляторными, что оказывает негативное влияние на эндометрий, увеличивая риск гиперплазии эндометрия и АМК. Отсутствие противодействия эффектам эстрогенов (дефицит прогестерона) приводит к непрерывной пролиферации эндометрия. Соответственно, эпизоды кровотечений становятся нерегулярными, пролонгированными и/или чрезмерными.

Клиническое и анатомическое разнообразие патологических состояний, которые могут встречаться при АМК, диктует необходимость определения индивидуальной стратегии лечения, которая будет во многом зависеть от возраста, выявленного заболевания и индивидуальных данных на момент обращения.

Учитывая высокую частоту рецидивов, необходимо принятие дополнительных мер по повышению взаимодействия между врачами амбулаторного и стационарного звеньев в рамках оказания квалифицированной и комплексной помощи данной группе пациенток, повышению информированности пациенток о необходимости длительной гормональной терапии для профилактики рецидива АМК.

Оценка и диагностика аномального маточного кровотечения

Первоначальная оценка АМК должна включать подробный анамнез пациентки и данные объективного обследования. Необходимо как уточнение семейного анамнеза, так и анамнеза, направленного на выявление факторов риска гематологических заболеваний и рака эндометрия [9, 10].

В рамках первичного консультирования следует провести физикальное обследование, сосредоточив внимание на проявлениях синдрома поликистозных яичников, на признаках инсулинорезистентности или нарушений функции щитовидной железы, симптомах коагулопатий и геморрагических заболеваний в виде петехий, синяков, а также осмотр на наличие поражений во влагалище или шейке матки и определение объема матки [10]. Для того чтобы оценить количество или объем кровопотери во время менструации и влияние, которое оно оказывает на пациентку, используются общедоступные графики, анкеты и результаты измерений, сообщаемых каждой пациенткой [8].

У пациенток репродуктивного возраста с маточным кровотечением в первую очередь необходимо исключить беременность, поэтому определение уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина является обязательным. Пациентки с АМК, как с острыми, так и хроническими, должны быть обследованы на дефицит железа, уровень ферритина в сыворотке и вторичную анемию. Показано также проведение клинического анализа крови и коагулограммы.

Впоследствии врач проводит поиск причины АМК по каждому из компонентов классификации FIGO PALM-COEIN [11].

Аббревиатура PALM отражает структурные изменения:

- Polyp (полип);
- Adenomyosis (аденомиоз);
- Leiomyoma (лейомиома);
- Malignancy and hyperplasia (малигнизация и гиперплазия).

Аббревиатура COEIN – функциональные нарушения:

- Coagulopathy (коагулопатия);
- Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция);
- Endometrial (эндометриальное);
- Iatrogenic (ятрогенное);
- Not identified (не классифицированное).

Оценка PALM

При обследовании пациенток в первую очередь исключаются структурные поражения: вагинальные, цервикальные, маточные. Часть из них могут быть выявлены при рутинном гинекологическом обследовании. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза должно выполняться в качестве дополнения к гинекологическому осмотру для диагностики причин АМК. Этот метод имеет хорошую чувствительность, однако в ряде случаев – низкую специфичность [12].

По этой причине для достижения точной диагностики структурных нарушений полости матки показано проведение гистероскопии, которая позволяет выполнить биопсию поражений; фактически она обладает большей чувствительностью (94,4%) и специфичностью (99,6%) для определения злокачественности выявленных поражений [12]. Этих исследований обычно достаточно для постановки диагноза

полипа, лейомиомы, гиперплазии или злокачественных поражений эндометрия.

Оценка COEIN

Полезным и эффективным инструментом скрининга для выявления коагулопатий является хорошо структурированный анамнез. FIGO рекомендует использование опросников для пациента, которые имеют чувствительность до 90% для выявления этих нарушений. Данная таблица включает историю кровотечений или наследственно-семейную историю коагулопатий в дополнение к анамнезу послеоперационных кровотечений и обильных менструаций с момента менархе. Пациентов с положительным результатом скрининга необходимо направить на консультацию к гематологу. При выявлении коагулопатии данный тип нарушения будет классифицирован как АМК-С (коагулопатии) [11–13].

Предсказуемые циклические менструации каждые 24–38 дней обычно ассоциируются с сохраненной овуляцией. При этом кровотечения, связанные с нарушением овуляции, обычно нерегулярны как по времени, так и по продолжительности и часто чередуются с периодами аменореи. Если какая-либо структурная патология уже исключена и у пациентки обнаружено АМК, связанное с ановуляторными циклами, данный тип нарушения классифицируется как АМК-О (связанное с дисфункцией яичников) [11, 12].

АМК-I (ятрогенные) включают использование системных препаратов, прогестагенов/КОК (в том числе и в виде внутриматочных спиралей). В этом разделе учитывается не только использование половых стероидов, но и препаратов, которые могут влиять на их выработку или функцию.

К АМК-Е (эндометриальные) относят АМК после исключения структурных причин, как правило, на фоне регулярного ритма менструаций. К этой категории можно отнести кровотечения, связанные, например, с хроническим эндометритом [11, 12].

Категория АМК-N (неклассифицированные) была создана для включения еще не классифицированных или редко встречающихся расстройств. Они могут включать, но не ограничиваются, такими состояниями, как артериовенозные мальформации, истмоцеле, и другими патологиями [11, 12].

Лечение

Цели лечения женщин с АМК – остановка кровотечения, поддержание нормального объема циркулирующей крови, лечение и профилактика анемии, нормализация менструального цикла и улучшение качества жизни пациенток. В первую очередь должна быть установлена причина АМК. Необходимо также исключить сопутствующие заболевания, которые могут быть причиной АМК, – например, гипотиреоз.

В настоящее время существует множество эффективных вариантов лечения острого АМК [14]. В зависимости от клинической ситуации применяются и комбинируются различные методы лечения нарушений менструального цикла – негормональные, хирургические и гормональные. Выбор схемы лечения в каждом клиническом случае должен проводиться совместно с пациенткой в зависимости от клинической картины, показаний/противопоказаний, индивидуальных предпочтений пациентки, наличия репродуктивных планов и т.д. [4]. Одним из важных аспектов является своевременное назначение антианемической терапии при ее выявлении или коррекция латентного дефицита железа.

После купирования картины острого АМК необходимо продолжить прием противорецидивной терапии, направленной на профилактику рецидивов заболевания [14].

Острое событие

Первоначальная оценка пациентов с острым АМК должна включать быструю первичную оценку признаков гиповолемии и гемодинамической нестабильности. Основными целями лечения острого АМК являются:

1) остановка текущего эпизода кровотечения;

2) коррекция сопутствующих состояний (анемии, гиповолемии);

3) выявление причины АМК и профилактика рецидива.

Варианты терапии острого АМК включают негормональные и гормональные методы остановки кровотечения, хирургическое лечение и их комбинации.

Гормональная терапия и применение транексамовой кислоты, как правило, являются первой линией медикаментозной терапии для остановки острого АМК у пациенток без известных или предполагаемых нарушений свертываемости крови. При неэффективности медикаментозной терапии в остановке кровотечения показано хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение

Хирургические варианты терапии включают выскабливание стенок полости матки, резекцию или аблацию эндометрия, гистерэктомию. Хирургическое лечение рассматривается при неэффективности консервативной терапии или в неотложных случаях, угрожающих жизни пациента. Сохранение фертильности всегда должно рассматриваться как приоритет при выборе тактики лечения [10, 14–16].

У женщин репродуктивного возраста выскабливание стенок полости матки оказалось не столь эффективным при лечении обильного маточного кровотечения. Более того, исследования показали, что абляция эндометрия посредством различных методов успешно уменьшает кровотечение у женщин в постменопаузе, однако она не рекомендуется для лечения подростков и молодых женщин из-за негативного влияния на фертильность и высокой частоты терапевтических неудач.

Гистерэктомия для лечения заболеваний, проявляющихся АМК, по-прежнему рассматривается как крайняя мера. Наиболее часто такой вариант лечения рассматривается при неэффективности других методов или при наличии жизнеугрожающих состояний [10, 14, 17].

Гормональная терапия

Рекомендуется проводить гормональный гемостаз, в т.ч. в комбинации с негормональными методами терапии, как метод остановки острого АМК, не связанного с органической патологией органов малого таза или нарушениями свертываемости крови.

Допустимо назначение гестагенов или КОК для пациенток, нуждающихся в контрацепции [4].

Для проведения гормонального гемостаза в случаях острых АМК используют монофазные КОК в дозе не более 100 мкг/сут до остановки кровотечения по 1 таблетке с равными интервалами, с последующим снижением дозы до 1 таблетки в сутки. Продолжительность терапии – 21 день от начала лечения [4].

Как альтернатива КОК для лечения АМК пациенткам может быть рекомендовано применение прогестагенов в пролонгированном циклическом режиме, в том числе и дидрогестерона по 10 мг 2 раза в сутки. При этом отмечено, что эффективность 21-дневной схемы прогестагенов сопоставима с приемом КОК [4]. Для профилактики АМК прием дидрогестерона может быть продолжен в схеме с 11-го по 25-й дни менструального цикла по инструкции, или пациентке может быть рекомендована установка левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) (52 мг) [4].

Негормональные методы терапии

Негормональным вариантом лечения острых состояний являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и транексамовая кислота: НПВП снижают уровень простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы, что способствует сужению сосудов. Снижение кровопотери при применении НПВП составляет 30–40% [4]. Данный вид терапии может уменьшить обильные менструальные кровотечения и полезен для пациенток, которые предпочитают избегать или имеют противопоказания к гормональной терапии [18]. Как гемостатическое средство может быть использована транексамовая кислота в дозировке 500 мг по 2 таблетки 3 раза в день до 4 дней. Такая терапия обычно оказывается эффективной в остановке/уменьшении кровотечения, но не профилактирует повторные эпизоды АМК.

На рисунках 1 и 2 представлены алгоритмы ведения пациенток с АМК в репродуктивном периоде и пациенток в позднем репродуктивном периоде на стационарном этапе.

Терапия хронического аномального маточного кровотечения

Целями лечения хронического АМК являются:

1) остановка текущего эпизода кровотечения;
2) профилактика последующих эпизодов АМК;
3) восстановление нормального менструального цикла, уменьшение менструальной кровопотери в последующих циклах;
4) при наличии репродуктивных планов – восстановление и сохранение фертильности.

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентки с АМК в репродуктивном периоде на стационарном этапе

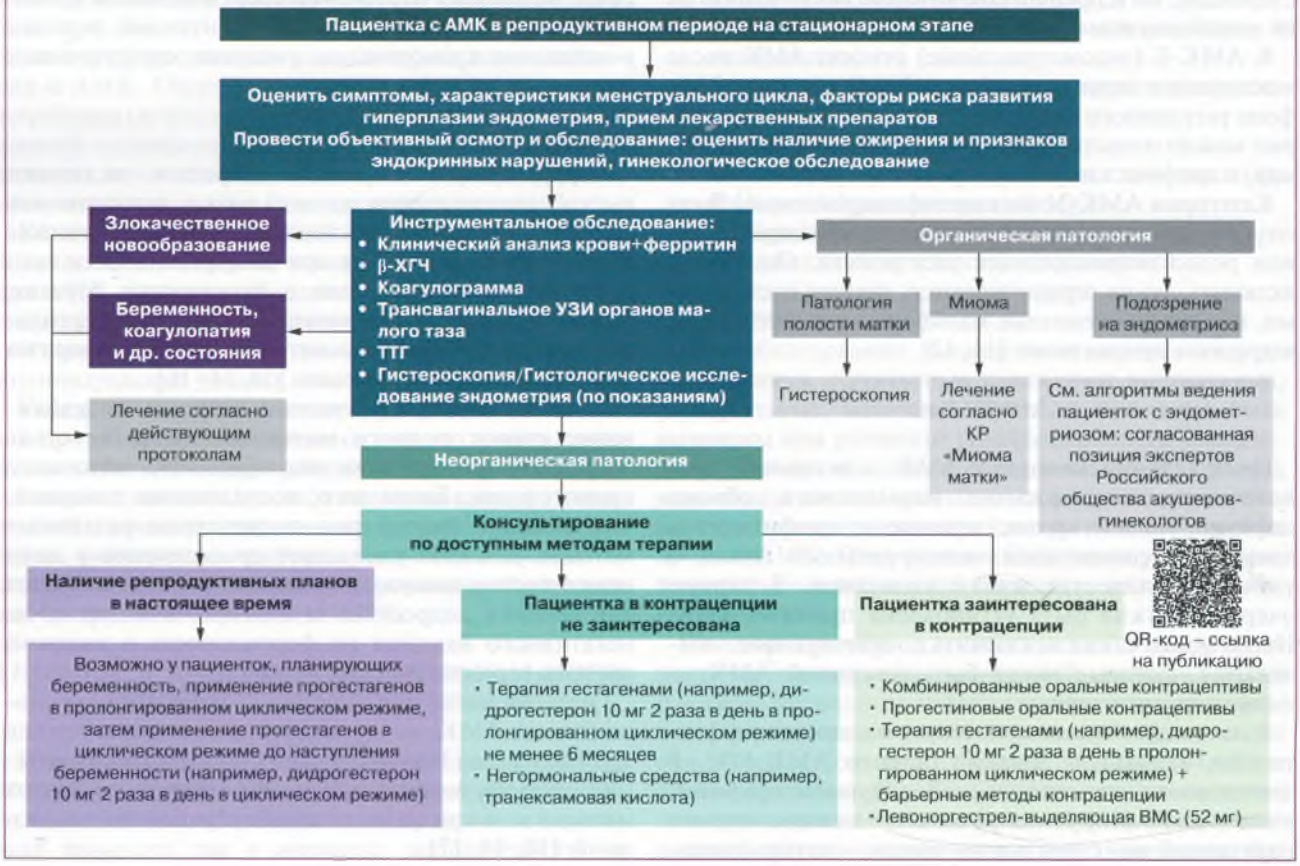
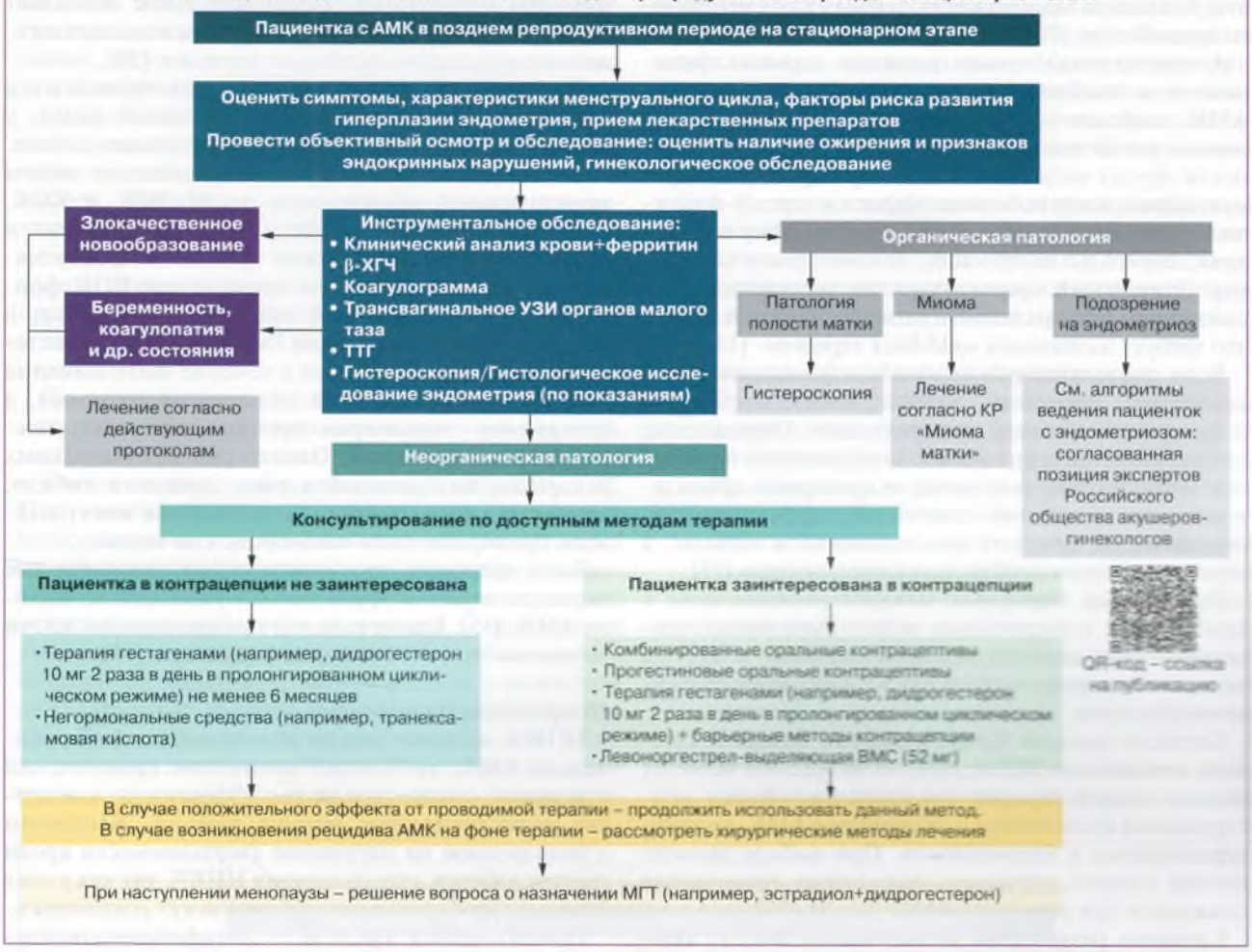


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентки с АМК в позднем репродуктивном периоде на стационарном этапе



На стационарном этапе с пациенткой необходимо обсудить этапы лечения АМК, так как пациентки нуждаются в патогенетически обоснованной терапии АМК в любом возрасте.

Учитывая длительность терапии, обязательным является акцент на индивидуальных потребностях пациентки. Так, при наличии репродуктивных планов терапия не должна нарушать синтез гонадотропных и половых гормонов и подавлять овуляцию [8].

В большинстве случаев лечение хронического АМК проводится амбулаторно. При выборе тактики лечения определяющее значение имеют наличие репродуктивных планов или потребности в контрацепции, наличие сопутствующих заболеваний и личные предпочтения [18].

Гормональная терапия

Для гормональной терапии АМК могут быть использованы различные группы препаратов в зависимости от нужд конкретной пациентки. Согласно данным Кокрейновского обзора и сетевого метаанализа 2022 г., к терапии первой линии, эффективно уменьшающей объем кровопотери у пациенток с АМК, относятся ЛНГ-ВМС, антифибринолитики и прогестагены в пролонгированном циклическом режиме [19].

При отсутствии запроса со стороны пациентки на гормональную контрацепцию следует отдать предпочтение гормональной терапии с использованием гестагенов. Гестагены различаются по своей способности децидуализировать эндометрий, и это определяет их успех в уменьшении или прекращении эндометриального кровотечения. Как известно, наличие эстрогенной стимуляции в отсутствие прогестерона может привести к гиперплазии эндометрия [1].

Гестагены прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия, стабилизируют сосудистую сеть эндометрия и блокируют неограниченный рост сосудов, запускают каскад свертывания крови, обеспечивают гемостатическое и антифибринолитическое действие (через PAI-1) и снижают активность матриксных металлопротеиназ.

Дидрогестерон имеет зарегистрированные показания для лечения АМК, оказывает патогенетическое действие через поддержание уровня прогестерона, что влечет за собой полноценную секреторную трансформацию эндометрия без подавления овуляции [20, 21].

Учитывая возможную длительность терапии более года, необходимо оценить риски назначения гормональных препаратов. Дидрогестерон оказывает действие только через рецепторы прогестерона, имеет большую биодоступность при пероральном приеме

при высоком профиле безопасности и переносимости, благодаря чему может подходить для длительного применения [22].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона применяются в наиболее тяжелых случаях хронического АМК, особенно при наличии сочетанной патологии, миомы матки или эндометриоза, и при неэффективности других медикаментозных препаратов. Следует учитывать спектр побочных эффектов через 3–4 недели терапии агонистами: аменорея и атрофия эндометрия, перепады настроения, вазомоторные симптомы. Длительный прием агонистов ассоциирован со снижением минеральной плотности костной ткани, что требует назначения «add-back терапии» [14].

Если пациентка нуждается в контрацепции, целесообразно провести полное консультирование о доступных методах контрацепции. Определение метода контрацепции должно основываться на наличии медицинских показаний и критериях приемлемости, предпочтениях пациентки, эффективности, безопасности, простоте использования и периоде, в течение которого необходима контрацепция [23].

Применение барьерных методов контрацепции в комбинации с гестагенами может быть предпочтительным при наличии противопоказаний к другим методам контрацепции, а также при нерегулярной половой жизни.

Согласно данным Кокрейновского обзора и сетевого метаанализа 2022 г., ЛНГ-ВМС (52 мг) является первой линией терапии для снижения объема менструальной кровопотери у пациенток с АМК, не заинтересованных в беременности. При выборе данного метода следует учитывать возможные технические сложности при установке ВМС [21, 24–26].

Согласно результатам исследования 2023 г., оценивающего влияние ЛНГ-ВМС и дидрогестерона в пролонгированном циклическом режиме на качество жизни и сексуальную функцию у пациенток с АМК, существенной разницы в эффективности обнаружено не было. Единственное значительное улучшение наблюдалось с позиции восстановления сексуальной функции в группе применения дидрогестерона в пролонгированном циклическом режиме [27].

В исследование Подзолковой Н.М. и соавт. (2018), представивших анализ данных в подгруппе пациенток из России по применению дидрогестерона с 11-го по 25-й дни для нормализации менструального цикла, были включены 40 пациенток с АМК (длительность менструального цикла менее 21 дня). На фоне применения дидрогестерона в циклическом режиме среднее изменение продолжительности менструального цикла на момент окончания лечения у пациенток с АМК составило +7,8±4,4 дня. Было установлено, что длительность терапии дидрогестероном связана с количеством последующих нормальных менструальных циклов. Анализ показал положительную статистически значимую корреляцию, что говорит в пользу большей эффективности терапии при ее продолжительности не менее 6 месяцев. Помимо нормализации менструального цикла, терапия дидрогестероном была эффективной с точки зрения значимого снижения интенсивности менструальных болей и тревоги как в ходе лечения, так и в течение 6 месяцев последующего наблюдения. Поскольку АМК оказывает существенное влияние на качество жизни женщин, данные результаты особенно значимы [28].

Применение гормональных контрацептивов при АМК возможно с контрацептивной целью у пациенток, не имеющих репродуктивных планов. Известно, что монофазные КОК снижают объем менструальной кровопотери на 40–50%, а КОК, в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест с динамическим режимом дозирования, – до 88% [29]. При применении КОК формируется искусственный менструальный цикл, в котором уровень гормонов (эстрогенов и прогестерона) сохраняется низким в течение всего цикла за счет подавления синтеза эндогенных гормонов, а отторжение эндометрия проявляется менструальноподобной реакцией. Однако ряд нежелательных лекарственных реакций в виде снижения либидо, изменения веса, перепадов настроения могут снижать приверженность пациенток к лечению.

Было показано, что используемые гормональные варианты терапии эффективны в уменьшении частоты АМК [15]. Кроме того, улучшение качества жизни во многом зависит от уровня ферритина [17].

Негормональная терапия

НПВП, которые можно использовать при хроническом АМК, уменьшают количество кровотечений у женщин, однако они не так эффективны, как другие медикаментозные методы лечения. Женщинам с подозрением на нарушение свертываемости крови следует избегать использования НПВП, так как у этих больных, наоборот, кровотечения могут усиливаться.

Транексамовая кислота – антифибринолитическое средство; она показала высокую эффективность во многих исследованиях у взрослых женщин для уменьшения кровотечения по сравнению с плацебо [21].

Фактически пероральная транексамовая кислота так же эффективна для этой цели, как и терапия КОК, в том числе с целью улучшения качества жизни этих пациенток, что является привлекательным вариантом у пациенток с коагулопатией. Данный вид терапии не является патогенетическим и имеет ограничения по длительности приема. Пациенток с нарушением свертываемости крови следует вести совместно с гематологом [14].

АМК, особенно обильные кровотечения, часто приводят к дефициту железа и анемии. В случаях развития железодефицитной анемии показано назначение препаратов железа [10, 14–16].

На рисунках 3 и 4 представлены алгоритмы ведения пациенток с АМК в репродуктивном периоде и пациенток в позднем репродуктивном периоде на амбулаторном этапе.

Консультирование пациенток

Высокая частота встречаемости АМК и рецидивов кровотечений в отсутствие поддерживающей терапии после остановки кровотечения диктует необходимость принятия организационных мер. Среди этих

мер: информирование женщин, обучение врачей, активное выявление пациентов, своевременная диагностика и назначение лечения, контроль за назначениями, составление регистров женщин, нуждающихся в терапии [3].

Правильное консультирование, а именно – полное информирование пациентки, максимальное вовлечение ее в обсуждение и поддержка в правильности выбора, являются ключевыми факторами, определяющими будущую приверженность конкретному методу терапии. В рамках консультирования врач должен уточнить наличие репродуктивных планов у пациентки, использование контрацептивных средств в настоящее время и ранее, наличие финансовых ограничений.

По результатам консультирования следует принять взвешенное решение совместно с пациенткой, необходима ли контрацепция (и на какой срок) с учетом конкретной клинической ситуации [18]. При необходимости контрацепции адекватная информация от профессионалов об обязательной патогенетической терапии гестагенами перед назначением гормональных методов контрацепции или использованием барьерных методов контрацепции уменьшает частоту обращений и необходимость повторного консультирования в связи с развитием нежелательных явлений на фоне приема КОК [30–32]. Для улучшения качества медицинских услуг по репродуктивному выбору ВОЗ разработала комплекс признанных на международном уровне критериев приемлемости методов контрацепции для мужчин и женщин с учетом медицинских противопоказаний. В 2023 г. в Российской Федерации опубликованы национальные «Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции», которые являются актуальным документом при подборе средств предупреждения нежеланной беременности [23].

Еще на этапе стационарного лечения необходимо проговорить с пациенткой, что операция не является заключительным этапом лечения и во избежание рецидивов терапию следует продолжить на амбулаторном этапе на срок не менее 6 месяцев.

С пациенткой необходимо обсудить:

- Проблемы и жалобы пациентки. Влияние заболевания на ее социальную жизнь и социально-ролевое функционирование.
- Необходимость или желание пациентки сохранить менструальный цикл.
- Предшествующий опыт приема гормональных препаратов, иные принимаемые в настоящий момент препараты и наличие сопутствующих заболеваний.
- Цели пациентки на конкретном этапе лечения.
- Необходимость сохранения фертильности для пациенток, не реализовавших репродуктивные планы.
- Возможность индивидуального ведения пациентки на этапе менопаузального перехода и далее

Рис. 3. Алгоритм ведения пациентки с АМК в репродуктивном периоде на амбулаторном этапе

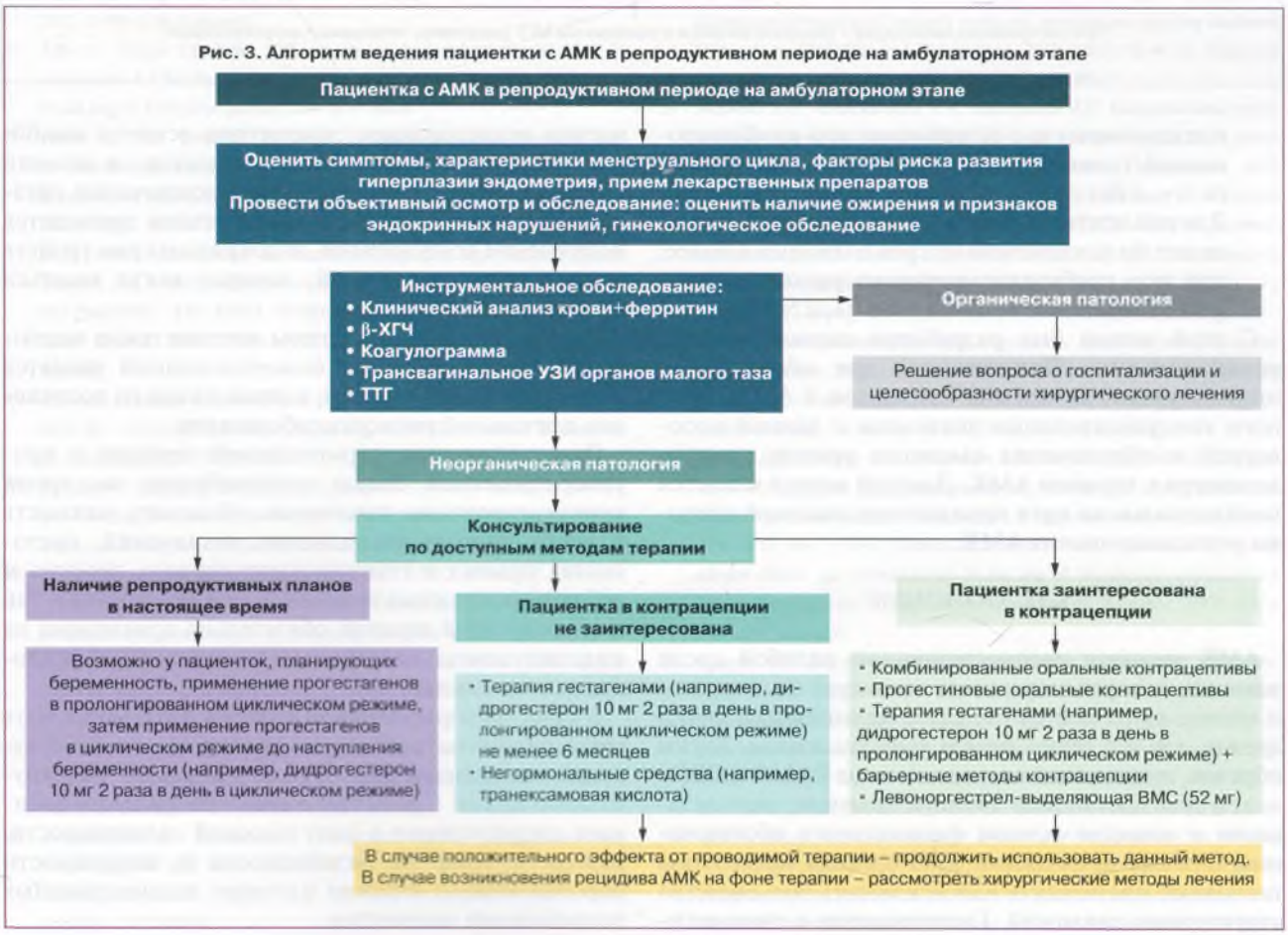
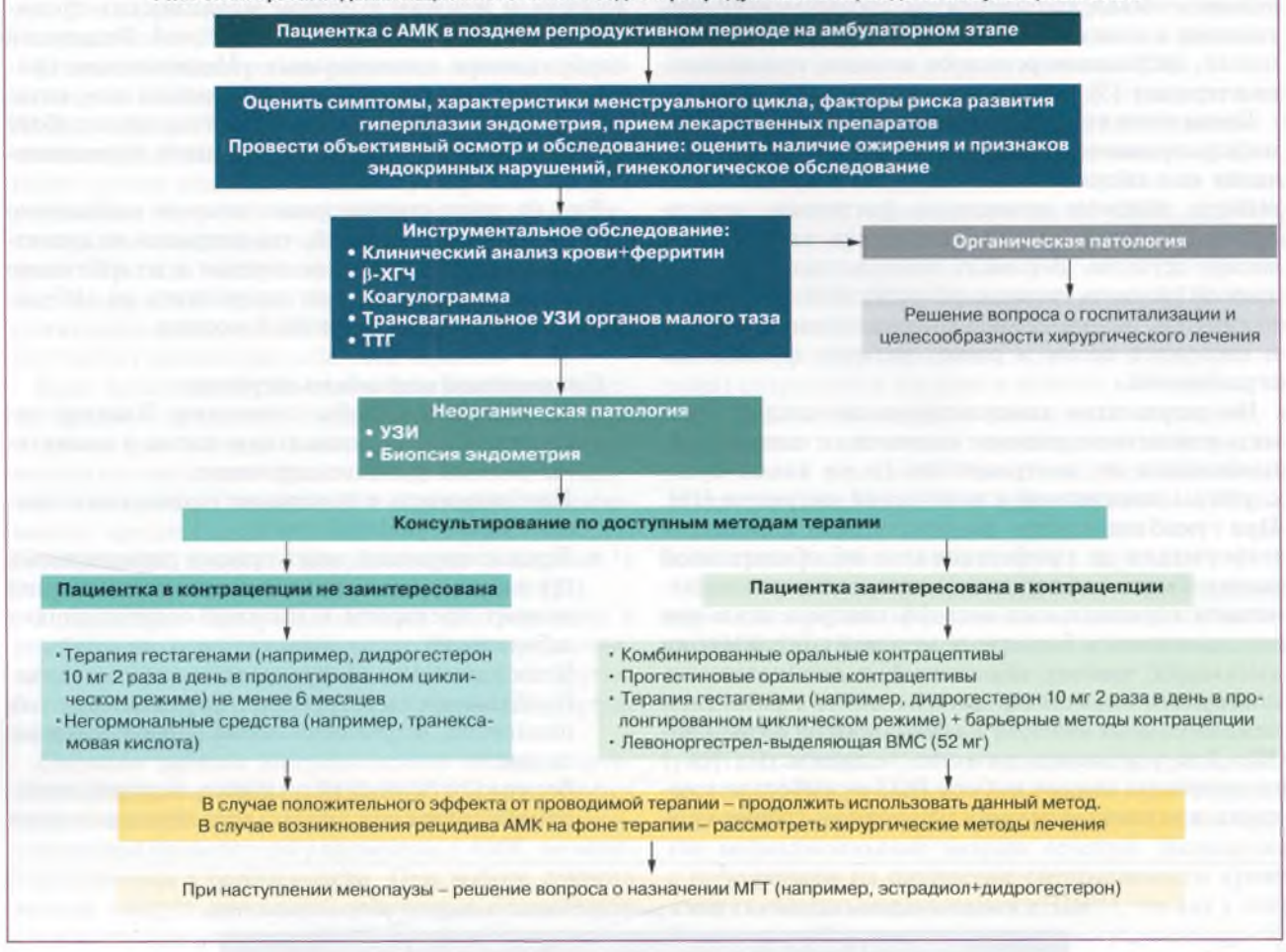


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентки с АМК в позднем репродуктивном периоде на амбулаторном этапе



в постменопаузе с использованием комбинированной гормональной менопаузальной терапии (в т.ч. и без смены гестагенного компонента).

- Длительность терапии. Терапия гестагенами может быть назначена на срок 6 месяцев и более; при этом необходимо оценивать различные профили безопасности гестагенов [1, 22, 33].

С этой целью был разработан опросник-схема визитирования (Приложение) для обеспечения индивидуального ведения пациенток с АМК, полного консультирования пациенток с данной нозологией и обеспечения высокого уровня приверженности к терапии АМК. Данный аспект является необходимым на пути преодоления высокой частоты рецидивирования АМК.

Заключение

АМК является распространенной жалобой среди женщин, которая затрагивает все возрастные группы и влияет на их состояние как с медицинской точки зрения, так и с точки зрения качества жизни. Таким образом, правильный подход в системе PALM-COEIN важен для постановки точного диагноза; использование в качестве основы физикального обследования, а также применение УЗИ органов малого таза позволяют подтвердить или исключить большинство структурных патологий. Гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия остается наиболее эффективным методом в диагностике и лечении внутриматочной патологии. При исключении органической патологии следующим этапом проводится исключение коагулопатий, эндокринных расстройств и ятрогенных нарушений, которые могут являться причинами АМК.

Необходимым компонентом лечения после исключения злокачественных новообразований является медикаментозная терапия, направленная на достижение длительной ремиссии заболевания.

При назначении гормональной терапии с противорецидивной целью целесообразно во время консультирования пациенток объяснять важность и необходимость выполнения назначений, постоянства приема в течение всего периода лечения и соблюдения режима терапии. Как в диагностике, так и последующей терапии обязательна ориентация на индивидуальные потребности пациентки и ее репродуктивные планы.

В качестве гормональной терапии АМК могут быть рекомендованы гестагенные препараты, способствующие восстановлению физиологического менструального цикла. Среди гестагенов особое место занимает дидрогестерон в силу высокой селективности, хорошего профиля безопасности и возможности персонализации терапии с учетом индивидуальных потребностей пациентки.

Литература/References

1. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinsky V.E., ed. Gynecology. National Guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1048 p. (in Russian)].
2. *Соловьева А.В., Ермоленко К.С.* Дифференцированный подход к выбору терапии у женщин с аномальными маточными кровотечениями. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 157-60. [Solovyeva A.V., Ermolenko K.S. Differentiated approach to choosing therapy for women with abnormal uterine bleeding. Obstetrics and Gynecology. 2018; (3): 157-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.157-160.
3. *Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 8(1): 82-113. [Ulumbekova G.E., Khludova I.Yu. Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding. HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2022; 8(1): 82-113. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Abnormal uterine bleeding." 2021. (in Russian)].
5. *Атарбаева М.Д., Каусова Г.К., Атарбаева В.Ш.* К вопросу организации преемственности медицинской помощи населению. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017; 1: 490-4. [Atarbaeva M.D., Kausova G.K., Atarbaeva V.Sh. Turning to the question of the organization of portability of medical care to the population. Vestnik KazNMU. 2017; 1: 490-4. (in Russian)].
6. *Yaşa C., Güngör Uğurlucan F.* Approach to abnormal uterine bleeding in adolescents. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2020; 12(Suppl. 1): 1-6. https://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.
7. *Perelló J, Rius Tarruella J, Calaf J.* Heavy menstrual bleeding and its detection in clinical practice. Med. Clin. (Barc). 2021; 157(7): 332-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.02.006.
8. *Munro M.G., Balen A.H., Cho S., Critchley H.O.D., Díaz I., Ferriani R.* et al.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. Hum. Reprod. 2022; 37(10): 2446-64. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deac180.
9. *Cheong Y., Cameron I.T., Critchley H.O.D.* Abnormal uterine bleeding. Br. Med. Bull. 201; 123(1): 103-14. https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldx027. Erratum in: Br. Med. Bull. 2019; 131(1): 119.
10. *Borzutzky C., Jaffray J.* Diagnosis and management of heavy menstrual bleeding and bleeding disorders in adolescents. JAMA Pediatr. 2020; 174(2): 186-94. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5040.
11. *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. Erratum in: Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 144(2): 237.
12. *Benetti-Pinto C.L., Rosa-E-Silva A.C.J.S., Yela D.A., Soares Júnior J.M.* Abnormal uterine bleeding. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2017; 39(7): 358-68. https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603807.
13. *Deligeoroglou E., Karountzos V.* Abnormal uterine bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 48: 51-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.016.
14. *Moon L.M., Perez-Milicua G., Dietrich J.E.* Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2017; 29(5): 328-36. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000394.
15. *Jewson M., Purohit P., Lumsden M.A.* Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 69: 62-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004.
16. *Wouk N., Helton M.* Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am. Fam. Physician. 2019; 99(7): 435-43.
17. *Haamid F., Sass A.E., Dietrich J.E.* Heavy menstrual bleeding in adolescents. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017; 30(3): 335-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2017.01.002. Erratum in: J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017; 30(6): 665.
18. *Kaunitz A.M.* Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. JAMA. 2019; 321(21): 2126-27. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.5248.
19. *Bofill Rodriguez M., Dias S., Jordan V., Lethaby A., Lensen S.F., Wise M.R.* et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2022; 5(5): CD013180. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013180.pub2.
20. *Dozortsev D., Pellicer A., Diamond M.P.* Progesterone is a physiological trigger of ovulatory gonadotropins. Fertil. Steril. 2020; 113(5): 923-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.024.
21. *Dozortsev D.I., Diamond M.P.* Luteinizing hormone-independent rise of progesterone as the physiological trigger of the ovulatory gonadotropins surge in the human. Fertil. Steril. 2020; 114(2): 191-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.016.
22. *Плавинский С.Л., Баринова А.Н., Озолиня Л.А.* Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(6): 92-9. [Plavinskiy S.L., Barinova A.N., Ozolinya L.A. Adverse outcomes of using hormonal drugs. An analysis of pharmacoepidemiological research works and spontaneous reporting databases. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019; 18(6): 92-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-6-92-99.
23. *Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н.* Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. Гинекология. 2023; 25(2): 124-32. [Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Prilepskaya V.N. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. Gynecology. 2023; 25(2): 124-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202236.
24. *Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б.* Отвечая потребностям подростков. В тренде – пролонгированная контрацепция, в фокусе – качество консультирования. Фарматека. 2014; 12(285): 22-7. [Bebneva T.N., Dikke G.B. responding to the needs of adolescents. Trend to the prolonged contraception, focus on quality of advice. Farmateka. 2014; 12(285): 22-7. (in Russian)].
25. *Купина А.Д., Петров Ю.А., Шаталов А.Е.* Возможные побочные эффекты и осложнения при применении внутриматочных контрацептивов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 10-1: 132-6. [Kupina A.D., Petrov Yu.A., Shatalov A.E. Possible adverse effects and complications in the use of intrauterine contraceptives. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2019; (10-1): 132-6. (in Russian)].
26. *Уварова Е.В.* Внутриматочная система нового поколения с левоноргестрелом для контрацепции у нерожавших женщин. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17(4): 65-70. [Uvarova E.V. A new generation intrauterine system with levonorgestrel for contraception in unborn women. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2021; 17(4): 65-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-65-70.
27. *Abul R., Selcuki N.F.T., Karadeniz O., Bahat P.Y.* A comparison of the effects of oral dydrogesterone and levonorgestrel-releasing intrauterine device on quality of life and sexual function in patients with abnormal uterine bleeding. Arch. Gynecol. Obstet. 2023 Dec 27. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-023-07315-y.

28. *Подзолкова Н.М., Татарчук Т.Ф., Дощанова А.М., Ешимбетова Г.З., Сумятина Л.В.* Нормализация менструального цикла дидрогестероном. Акушерство и гинекология. 2018; 6: 70-6. [Podzolkova N.M., Tatarchuk T.F., Doshchanova A.M., Eshimbetova G.Z, Sumyatina L.V. Menstrual cycle normalization with dydrogesterone. Obstetrics and Gynecology. 2018; (6): 70-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.70-76.

29. *Fraser I.S., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Serrani M., Jensen J.* Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2011; 16(4): 258-69. https://dx.doi.org/10.3109/13625187.2011.591456.

30. *Кумыкова З.Х.* Консультирование как ключевой фактор при выборе гормональной контрацепции. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016; 2(12): 52-5. [Kumykova Z.Kh. Consulting as a key factor in the choice of hormonal contraception. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2016; 2(12): 52-5. (in Russian)]..

31. *Чернуха Г.Е.* Консультирование-залог правильного выбора метода контрацепции. Гинекология. 2014; 16(3): 22-6. [Chernukha G.E. Counselling as the guarantee of the correct contraception method selection. Gynecology. 2014; 16(3): 22-6. (in Russian)].

32. *Raymond C., Marin M.F., Juster R.P., Leclaire S., Bourdon O., Cayer-Falardeau S., Lupien S.J.* Increased frequency of mind wandering in healthy women using oral contraceptives. Psychoneuroendocrinology. 2019; 101: 121-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.005.

33. *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric. 2005; Suppl. 1: 3-63. https://dx.doi.org/10.1080/13697130500148875.

Поступила 22.12.2023
Принята в печать 17.01.2024
Received 22.12.2023
Accepted 17.01.2024

Сведения об авторах:

Молотков Арсений Сергеевич, доцент, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, arseny.molotkov@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом гинекологии и эндокринологии, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, m.yarmolinskaya@gmail.com

Цыпурдеева Анна Алексеевна, доцент, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии и заведующая гинекологическим отделением I с операционным блоком, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, tsypurdeeva@mail.ru

Authors' information:

Arseny S. Molotkov, Associate Professor, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Associate Professor performing medical work, Departments of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, arseny.molotkov@gmail.com

Maria I. Yarmolinskaya, Professor of RAS, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya liniya, 3; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, m.yarmolinskaya@gmail.com

Anna A. Tsypurdeeva, Associate Professor, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Gynecology and Endocrinology and Head of Gynecology Department I with an operating unit, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Associate Professor performing medical work, Departments of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, tsypurdeeva@mail.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ. Опросник-схема визитирования пациенток с АМК

	Вопрос	Да	Нет	Комментарии
Визит 1	Первичное консультирование (формулирование проблемы, цели обращения, при необходимости составление плана обследования, беседа с пациенткой о возможностях терапии)			
	Что Вас беспокоит на данный момент?			
	Уточните проблему, решение которой улучшит качество Вашей жизни.			
	Что Вы думаете о своем заболевании?			
	Ваши ожидания от терапии/лечения в целом?			
	Осознаете ли Вы, что решение данного заболевания занимает время и качество проводимой терапии зависит от Вашей приверженности к терапии?			
	За 1 прием мы не сможем полностью обсудить все Ваши вопросы, приемлемо ли для Вас вести личный дневник наблюдения/вопросов по терапии?			
	Есть ли у Вас возможности повторно приехать в ЛПУ для динамического наблюдения?			
	Вам понятен план обследования/терапии?			
	Нужна ли Вам еще какая-то информация, чтобы обдумать приемлемость плана лечения?			
	Обсудить с пациенткой необходимость и целесообразность ведения дневника менструаций (менограммы)			
Визит 2	Интерпретация результатов обследования (уточнение проблемы, обсуждение результатов обследования, при необходимости составление плана дополнительного обследования, ответы на появившиеся вопросы со стороны пациентки, беседа с пациенткой о предпочтительной (по результатам обследования) терапии.			
	Что Вас беспокоит на данный момент, изменилось ли Ваше состояние?			
	Появились ли у Вас вопросы по Вашему заболеванию, проводимому обследованию, лечению, дальнейшим планам?			
	Был ли у Вас опыт применения гормональной терапии?			
	Если да – как переносили гормональную терапию?			
	Какое у Вас отношение к гормональной терапии? Какие у Вас ожидания и опасения относительно последней?			
	Осознаете ли Вы, что, как и любое другое лекарственное средство, гормональная терапия может иметь ряд нежелательных реакций? – Именно поэтому для Вас подбирается наиболее безопасное лечение			
	Есть ли у Вас дети? Планируете ли беременность? В какие сроки?			
	Насколько для Вас оптимально временно отказаться от менструации? Какая схема приема для Вас предпочтительна? Есть ли необходимость сохранить менструальный цикл?			
	Есть ли у Вас возможность регулярно посещать гинеколога, обратиться в случае появления нежелательной лекарственной реакции?			
	Обсуждение длительности терапии.			
	Получили ли вы достаточно информации о плюсах и минусах гормональной терапии? Необходима ли Вам какая-то дополнительная информация?			
	Оценить с пациенткой эффективность терапии на основании менограммы, в сравнении с показателями на 1-м визите с целью объективизации жалоб.			
Визит 3	Оценка результатов терапии через 2–3 месяца терапии (обсуждение результатов лечения, при необходимости составление плана дополнительного обследования, ответы на появившиеся вопросы со стороны пациентки, оценка нежелательных лекарственных реакций, беседа с пациенткой о предпочтительной (по результатам обследования) терапии).			
	Изменилось ли Ваше состояние на фоне проводимой терапии?			
	Появились ли у Вас вопросы по Вашему заболеванию, проводимому лечению, дальнейшим планам?			
	Как Вы оцениваете проводимую терапию?			
	Есть ли у Вас какие-то трудности при приеме терапии?			
	Изменились ли Ваши планы по реализации репродуктивной функции?			
	Понимаете ли Вы цели длительной терапии?			
	Готовы ли Вы дальше продолжать прием терапии?			
	Получили ли вы достаточно информации о плюсах и минусах гормональной терапии? Необходима ли Вам какая-то дополнительная информация?			
Визит 4	Оценка результатов терапии через 6+ месяцев терапии (обсуждение результатов лечения, при необходимости составление плана дополнительного обследования (в т.ч. для назначения МГТ), ответы на появившиеся вопросы со стороны пациентки, оценка дополнительных факторов, решение вопроса об окончании данного этапа терапии).			
	Как вы оцениваете лечение?			
	Изменилось ли Ваше качество жизни? Решена ли основная Ваша проблема, определенная на 1-м этапе?			
	Остались ли у Вас какие-то вопросы касательно проводимого лечения/окончания лечения?			
	Есть ли у Вас готовность обратиться повторно через 2–3 месяца в рамках динамического наблюдения?			
	Готовы ли вы к следующему этапу терапии (консультация репродуктолога, назначение МГТ, окончание терапии)?			

Обозначенный план консультирования основан на типовой клинической ситуации. В зависимости от пожеланий пациентки, эффективности терапии и др. может включать большее количество этапов.
При невозможности консультирования пациентки 3–4 раза в течение полугода возможно проведение дистанционной консультации.
1, 2 и 4-й визиты обязательны вне зависимости от возможностей пациентки.

Внеплановый визит*	Обращение вне лечебного плана при недостаточной эффективности терапии, развитии нежелательной лекарственной реакции (НЛР) (уточнение характера НЛР, обсуждение с пациенткой и поиск приемлемой схемы/варианта терапии для нивелирования последних, обратить внимание на положительные и отрицательные показатели терапии, обсудить с пациенткой варианты режимов и доз терапии).				
	Что Вас беспокоит на данный момент?				
	Уточните, соблюдали ли Вы прием препаратов согласно схеме назначения?				
	Изменился ли объем кровопотери/характер кровотечений за последний месяц терапии?				
	Удается ли Вам вести менограмму?				
	Есть ли положительная динамика показателей менограммы в сравнении с первым визитом?				
	Осознаете ли Вы, что решение данного заболевания занимает время и качество проводимой терапии зависит от Вашей приверженности к терапии?				
	Готовы ли Вы рассмотреть другую схему терапии? (При необходимости)				
	Готовы ли Вы продолжать терапию?				
	Нужна ли Вам еще какая-то информация, чтобы обдумать приемлемость плана лечения?				

*Не является обязательным визитом. Обращение возможно на любом этапе по потребности пациентки.

2024	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Январь																															
Февраль																															
Март																															
Апрель																															
Май																															
Июнь																															
Июль																															
Август																															
Сентябрь																															
Октябрь																															
Ноябрь																															
Декабрь																															

x – мажущие кровянистые выделения
xx – скудные кровянистые выделения
xxx – обильные кровянистые выделения

9–11 апреля
2024 года

IV

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

Научно-практическая конференция с международным участием

НАЦИОНАЛЬНЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И МОЛОДЕЖИ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:

Г.Т. Сухих
академик РАН, д.м.н., профессор

Е.В. Уварова
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

А.Ю. Павлов
д.м.н., профессор

Д.А. Морозов
д.м.н., профессор

На конференции будут рассмотрены вопросы организации оказания специализированной гинекологической, уро-андрологической медицинской помощи при невоспалительных и воспалительных заболеваниях половых органов у девочек и мальчиков. Важным аспектом программы конференции будут вопросы коррекции и реабилитации детей, подростков и молодежи с отклонениями физиологического полового развития, с нарушениями функционального состояния репродуктивной системы. Акцент научной программы будет сделан на разработанные новаторские терапевтические и хирургические технологии восстановления функции половых и смежных органов при нарушениях, травмах и пороках их развития, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях половых органов и молочных желез, на визуальную и лабораторную диагностику, особенности анестезии и реанимации в детском и подростковом возрасте.

К участию в конференции приглашаются специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям и молодежи: гинекологи, детские урологи-андрологи, урологи, генетики, эндокринологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, психотерапевты, медицинские психологи, педиатры, терапевты, онкологи, врачи по гигиене детей и подростков, врачи общей практики (семейные врачи), специалисты из России, стран СНГ, зарубежные ученые из авторитетных университетов, клиник и медицинских центров.

В рамках научно-практической конференции состоится совещание главных специалистов гинекологов детского и юношеского возраста и детских урологов-андрологов, а также конкурс молодых ученых.

Подробная информация и регистрация на сайте: www.mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

РЕКЛАМА

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2024

Е.Е. КРАЕВАЯ, Т.В. КИРСАНОВА, Р.Г. ШМАКОВ

РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕННОЙ ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И СОЧЕТАННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ

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

Актуальность: *Овариальная стимуляция и гормональная терапия в программах ВРТ сопровождаются прокоагулянтными изменениями в системе гемостаза. У пациенток с исходно имеющейся тромбофилией такие изменения могут быть более выраженными и приводить к тромбозам, а также, возможно, снижать частоту имплантации эмбриона и оказывать негативное влияние на течение беременности, приводя к самопроизвольным выкидышам, преэклампсии, задержке роста плода.*

Описание: *В отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова обратилась пациентка 40 лет с отягощенным репродуктивным анамнезом: 5 выкидышей на ранних сроках беременности, имеющая сочетанную форму тромбофилии: гетерозиготную мутацию Лейдена, антифосфолипидный синдром, JAK2-позитивную эссенциальную тромбоцитемию. В результате преконцепционной подготовки, проведенной программы ВРТ, комбинированной терапии гемостазиологических нарушений на этапе планирования и во время беременности удалось добиться рождения живого доношенного ребенка.*

Заключение: *Своевременное и полноценное обследование, назначение адекватной комплексной терапии женщинам с привычным невынашиванием беременности и тромбофилией позволяют повысить эффективность лечения методами ВРТ, улучшить репродуктивные исходы. Таким образом, проблема тромбофилии как фактора риска тромбоэмболических осложнений при проведении программ ВРТ, а также репродуктивных потерь является предметом дальнейшего изучения и дискуссии, учитывая неоднозначность данных о безопасности и эффективности современных терапевтических подходов к данной проблеме.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, тромбоцитемия, низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловая кислота.*

Вклад авторов: Краевая Е.Е., Кирсанова Т.В. – написание текста; Кирсанова Т.В., Шмаков Р.Г. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Краевая Е.Е., Кирсанова Т.В., Шмаков Р.Г. Рождение ребенка в результате проведенной программы вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с привычным невынашиванием беременности и сочетанной формой тромбофилии. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 154-158
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.224

©A group of authors, 2024

E.E. KRAEVAYA, T.V. KIRSANOVA, R.G. SHMAKOV

BIRTH OF A CHILD CONCEIVED USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN A WOMAN WITH RECURRENT MISCARRIAGE AND COMBINED FORM OF THROMBOPHILIA

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

Relevance: *Ovarian stimulation and hormone therapy in assisted reproductive technology (ART) programs are accompanied by procoagulant changes in the hemostasis system. The changes in patients with thrombophilia may be more severe and lead to thrombosis, as well as possibly reduce the frequency of embryo implantation and have a negative impact on the course of pregnancy, resulting in spontaneous miscarriages, preeclampsia, and fetal growth retardation.*

Case report: *A 40-year-old patient with a bad obstetric history was admitted to the Department of Assisted Reproductive Technologies in the Treatment of Infertility of the National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. Her history included 5 miscarriages in early pregnancy; she also experienced a combined form of thrombophilia: heterozygous factor V Leiden mutation, antiphospholipid syndrome, and JAK2-positive essential thrombocythemia. After providing preconception care, ART treatment, and combined therapy for hemostatic disorders in the pregnancy planning stage and during pregnancy, it was possible to deliver a live full-term baby.*

Conclusion: *Timely and complete examination, administration of proper complex therapy to women with recurrent miscarriage and thrombophilia may increase the effectiveness of ART treatment and improve reproductive outcomes. Thrombophilia as a risk factor for thromboembolic complications in ART treatment, as well as reproductive losses, is a subject of further study and discussion due to the ambiguous data on the safety and effectiveness of modern therapeutic approaches to this issue.*

Keywords: *assisted reproductive technology, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hereditary thrombophilia, thrombocythemia, low molecular weight heparins, acetylsalicylic acid.*

Authors' contributions: Kraevaya E.E., Kirsanova T.V. – writing the text; Kirsanova T.V., Shmakov R.G. – editing the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patient provided an informed consent for the publication of her data.

For citation: Kraevaya E.E., Kirsanova T.V., Shmakov R.G. Birth of a child conceived using assisted reproductive technology in a woman with recurrent miscarriage and combined form of thrombophilia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 154-158 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.224

На сегодняшний день проблема гемостазиологических нарушений по-прежнему остается одной из актуальных проблем репродуктивной медицины. Для репродуктолога нарушения в системе гемостаза имеют значение в двух аспектах: первый и основной – риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в процессе проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и при наступившей беременности; и второй – это возможное негативное влияние на имплантацию эмбрионов в программе ВРТ [1] и ухудшение репродуктивного исхода [1, 2].

Нужно помнить, что целью программ ВРТ является не факт наступления клинической беременности, а рождение живого здорового ребенка; поэтому именно на преконцепционном этапе, при проведении программы ВРТ и в раннем репродуктивном периоде должны быть созданы максимально благоприятные условия для нормального физиологичного течения беременности.

В среднем риск ТЭО при проведении индуцированного цикла ЭКО у здоровых женщин возрастает в 10 раз; при развитии синдрома гиперстимуляции яичников – до 40 раз [3], при наличии тромбофилии риски кратно возрастают [3, 4]. Согласно международным и отечественным классификациям, посвященным тромбопрофилактике у пациенток акушерско-гинекологического профиля, к тромбофилии высокого риска относятся наследственные формы – гомозиготные и сочетание гетерозиготных мутаций G1691A в гене *FV* и G20210A в гене *FII*, дефицит антитромбина III, протеинов C и S, и приобретенные формы – антифосфолипидный синдром (АФС) [5–7].

Что касается влияния тромбофилии на эффективность ВРТ, то известно, что наследственная форма не оказывает негативного влияния на частоту наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [8]; в то время как АФС, по данным различных исследований, может нарушать имплантацию эмбриона и являться причиной неудач ВРТ [1, 9].

В данной статье описано клиническое наблюдение срочных родов и рождения здорового доношенного ребенка после проведенной программы ВРТ у пациентки с 5 самопроизвольными выкидышами в анамнезе и сочетанной формой тромбофилии.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 40 лет, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова в 2022 г. с жалобами на привычное невынашивание беременности.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, цикл регулярный, по 5 дней, через 28 дней, без особенностей. Гинекологический анамнез не отягощен. В 2015 г. в возрасте 36 лет у пациентки наступила самопроизвольная беременность, которая прервалась на сроке 6–7 недель. Женщине по ее инициативе было проведено расширенное обследование, в результате которого были установлены нормальный кариотип, гормональный статус, отсутствие маточной патологии, отсутствие иммунологических маркеров АФС (антител к β2-гликопротеину-1 и антител к кардиолипину), незначительный тромбоцитоз (400–475×10⁹/л) и тромбофилия низкого риска (гетерозиготная мутация Лейдена GA).

Далее, в 2016 г., в 37 лет в связи с ненаступлением беременности пациентке была проведена внутриматочная инсеминация спермой мужа, в результате которой наступила беременность; были назначены гестагены и низкомолекулярный гепарин (НМГ) в

профилактической дозе; на сроке 8 недель произошел выкидыш эуплоидным (по данным цитогенетики) эмбрионом. Далее в 2018 и 2019 гг. дважды у пациентки самостоятельно наступили 2 беременности, во время которых она также с ранних сроков получала гестагены и НМГ, обе прервались на ранних сроках; при цитогенетическом исследовании не было обнаружено аномалий кариотипа эмбрионов. Пациентка повторно обратилась к гематологу, было проведено обследование на маркеры АФС – выявлено стойкое удлинение АЧТВ, что заставило повторно вернуться к диагностике АФС: трижды с интервалом более 12 недель зарегистрирован положительный волчаночный антикоагулянт (нормализованное отношение) со значением более 2,0 (норма менее 1,2); тогда же проведено исследование мутации гена *JAK2* в связи со стойкой тромбоцитемией, которое показало позитивный результат. Была произведена пункция костного мозга и выявлена активация тромбоцитарного ростка. Пациентке был выставлен диагноз: *Эссенциальная тромбоцитемия JAK2-позитивная. АФС с циркуляцией волчаночного антикоагулянта. Гетерозиготная мутация Лейдена.* Учитывая отсутствие бластного криза по данным анализа крови, гематологом было разрешено планирование беременности, в т.ч. методами ВРТ, с заблаговременным приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) 100 мг до начала программы ВРТ, НМГ в профилактической дозе с начала овариальной стимуляции с перерывом на трансвагинальную пункцию яичников и возобновлением при отсутствии риска кровотечения после пункции. В 2020 г. у пациентки самостоятельно наступила беременность, сопровождавшаяся приемом гестагена, профилактикой АСК и НМГ, которая прервалась на сроке 6 недель, цитогенетическое исследование не проводилось. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание умеренное повышение уровня креатинина, постепенно усугубляющееся за 2 года (от 90–95 до 111 мкмоль/л) при пустом мочевом осадке и отсутствии протеинурии, что послужило поводом для исключения системной красной волчанки: выполнено иммунологическое исследование: АНФ Нер 2 отрицательный (титры 1 к 160, без свечения), антитела к двуспиральной ДНК отрицательные, С3-, С4-компоненты комплемента в норме. Выполнена ультразвуковая допплерография почечных артерий, где были выявлены признаки дистальной почечной ишемии, что позволило расценить поражение почек как проявления АФС-ассоциированной нефропатии. Согласно рекомендациям EULAR, к терапии был добавлен гидроксихлорохин 200 мг [10].

Учитывая старший репродуктивный возраст, ненаступление беременности в течение 1 года, пациентке в 2020 г. была проведена программа ЭКО с криоконсервацией всех полученных эмбрионов и проведением преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии, в результате которой получили 2 эуплоидных эмбриона. На преконцепционном этапе пациентка получала витамины, АСК 100 мг и гидроксихлорохин; далее был проведен криопротокол в естественном цикле, после овуляции за 5 дней до переноса эмбриона были добавлены гестагены и НМГ в профилактической дозе. Данная терапия продолжалась всю беременность, за исключением гестагенов, которые были отменены на сроке 36 недель беременности. Беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре, однократным нарушением маточно-плацентарного кровотока 1 степени во II триместре, развитием гестационного сахарного диабета. В связи с крайне высоким риском наслоения преэклампсии с 20 недель регулярно мониторировались маркеры преэклампсии – плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt) 1, на сроке 36 недель соотношение их составило 11,8 при PlGF 285 пг/мл (норма).

Учитывая стабильную динамику лабораторных маркеров почечной патологии, беременность была пролонгирована, и в сроке 39 недель путем операции кесарева сечения родился живой доношенный мальчик 3100 г/51 см. Показаниями к оперативному родоразрешению послужили снижение репродуктивной функции у первородящей 40 лет, отягощенный акушерский (5 выкидышей) и соматический (описанный выше) анамнез. Кровопотеря составила 600 мл. Проводимая антитромботическая терапия была возобновлена после родоразрешения и продолжалась до 6 недель послеродового периода.

Обсуждение

Проведение овариальной стимуляции в программах ВРТ, назначение гормональной терапии в криопротоколах сопровождается нефизиологичным повышением уровня половых гормонов, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации прокоагулянтных белков крови; особенно выражен данный эффект при появлении в крови хорионического гонадотропина (ХГЧ) [11, 12], т.е. при введении триггера овуляции ХГЧ в индуцированном цикле, либо при наступлении беременности.

Таким образом, все пациентки, проходящие лечение бесплодия методами ВРТ, представляют собой группу риска по развитию ТЭО, и этот риск возрастает при наличии дополнительных факторов: при наследственной и/или приобретенной формах тромбофилии, отягощенном личном или семейном тромботическом анамнезе, возрасте старше 35 лет и т.д. [5]. Помимо тромботического риска, наличие АФС может приводить к снижению эффективности ВРТ за счет развития эндотелиопатии, снижения инвазивной активности трофобласта, нарушения конфигурации эмбриона [1, 13].

Также стоит отметить достаточно редко встречающийся в повседневной практике акушера-гинеколога сосудисто-тромбоцитарный фактор, гематологические заболевания вне стадии обострения, при которых допустимо проведение программ ВРТ [14–16]. Можно было бы предположить, что такая категория пациенток первоочередно обратится с соответствующими жалобами на прием к терапевту, гематологу или ревматологу, но, как демонстрирует данное клиническое наблюдение, это не всегда так. Единственной жалобой таких пациенток могут быть

репродуктивные проблемы, и тогда именно лечащий врач-репродуктолог должен своевременно обратить внимание на изменения в количестве форменных элементов крови и направить пациентку к гематологу. Как продемонстрировало данное клиническое наблюдение, длительная стойкая бессимптомная тромбоцитемия обернулась миелопролиферативным заболеванием, которое требует специфических диагностических и лечебных подходов, а также могло в корне поменять репродуктивные планы и стратегию ведения данной пациентки. Также, анализируя данный клинический случай, хочется обратить внимание на возможность сочетания различных форм тромбофилии: так, у данной пациентки присутствовали эссенциальная JAK2-позитивная тромбоцитемия, гетерозиготное носительство мутации Лейдена и АФС, который реализовался на фоне неблагоприятных репродуктивных событий и создал дополнительную тромботическую и снижающую эффективность ВРТ нагрузку. Также стоит отметить, что у данной пациентки в итоге удалось добиться живорождения на комбинированной схеме лечения: гидроксихлорохин, АСК, НМГ; в то время как беременность на терапии АСК+НМГ закончилась выкидышем. Но справедливости ради отметим, что цитогенетическое исследование в данном эпизоде не проводилось, и нельзя исключить хромосомную патологию эмбриона у женщины старшего репродуктивного возраста. Правомочность назначения гидроксихлорохина обоснована зарубежными клиническими рекомендациями [10], хотя в инструкции к препарату не рекомендовано его применение во время беременности. Также нельзя не отметить, что максимально раннее обследование по поводу стойкой тромбоцитемии и назначение АСК с самого начала наблюдения данной пациентки, возможно, привели бы к гораздо более раннему репродуктивному успеху.

Управляемыми факторами при планировании лечения бесплодия с помощью ВРТ, позволяющими снизить риск ТЭО, являются: отказ от курения, нормализация массы тела, рациональная витамино- и нутрициотерапия; при вступлении в протокол ВРТ – тщательный сбор анамнеза и формирование групп риска пациенток по ТЭО; оптимизация дозы гонадотропинов в протоколе овариальной стимуляции, профилактика риска клинически значимого синдрома гиперстимуляции яичников – замена триггера овуляции на агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, селективный перенос 1 эмбриона, криоконсервация всех эмбрионов (стратегия freeze all), перенос эмбриона в криопротоколе в естественном цикле; при необходимости терапии эстрогенами – использование трансдермальных форм.

Заключение

Наличие тромбофилии высокого риска не только неблагоприятно с точки зрения возможного развития тромбоза при назначении гормональной терапии во время овариальной стимуляции в программах ВРТ, но также способно оказывать негативное влияние на течение наступившей беременности, провоцируя самопроизвольные выкидыши, преэклампсию, задержку роста плода. Описанное клиническое наблюдение демонстрирует возможное сочетание нескольких форм тромбофилии у одной пациентки; значимость даже невысокой тромбоцитемии по данным лабораторных методов исследования; сохраненную способность к зачатию, но наличие проблемы вынашивания беременности, а также подчеркивает сложность ведения и необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода у данной категории пациенток. Своевременное и полноценное обследование, назначение адекватной комплексной терапии женщинам с привычным невынашиванием беременности и тромбофилией высокого риска позволяет улучшить репродуктивные исходы, в том числе при проведении программ ВРТ.

Таким образом, проблема тромбофилии как фактора риска ТЭО и репродуктивных потерь при проведении программ ВРТ является предметом дальнейшего изучения и дискуссии, учитывая неоднозначность данных о безопасности и эффективности современных терапевтических подходов к данной проблеме.

Литература/References

1. *Jarne-Borràs M., Miró-Mur F., Anunciación-Llunell A., Alijotas-Reig J.* Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev. 2022;21(6):1031. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103101.
2. *Candeloro M., Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G., Potere N., Tana M.* et al. Effects of obesity and thrombophilia on the risk of abortion in women undergoing in vitro fertilization. Front. Endocrinol. 2020;11:594867. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.594867.
3. *Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д. Макацария А.Д.* Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников. Практическая медицина. 2013;7(13):20-31. [Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. Thromboembolic complications related to the use of assisted reproductive treatment. Ovarian hyperstimulation syndrome. Practical Medicine. 2013;7(13):20-31. (in Russian)].
4. *Николаева М.Г., Смирнова А.А.* Насколько велик риск развития тромбоэмболии в программах ЭКО? Проблемы репродукции. 2022;28(2):86-95. [Nikolaeva M.G., Smirnova A.A. How high is the risk of thromboembolism in IVF? Russian Journal of Human Reproduction. 2022;28(2):86-95. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20222802186
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия». 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism". 2022. (in Russian)].
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil. Steril. 2015;103(3):e9-e17. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
7. ACOG. Thrombosis, Thrombophilia, and Thromboembolism. Clin. Updat. Women's Heal. Care. 2016.
8. *Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G., Guglielmi M., Rutjes A.W.S., Porreca E.* Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. Thromb. Res. 2018;167:26-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.006.
9. *Di Rosa R., Ferrero S., Cifani N., Ferri L., Proietta M., Picchianti Diamanti A., Del Porto F.* In vitro fertilization and autoimmunity: Evidence from an

observational study.Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019;234:137-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.042.

10. *Tektonidou M., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. 2019;78(10):1296-304. https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213.
11. *Акиньшина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Патогенез и профилактика тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Медицинский совет. 2014;(9):84-9. [Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O. Pathogenesis and prevention of thromboembolic complications associated with the use of assisted reproductive technologies. Medical Council. 2014;(9):84-9. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-84-89.
12. *Hugon-Rodin J., Casini A., Bénard J., Poncet A., Raverot V., Fontana P.* et al. Prothrombotic biomarkers during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2023;119(6):976-84. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.009.
13. *Краевая Е.Е., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С. Кречетова Л.В.* Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с персистенцией антифосфолипидных антител. Акушерство и гинекология. 2020;4:97-103. [Kraevaya E.E., Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Shpilyuk M.A., Beznoshchenko O.S., Krechetova L.V. Outcomes of assisted reproductive technologies in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. Obstetrics and Gynecology. 2020;(4):97-103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.97-103
14. *Wu L., Fang X., Lu F., Zhang Y., Wang Y., Kwak-Kim J.* Anticardiolipin and/or anti-β2-glycoprotein-I antibodies are associated with adverse IVF outcomes. Front. Immunol. 2022;13:986893. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.986893.
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 803n dated July 31, 2020 "On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use". (in Russian)].
16. *Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Голенков А.К., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капланов К.Д., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Сударикова А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275-315. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Afanasiev B.V., Ageeva T.A., Baikov V.V., Vinogradova O.Yu., Golenkov A.K., Gritsaev S.V., Zaritskiy A.Yu., Kaplanov K.D., Lomaia E.G., Martynkevich I.S., Morozova E.V., Pospelova T.I., Sokolova M.A., Sudarikov A.B., Turkina A.G., Shatokhin Yu.V., Savchenko V.G. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Russian journal of hematology and transfusiology. 2018;63(3):275-315. (in Russian)].

Поступила 25.09.2023
Принята в печать 16.10.2023
Received 25.09.2023
Accepted 16.10.2023

Сведения об авторах:

Краевая Елизавета Евгеньевна, к.м.н., н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, e_kraevaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-8140-0035

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., в.н.с. отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, t_kirsanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

Authors' information:

Elizaveta E. Kraevaya, Ph.D., Researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies in Treating Sterility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, e_kraevaya@oparina4.ru, 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-8140-0035

Tatiana V. Kirsanova, Ph.D., Leading Researcher at the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, t_kirsanova@oparina4.ru, 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X

Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief specialist in obstetrics of the Russian Ministry of Health, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, r_shmakov@oparina4.ru, 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002

©Коллектив авторов, 2024

Е.П. ФЕДОТОВА[1], Т.А. ШАЛОНЯ[1], О.И. СЕРГИЕНКО[2], Р.А. НАСЫРОВ[1]

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНКЛЮЗИОННОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ХОЛЕСТЕРОЗОМ И ОССИФИКАЦИЕЙ

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]Перинатальный центр ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: *Опухоли и опухолевидные образования яичников составляют до 14% опухолей женских половых органов. Частота злокачественных опухолей среди новообразований яичников у беременных не превышает 3–6%. Гормональным нарушениям в происхождении опухолевидных образований яичников придают ведущее значение, хотя не исключается влияние воспаления. Инклюзионным кистам отводится ведущее место в гистогенезе наиболее распространенных эпителиальных опухолей яичников. Опухоли яичников, независимо от их гистотипа, за исключением гормонпродуцирующих, характеризуются длительным бессимптомным течением, что является одной из причин поздней диагностики.*

Описание: *В статье приведено клиническое наблюдение пациентки, у которой во время плановой операции кесарева сечения было обнаружено образование яичника, исходящее из ткани яичника, не спаянное с окружающими тканями, которое было удалено в пределах здоровой ткани яичника. Жалобы, связанные с поражением яичников, отсутствовали. При проведении морфологического исследования в инклюзионной кисте обнаружены холестероз и оссификация. Холестероз проявляется накоплением липидов, особенно сложных эфиров холестерина и триглицеридов, в макрофагах. Он обычно наблюдается в желчном пузыре, но очень редко встречается в яичниках и недостаточно изучен. Очаговая нетератогенная оссификация в яичниках является крайне редкой патологией.*

Заключение: *Холестероз и оссификация в яичнике являются редкими патологическими процессами. Проведение иммуногистохимического исследования позволило прояснить патогенез накопления липидов и кристаллов холестерина в инклюзионной кисте.*

Ключевые слова: *холестероз, оссификация, яичник, инклюзионная киста, иммуногистохимия.*

Вклад авторов: Федотова Е.П. – концепция и дизайн исследования, проведение морфологического исследования, работа с литературными источниками, научное редактирование текста; Шалоня Т.А., Сергиенко О.И. – получение данных для анализа, их анализ и интерпретация, работа с литературными источниками, написание текста статьи; Насыров Р.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Федотова Е.П., Шалоня Т.А., Сергиенко О.И., Насыров Р.А. Редкий случай инклюзионной кисты яичника в сочетании с холестерозом и оссификацией. Акушерство и гинекология. 2024; 1: 159-164
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.166

©A group of authors, 2024

E.P. FEDOTOVA[1], T.A. SHALONYA[1], O.I. SERGIENKO[2], R.A. NASYROV[1]

A RARE CASE OF OVARIAN INCLUSION CYST COMBINED WITH CHOLESTEROSIS AND OSSIFICATION

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]Perinatal Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Relevance: *Tumors and tumor-like masses of the ovaries account for up to 14% of tumors of the female genital organs. The incidence of malignant ovarian neoplasms in pregnant women does not exceed 3–6%. The leading cause of ovarian tumor-like masses is considered to be hormonal disorders, although the influence of inflammation is not excluded. The most common epithelial tumors of the ovaries are believed to arise from inclusion cysts. Ovarian tumors, regardless of their histotype, except for hormone-producing ones, are characterized by a long-term asymptomatic course and this is one of the reasons for late diagnosis.*

Case report: *The article presents a clinical observation of a patient who had an ovarian mass that was found during a planned cesarean section. The mass which originated from the ovarian tissue was not soldered to the surrounding tissues and it was completely excised. The patient did not have any complaints related to ovarian lesions. The morphological examination revealed cholesterosis and ossification in the inclusion cyst. Cholesterosis is manifested by the accumulation of lipids, especially cholesterol esters and triglycerides, in macrophages. It is usually observed in the gallbladder, but it is very rare in the ovaries and remains understudied. Focal non-teratogenic ossification in the ovaries is an extremely rare pathology.*

Conclusion: *Cholesterosis and ossification in the ovary are rare pathological processes. The immunohistochemical study made it possible to clarify the pathogenesis of the accumulation of lipids and cholesterol crystals in the inclusion cyst.*

Keywords: *cholesterosis, ossification, ovary, inclusion cyst, immunohistochemistry.*

Authors' contributions: Fedotova E.P. – developing the concept and design of the study, performing morphological examination, working with literary sources, scientific editing of the text; Shalonya T.A., Sergienko O.I. – obtaining the data for analysis, their analysis and interpretation, working with literary sources, writing the text of the article; Nasyrov R.A. – developing the concept and design of the study, editing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Fedotova E.P., Shalonya T.A., Sergienko O.I., Nasyrov R.A. A rare case of ovarian inclusion cyst combined with cholesterosis and ossification. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 159-164 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.166

Опухоли и опухолевидные образования яичников составляют до 14% опухолей женских половых органов; на долю доброкачественных опухолей яичников приходится 75–87% всех истинных опухолей яичников, среди которых опухолевидные ретенционные образования составляют 70,9% наблюдений [1, 2].

Сочетание функциональных кист и беременности встречается в 14–38% всех образований. Во время беременности обычно находят лютеомы, дермоидные и муцинозные опухоли. Отмечается, что простые кисты (без эпителиальной выстилки) во время беременности встречаются у 1–3% наблюдаемых женщин [2].

Частота злокачественных опухолей среди новообразований яичников у беременных не превышает 3–6% [3]; но поскольку они являются одними из самых неблагоприятных по течению и прогнозу для жизни и здоровья, гистологическое исследование оперативно удаленных кистозных новообразований является определяющим для выработки тактики ведения пациентки.

Факторы риска развития ретенционных образований во время беременности: возраст от 20 до 35 лет, курение (повышение частоты выявления функциональных кист в 2 раза по сравнению с некурящими), лечение бесплодия в анамнезе, воспалительные процессы малого таза, эндометриоз, булимия [2]. Гормональным нарушениям в происхождении опухолевидных образований яичников придают ведущее значение, хотя не исключается влияние воспаления.

Инклюзионным кистам отводится ведущее место в гистогенезе наиболее распространенных эпителиальных опухолей яичников. Инклюзионные кисты диаметром свыше 1 см уже относятся к разряду опухолевых кистозных образований, обозначаемых в зависимости от структурных особенностей выстилающего эпителия как серозная, эндометриоидная или муцинозная цистаденома [1, 2, 4–7].

Опухоли яичников независимо от их гистотипа, за исключением гормонпродуцирующих, характеризуются длительным бессимптомным течением, что является одной из причин поздней диагностики [8]. Стандартным рутинным методом, позволяющим выявить новообразования придатков матки у беременной, является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводится всем пациенткам во время выполнения скринингов в декретированные сроки. При выявлении новообразования оцениваются его размеры, консистенция (кистозная, солидная или кистозно-солидная), особенности строения (наличие перегородок, дополнительных включений, разрастаний, характер содержимого), наличие свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу [9]. По показаниям УЗИ дополняется магнитно-резонансной томографией, определением уровня опухолевых маркеров: β-ХГ (бета-хорионический гонадотропин), АФП (α-фетопротеин), CA 15-3 (cancer antigen 15-3 – углеводный антиген 15-3), SCC (squamous cell carcinoma antigen – антиген плоскоклеточной карциномы) и CA-125 (cancer antigen 125 – углеводный антиген 125) [10]. Тактика ведения пациентки определяется совместно с онкологом.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 41 год, повторно беременная, первородящая, поступила в Перинатальный центр на 39-й неделе беременности. При поступлении определялось наличие смешанного ягодичного предлежания плода. Также у женщины имелся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (несостоявшийся выкидыш раннего срока беременности, аномалия развития полового аппарата – двурогая

матка, хронический эндометрит, уреаплазмоз) и отягощенный соматический анамнез (аномалия развития толстого кишечника – левостороннее расположение слепой кишки, отсутствие поперечного и нисходящего отделов ободочной кишки). На скрининговых УЗИ, проводимых во время беременности, дополнительные образования яичников не определялись. Жалобы, связанные с поражением яичников, отсутствовали. Принимая во внимание наличие смешанного ягодичного предлежания плода у первородящей старшего возраста с аномалией развития полового аппарата, показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Риск венозных тромбоэмболических осложнений средний (2 балла); показано применение низкомолекулярных гепаринов в послеродовом периоде 10 дней. При оперативном родоразрешении была извлечена живая доношенная девочка массой тела 3000 г, длиной 50 см, оценка по Апгар на 1-й минуте – 8 баллов, на 5-й минуте – 9 баллов, без видимых пороков развития. Во время операции кесарева сечения при осмотре придатков в области нижнего полюса правого яичника было обнаружено плотное овальное образование, исходящее из ткани яичника, не спаянное с окружающими тканями, которое было удалено в пределах здоровой ткани яичника. Новообразование яичника, не делая разрезы, целиком поместили в контейнер, содержащий 10% забуференный формалин, и направили в патоморфологическую лабораторию. Левые придатки матки и правая маточная труба не изменены. Произведена ревизия брюшной полости на участках, доступных визуальному осмотру, видимой патологии не обнаружено. Макроскопически образование белесовато-розового цвета, овоидной формы, размерами 1,5×1,1 см с серо-красным участком, плотной консистенции, бугристого вида, размерами 0,7×0,5 см (рис. 1). На разрезе определялась полость, заполненная коричневыми однородными массами; бугристое образование белесоватого цвета, слоистого вида. При микроскопическом исследовании в срезе определялись множественные мелкие инклюзионные кисты с оптически пустым содержимым, выстланные однослойным кубическим эпителием. Стенка самой большой инклюзионной кисты также была выстлана однослойным кубическим эпителием, в ее просвете отмечались множественные, диффузно расположенные, крупные клетки с пенистой и зернистой цитоплазмой, кристаллы холестерина и оксифильные гомогенные массы (рис. 2). С одной стороны, стенка кисты значительно утолщена за счет группы клеток с мелко вакуолизированной и зернистой цитоплазмой, подобных лютеиноцитам (рис. 3), и разрастания соединительной ткани с очагами кальциноза и участком костной ткани (рис. 4). Под базальной мембраной кисты выявлялись единичные макрофаги, содержащие бурые гранулы в цитоплазме. После гистологического исследования было предположение, что киста содержит два компонента. Первый – инклюзионная киста, заполненная гомогенной массой с множественными крупными клетками с пенистой цитоплазмой и кристаллами холестерина. Второй – участок желтого тела с дистрофическими изменениями в виде склероза, кальциноза и оссификации.

Рис. 1. Фиксированный макропрепарат. Бугристый участок стенки кисты яичника. Вид с наружной поверхности кисты

Рис. 2. Инклюзионная киста, заполненная атероматозными массами. Очаговый кальциноз стенки кисты (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. ×40

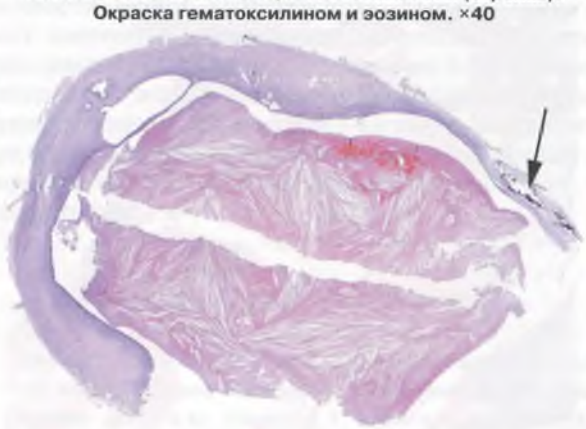
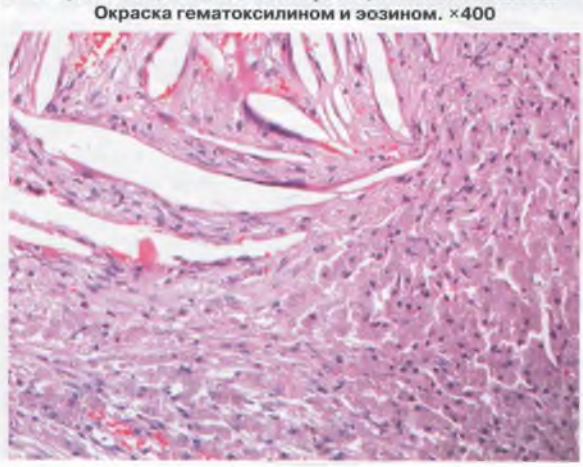


Рис. 3. Группы клеток с мелковакуолизированной и зернистой цитоплазмой на границе с полостью кисты. Окраска гематоксилином и эозином. ×400



Для понимания и уточнения морфогенеза кисты яичника было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к CD68 (маркер макрофагов) (производство Diagnostic BioSystems, США), рецепторам прогестерона (производство Diagnostic BioSystems, США) и эстрогена (производство Diagnostic BioSystems, США). Первоначально при морфологическом исследовании предполагались кистозная трансформация желтого тела и аккумуляция липидных масс и кристаллов холестерина, так как были обнаружены группы крупных пенистых клеток. При этом в кисте группа клеток, напоминающих лютеиноциты, при проведении ИГХ-исследования экспрессировала CD68 (рис. 5), тогда как экспрессия к рецепторам эстрогена и прогестерона в этих клетках отсутствовала. Таким образом, данная группа клеток оказалась очагом холестероза. Экспрессия CD68 определялась в пенистых клетках содержимого кисты и в клетках под базальной мембраной эпителия стенки инклюзионной кисты, единичных клетках стромы яичника.

При ИГХ-исследовании экспрессия рецепторов эстрогена в виде мелких зерен выявлялась в цитоплазме макрофагов, расположенных в содержимом кисты и под базальной мембраной, и единичных клетках выстилки кисты. Положительная реакция к маркеру прогестерона отмечалась в цитоплазме макрофагов, расположенных в содержимом кисты и под базальной мембраной, и в эпителиальных клетках выстилки кист.

Рис. 4. Участки костной ткани с красным костным мозгом. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

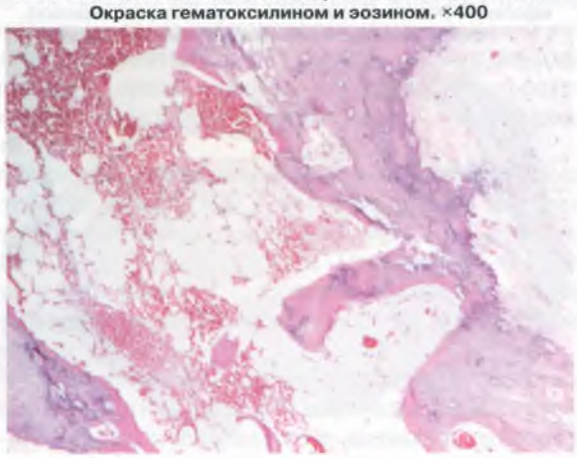
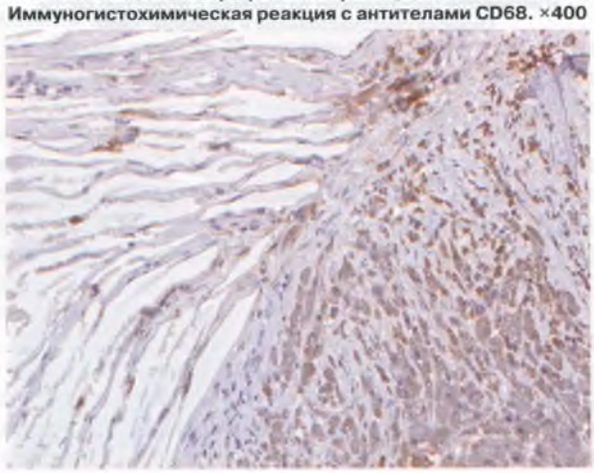


Рис. 5. Скопление макрофагов на границе с полостью кисты. Иммуногистохимическая реакция с антителами CD68. ×400



После проведенного патоморфологического исследования пациентке был выставлен диагноз: Инклюзионная киста правого яичника с холестерозом и оссификацией.

Обсуждение

Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественных новообразований (опухолей) яичников представляют собой важную клиническую задачу с позиций профилактики возможных осложнений, требующих оказания экстренной стационарной квалифицированной медицинской помощи: перекрут придатков матки, апоплексия яичников, нагноение; а также оценки риска злокачественного процесса, диктующего необходимость правильной маршрутизации пациентки. У беременных частота выявления опухолей придатков матки может достигать 3,2%, а частота злокачественных форм – 6,8% от всех опухолей у беременных [11]. Функциональные или гормонально чувствительные кисты обычно имеют размер 1–3 см и рассасываются к 16 неделям беременности [12]. Консервативное лечение допускается, если у пациентов нет симптомов. Согласно исследованию, максимальная распространенность простых кист ⩾3 см составила 5,3% на 8–10-й неделе беременности, которые спонтанно регрессировали через 10 недель, с распространенностью 1,5% на 14-й неделе [13]. Ведение пациенток с объемными образованиями придатков матки, выявленными в I триместре, определяется клинико-анамнестическими и эхографическими данными. Наиболее часто эти яичниковые образования кистозного строения в I триместре представлены кистой желтого тела, которая регрессирует самостоятельно [14]. Опухоли яичников, персистирующие на протяжении беременности, чаще всего являются функциональными кистами с очень низкой частотой озлокачествления [15]. Окончательно судить о характере процесса (доброкачественный/злокачественный) и прогнозе заболевания возможно только после получения результата развернутого морфологического исследования удаленного макропрепарата. Лечебная тактика при доброкачественной опухоли яичника, диагностированной во время беременности, определяется ее сроком и наличием/отсутствием клинических симптомов. Частота осложнений (перекрут придатков матки; разрыв, нарушение питания, нагноение опухоли) во время беременности не превышает 2%. Однако необходимо учитывать, что опухоль яичников может служить причиной механического препятствия в родах [16, 17].

В представленном материале обсуждаются редко встречающиеся патологические изменения ткани яичника – холестероз с накоплением липидов и

кристаллов холестерина в инклюзионной кисте, кальциноз и оссификация.

Холестероз проявляется накоплением липидов, особенно сложных эфиров холестерина и триглицеридов, в макрофагах. Он обычно наблюдается в желчном пузыре, но очень редко встречается в яичниках и недостаточно изучен [18].

Предполагается, что при холестерозе скопление гистиоцитов, нагруженных липидами, происходит из-за повышенного синтеза липидов слизистой оболочкой или неспособности макрофагов метаболизировать или выделять холестерин, при перенасыщении сыворотки крови холестерином.

Реактивные гистиоцитарные пролиферации возникают как при нормолипидемических, так и при гиперлипидемических состояниях. Висцеральные скопления пенистых макрофагов, не связанные с воспалением и/или кровоизлиянием, встречаются крайне редко и почти исключительно в желудочно-кишечном тракте, особенно в желудке [19]. Ксантогранулематозное воспаление при холестерозе представляет собой особую форму хронического воспаления, разрушающего нормальные ткани пораженных органов. Чаще всего оно поражает почки, но также сообщается о локализации в желчном пузыре, желудке, аноректальной области, костях, мочевом пузыре, яичках, придатках яичка, влагалище и эндометрии. В ксантогранулеме выявляется плотная инфильтрация тканей гистиоцитами, нагруженными липидами, с примесью воспалительного инфильтрата [20]. В нашем случае воспалительный инфильтрат отсутствовал, что можно объяснить завершением воспалительного процесса.

Зрелые лютеиноциты характеризуются увеличением в объеме цитоплазмы и светлым округло-овальным ядром с крупным ацидофильным ядрышком. Цитоплазма этих клеток эозинофильная, светлая, иногда пенистая или с множественными мелкокапельными суданофильными включениями. Регрессирующие лютеиноциты отличаются кариопикнотичными изменениями и крупновакуольной жировой дистрофией цитоплазмы [4]. Поэтому клетки с пенистой цитоплазмой в составе кисты в первую очередь воспринимаются как лютеиноциты. Однако после проведения ИГХ-исследования неожиданной находкой было обнаружение экспрессии CD68 в цитоплазме клеток, что характерно для макрофагов при отсутствии экспрессии в этих клетках рецепторов прогестерона. Это позволило прояснить патогенез накопления липидов и кристаллов холестерина в инклюзионной кисте.

Глыбки кальция и губчатая кость ткани могли стать следствием разрушения ткани яичника гистиоцитами и последующей репаративной регенерации с окостенением. Очаговая нетератогенная оссификация в яичниках является крайне редкой патологией. В доступной русскоязычной литературе мы не нашли описания данной патологии. При изучении англоязычной литературы найдена статья, где описано 34 случая оссификации в яичниках при различной патологии за многие годы [21]. При этом мы не нашли ни одного описания сочетания холестероза и оссификации в яичнике.

В нашем наблюдении у пациентки образование правого яичника было случайной находкой при оперативном вмешательстве. Это может быть связано с затруднением визуализации яичников, особенно на больших сроках гестации, существенными морфологическими изменениями тканей во время беременности, скудной клинической симптоматикой [22], а также со сравнительно небольшими размерами обнаруженной кисты. После удаления образования в пределах неизмененной ткани яичника дальнейшее клиническое наблюдение женщины не требуется.

Заключение

Представленный случай характеризуется казуистическим сочетанием редких патологических процессов в яичнике. Визуальный осмотр придатков во время операции кесарева сечения является стандартной процедурой для своевременного выявления патологии яичников и маточных труб. Данное наблюдение представляет клинический и научный интерес в связи с редкостью во врачебной практике, а применение ИГХ-исследования явилось информативным методом для детализации патоморфоза кисты яичника.

Изменение гормонального фона во время беременности может индуцировать формирование и рост кистозных образований яичников. Это требует диагностического исследования биопсийного материала с использованием ИГХ-методов, позволяющих понять природу кист яичника, расширить представления о патогенезе данных изменений и определить дальнейшую тактику наблюдения за пациенткой.

Литература/References

1. *Адамян Л.В., Попов А.А., Козаченко А.В.* Беременность и доброкачественные опухоли яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015;4:58-62. [Adamyan L.V., Popov A.A., Kozachenko A.V. Pregnancy and benign ovarian tumors. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2015;4:58-62. (in Russian)].
2. *Соломатина А.А., Кавтеладзе Е.В.* Опухоли и опухолевидные образования яичников при беременности. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017;1:89-97. [Solomatina A.A., Kavteladze E.V. Tumors and ovarian masses at pregnancy. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2017;1:89-97. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00023.
3. *Бахидзе Е.В.* Опухоли яичника у беременных. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;LX(3):190-6. [Bakhidze E.V. Ovarian tumors in pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2011;LX(3):190-6. (in Russian)].
4. *Хмельницкий О.К.* Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний (руководство). СПб.: СОТИС; 1994. 480 с. [Khmelnitsky O.K. Pathological diagnosis of gynecological diseases (Guide). SPb.: SOTIS; 1994. 480 p. (in Russian)].
5. *Асатурова А.В.* Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли. 2019;9(3s1):9-14. [Asaturova A.V. Sources of origin of high-grade serous ovarian carcinomas. Malignant tumors. 2019;9(3s1):9-14. (in Russian)] https://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-9-14.

6. *Смолякова Р.М., Гуляева Ю.В.* Молекулярно-генетический профиль рака яичников: диагностическая и клиническая значимость. Экологический вестник. 2011;3:51-6. [Smolyakova R.M., Gulyaeva Yu.V. Molecular genetic profile of ovarian cancer: diagnostic and clinical significance. Ecological Bulletin. 2011;3:51-6. (in Russian)].
7. *Пешиков О.В.* Влияние особенностей строения яичников на развитие акушерско-гинекологической патологии (обзор). Уральский медицинский журнал. 2019;5(173):99-106. [Peshikov O.V. Influence of ovarian structural features on the development of obstetric and gynecological pathology (review). Ural Medical Journal. 2019;5(173):99-106. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25694/URMJ.2019.05.18.
8. *Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н.* Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(4):72-7. [Gasymova D.M., Rukhliada N.N. Clinical and anamnestic characteristics of patients with complications of benign tumors and tumor-like masses of the ovary. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017;17(4):72-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717472-77.
9. *Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Люстик А.В., Ульянова А.В., Вашакмадзе С.Л.* Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников. Практическая онкология. 2009;10(2):71-5. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Lustik A.V., Ulyanova A.V., Vashakmadze S.L. Early diagnosis of endometrial and ovarian cancer. Practical Oncology. 2009;10(2):71-5. (in Russian)].
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 04.12.2018 N 15-4/10/2-7838 «Диагностика и лечение доброкачественных образований яичников с позиции профилактики рака». [Ministry of Health of the Russian Federation. Letter dated December 4, 2018 N 15-4/10/2-7838 «Diagnostics and treatment of benign ovarian tumors from the perspective of cancer prevention» (in Russian)].
11. *Graham I.* ACOG releases guidelines on management of adnexal masses. Am. Fam. Physician. 2008;77(9): 1320-3.
12. *de Haan J., Verheecke M., Amant F.* Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. Facts Views Vis Obgyn. 2015; 7(1): 25-31.
13. *Glanc P., Brofman N., Salem S., Kornecki A., Abrams J., Farine D.* The prevalence of incidental simple ovarian cysts >or= 3 cm detected by transvaginal sonography in early pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2007;29(6):502-6. https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32460-4.
14. *Bunyavejchevin S., Phupong V.* Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;2013(1): CD005459. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005459.pub3.
15. *Pearl J.P., Price R.R., Tonkin A.E., Richardson W.S., Stefanidis D.* Guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. SAGES, May 2017. https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnosis-treatment-and-use-of-laparoscopy-for-surgical-problems-during-pregnancy/
16. *Ribic-Pucelj M., Kobal B., Peternelj-Marinsek S.* Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy: indications, surgical approach and pregnancy outcome. J. Reprod. Med. 2007;52(4):273-9.
17. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1080 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1080 p. (in Russian)].
18. *Vidhale S.A., Chavarkar S.P., Sudhamani S., Rao R.* Cholesterolosis of ovary associated with benign serous cystadenoma. Indian J. Pathol. Microbiol. 2022;65(2):496-8. https://dx.doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_373_20.
19. *Chetty R., Reddy I., Batitang S.* Xanthelasma or xanthoma of the fallopian tube. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003;127(11):e417-9. https://dx.doi.org/10.5858/2003-127-e417-XOXOTF.
20. *Zhang X.S., Dong H.Y., Zhang L.L., Desouki M.M., Zhao C.* Xanthogranulomatous inflammation of the female genital tract: report of three cases. J. Cancer. 2012;3:100-6. https://dx.doi.org/10.7150/jca.3929.
21. *Yu E.H., Song Y.J., Lee H.Z., Lee N.K., Choi K.U., Suh D.S.* et al. Non-teratomatous ossification of the ovary, a rare entity: case report and review of the literature. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2020;13(9):2356-62.
22. *Мартынов С.А., Липатенкова Ю.И., Адамян Л.В., Данилов А.Ю., Клименченко Н.И.* Эффективность ультразвуковых методов исследования в дифференциальной диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных. Акушерство и гинекология. 2014;8:33-9. [Martynov S.A., Lipatenkova Yu.I., Adamyan L.V., Danilov A.Yu., Klimenchenko N.I. Efficiency of ultrasound studies in the differential diagnosis of ovarian tumors and tumoroids in pregnant women. Obstetrics and Gynecology. 2014;(8):33-9. (in Russian)].

Поступила 30.06.2023
Принята в печать 28.12.2023
Received 30.06.2023
Accepted 28.12.2023

Сведения об авторах:
Федотова Елена Павловна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф. Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, +7(812)542-53-60, kris6060@mail.ru, 194110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, https://orcid.org/0000-0002-2975-1014
Шалоня Татьяна Александровна, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф. Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, +7(911)118-69-80, tanyaiudina@mail.ru, 194110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, https://orcid.org/0000-0001-5544-2971
Сергиенко Ольга Игоревна, заведующая акушерским отделением патологии беременности, Перинатальный центр Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, +7 (812)416-52-05, lelya.sergienko.80@mail.ru, 194110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, https://orcid.org/0000-0003-3785-4598
Насыров Руслан Абдуллаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф. Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, +7(812)542-53-60, rrmd99@mail.ru, 194110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, https://orcid.org/0000-0001-8120-2816
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Шалоня, tanyaiudina@mail.ru

Authors' information:
Elena P. Fedotova, PhD, Associate Professor at the Prof. D.D. Lokhov Department of Pathological Anatomy with course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)542-53-60, kris6060@mail.ru, 194110, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, https://orcid.org/0000-0002-2975-1014
Tatyana A. Shalonya, PhD, Assistant at the Prof. D.D. Lokhov Department of Pathological Anatomy with course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(911)1186980, tanyaiudina@mail.ru, 194110, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, https://orcid.org/0000-0001-5544-2971
Olga I. Sergienko , Head of the Department of Pathology of Pregnancy, Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)416-52-05, lelya.sergienko.80@mail.ru, 194110, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, https://orcid.org/0000-0003-3785-4598
Ruslan A. Nasyrov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Prof. D.D. Lokhov Department of Pathological Anatomy with course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(812)542-53-60, rrmd99@mail.ru, 194110, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, https://orcid.org/0000-0001-8120-2816
Corresponding author: Tatyana A. Shalonya, tanyaiudina@mail.ru

АДАМЯН ЛЕЙЛА ВАГОЕВНА
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адамян Лейла Вагоевна работает в отрасли здравоохранения более 50 лет и является одним из ведущих акушеров-гинекологов страны. Она инициировала развитие в России направления минимально инвазивной хирургии в гинекологии, стояла у истоков организации и внедрения высокотехнологичной медицинской помощи в акушерстве и гинекологии, разработала большинство современных оперативных методов коррекции патологии тазовых органов. Проведенные Л.В. Адамян фундаментальные научные исследования внесли значительный вклад в мировую медицинскую науку и легли в основу принципиально новых эффективных подходов к диагностике и лечению гинекологических заболеваний.

Под руководством Л.В. Адамян выполнены 72 кандидатские и 28 докторских диссертаций; ею создана научная и клиническая школа акушеров-гинекологов, неоднократно удостоенная Гранта Президента Российской Федерации как ведущая научная школа РФ. Ученики Л.В. Адамян возглавляют кафедры медицинских вузов, лечебные учреждения и клинические подразделения больниц и медицинских центров как в России, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Сфера научных и практических интересов Л.В. Адамян охватывает все аспекты репродуктивного здоровья – от эмбриогенеза до постменопаузы. Проведенные ею фундаментальные научные исследования различных аспектов развития патологических процессов в репродуктивных органах человека представляют значительный вклад в медицинскую науку.

Результаты научной деятельности Л.В. Адамян представлены в более 2500 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе в 30 монографиях, руководствах, атласах. Л.В. Адамян имеет 48 авторских свидетельств на изобретения в области гинекологии, удостоена Премии Правительства РФ в области науки и техники за внедрение эндоскопической техники в гинекологию.

Благодаря ее интенсивной учебно-педагогической деятельности высокие медицинские технологии получили широкое распространение в регионах России.

Под руководством Л.В. Адамян на базе отделения оперативной гинекологии Центра и на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета медицины обучаются студенты, ординаторы, врачи на рабочих местах, проходят учебные курсы повышения квалификации гинекологи из всех регионов России, проводятся выездные циклы, сеансы телемедицины.

Л.В. Адамян является главным внештатным специалистом по гинекологии Минздрава России.

Также она является президентом Общества репродуктивной медицины и хирургии, Российской ассоциации эндометриоза, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов. Под ее руководством этими организациями проведено на базе Центра 36 Международных конгрессов по различным аспектам высокотехнологичной медицинской помощи в гинекологии и 18 международных конгрессов по репродуктивной медицине, на которых присутствовали более 25 000 участников и 500 международных экспертов.

Академик Л.В. Адамян на самом высоком уровне представляет достижения отечественной медицинской науки и практики в области репродуктивной медицины за рубежом. Она заслуженно пользуется высоким международным авторитетом, являясь членом президиумов Международного и Европейского обществ по гинекологической эндоскопии, Американской Ассоциации гинекологов-лапароскопистов, Международной Академии репродуктивной медицины, Международного общества тазовых хирургов. В 2017 г. избрана Почетным членом AAGL и Почетным членом ACOG.

В качестве главного редактора журнала «Проблемы репродукции», члена редакционной коллегии журналов «Акушерство и гинекология», «Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», «Системный анализ и управление в биомедицинских системах», редакционного совета международных журналов «Gynaecological Endoscopy», «Journal of Minimally Invasive Gynecology», «International Journal of Fertility & Women's Medicine» Л.В. Адамян активно способствует распространению новейших знаний в области акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины.

Поздравляем Лейлу Вагоевну с Юбилеем и желаем ей крепкого здоровья, творческих успехов и благополучия!

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Российское общество акушеров-гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ЗУБКОВ ВИКТОР ВАСИЛЬЕВИЧ
доктор медицинских наук, профессор

Зубков Виктор Васильевич – директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, работает в области здравоохранения 31 год. Им внесен большой вклад в сферу охраны здоровья матери и ребенка в нашей стране. Под его руководством разработаны методы диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных и методы выхаживания недоношенных детей.

В.В. Зубковым проделана большая работа по внедрению рациональной антимикробной терапии не только в рамках Центра, но и всей неонатологии страны, что способствовало снижению как перинатальной смертности, так и формирования резистентности микроорганизмов в родовспомогательных учреждениях страны. Возглавляемая им неонатальная служба за последние 9 лет добилась снижения показателей ранней неонатальной смертности в несколько раз.

В.В. Зубковым разработаны научные основы и практические протоколы, клинические рекомендации, учебные и практические пособия по многим нозологическим формам у новорожденных детей. Много научных работ посвящено системе проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, рациональной антимикробной терапии и инфекционному контролю в неонатальных стационарах.

В настоящее время основными направлениями его деятельности продолжают быть изучение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, рациональная антимикробная терапия в неонатологии, разработка клинических рекомендаций по основным нозологическим формам, совершенствование трехуровневой системы лечебных учреждений, клинический аудит, изучение состояния здоровья детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, трансплантированными органами, перенесших COVID-19. Виктор Васильевич ведет большую работу по внедрению контроля качества медицинской помощи новорожденным, беременным и роженицам.

В.В. Зубков активно консультирует пациентов, принимает участие в перинатальном консилиуме по отбору пациентов с врожденными пороками развития плода у беременных со всей страны.

В.В. Зубков – известный ученый, имеет более 300 публикаций, под его руководством защищено 3 кандидатские и 1 докторская диссертации.

Большая педагогическая и образовательная работа проводится им, как заведующим кафедрой неонатологии, с ординаторами, аспирантами, врачами.

Как член оргкомитета В.В. Зубков принимает участие в организации и проведении международных образовательных научно-практических форумов, таких как «Мать и дитя», АРАН и другие.

В рамках проекта Министерства здравоохранения России «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» постоянно выезжает в субъекты Российской Федерации в качестве эксперта по оценке оказания помощи по профилю «неонатология» или руководителя дисциплинарной группы.

В.В. Зубков проходил обучение на семинаре Европейского бюро ВОЗ и является экспертом бюро ВОЗ по неонатологии. Неоднократно принимал участие в качестве тренера и эксперта ВОЗ в совещаниях и консультациях в различных странах.

С 2013 г. – профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Является членом Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», экспертом Росздравнадзора, экспертом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России.

В.В. Зубков – член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, член правления Российского общества неонатологов, член Российского общества анестезиологов-реаниматологов. Является также членом редакционного совета и редколлегии журналов «Неонатология», «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского», «Акушерство и гинекология».

Указом Президента РФ от 14.06.2023 г. № 441 В.В. Зубкову присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Сердечно поздравляем Зубкова Виктора Васильевича с юбилеем, желаем крепкого здоровья и дальнейших успехов на благо будущего поколения России!

Коллектив ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Российское общество акушеров-гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ В ОБЛАСТИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРЕПАРАТАМИ ПРОГЕСТЕРОНА В РАМКАХ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ»

25 апреля 2023 г., Москва

Состав Совета экспертов: Корнеева И.Е., Камилова Д.П., Тапильская Н.И., Маясина Е.Н., Фаткуллина Л.С., Чибисова А.Н., Гараева Г.В., Лазарева Л.М.

Для цитирования: Корнеева И.Е., Камилова Д.П., Тапильская Н.И., Маясина Е.Н., Фаткуллина Л.С., Чибисова А.Н., Гараева Г.В., Лазарева Л.М. Резолюция Совета экспертов в области акушерства и гинекологии «Новые возможности поддержки лютеиновой фазы препаратами прогестерона в рамках импортозамещения». Акушерство и гинекология. 2024; 1: 167-172
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.15

RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY «NEW POSSIBILITIES OF LUTEAL PHASE SUPPORT WITH PROGESTERONE PREPARATIONS IN THE FRAMEWORK OF IMPORT SUBSTITUTION»

April 25, 2023, Moscow

Council of experts: Korneeva I.E., Kamilova DP., Tapilskaya N.I., Mayasina E.N., Fatkullina L.S., Chibisova A.N., Garayeva G.V., Lazareva L.M.

For citation: Korneeva I.E., Kamilova D.P., Tapilskaya N.I., Mayasina E.N., Fatkullina L.S., Chibisova A.N., Garayeva G.V., Lazareva L.M. Resolution of the Council of experts in obstetrics and gynecology «New possibilities of luteal phase support with progesterone preparations in the framework of import substitution». Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (1): 167-172 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.15

25 апреля 2023 г. под председательством в.н.с. Научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена-старшего ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессора **Корнеевой Ирины Евгеньевны** состоялся экспертный совет, посвященный оптимизации методов поддержки лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в условиях импортозамещения.

В ходе экспертного совета обсуждались современная доказательная база, обосновывающая необходимость применения препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ, и свойства, которыми должен обладать «идеальный» препарат прогестерона в этом клиническом контексте. Ведущие российские эксперты-клиницисты в области ВРТ единогласно подтвердили, что, выбирая препарат прогестерона в программах ВРТ, они руководствуются критериями эффективности, удобства в применении и непрерывной коммерческой доступности. Интравагинальное применение прогестерона, с точки зрения экспертов, остается наиболее фармакологически обоснованным путем поддержки программ ВРТ, а микронизированный прогестерон в форме геля может восприниматься пациентками как более удобный с позиции кратности дневного приема и местной переносимости, по сравнению с интравагинальными капсулами. Эксперты согласились, что появление препаратов микронизированного прогестерона для интравагинального применения российского производства – важный шаг на пути расширения клинических возможностей врачей, ведущих пациенток в программах ВРТ, в условиях необходимости стабильного импортозамещения.

Прогестерон при физиологической беременности и в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Совет экспертов открылся обсуждением доказательной базы, обосновывающей необходимость применения препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ, основанной на общепринятом научном мнении о ключевой роли прогестерона в секреторной трансформации эндометрия, имплантации и поддержке прогрессирующей беременности [1].

Согласно современной номенклатуре, термин «прогестерон» относится только к природному гор-

мону, который вырабатывается яичниками или входит в состав зарегистрированных лекарственных средств, которые квалифицируются как идентичные натуральному прогестерону. Прогестагены – это функциональный термин, который относится к природным и синтетическим молекулам, обладающим прогестагенной активностью. Термин «прогестин» используется только для синтетических соединений, которые обладают способностью взаимодействовать с рецепторами прогестерона, но при этом принадлежат к разным классам молекул, иногда с очень разными, даже противоположными, фармакологическими свойствами и механизмами действия. Натуральный прогестерон и иные прогестагены играют важную роль в здоровье женщины и особенно важны для репродуктивной функции [2, 3].

Успех имплантации зависит от качества эмбриона, состояния эндометрия и их синхронных взаимодействий. Прогестерон – важный медиатор эндометриально-эмбриональной синхронии, который обеспечивает морфологические и биохимические изменения эндометрия, необходимые для его дифференцировки в соответствии со стадией развития эмбриона. Негеномные эффекты прогестерона включают поддержание иммунологической толерантности в отношении раннего эмбриона, регуляцию местного и системного воспаления, токолитический эффект в миометрии, ингибирование биосинтеза холестерина и системную нейропротекцию [4].

В естественном цикле прогестерон секретируется после овуляции желтым телом, а его секреция поддерживается вначале лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а при наступлении беременности – человеческим хорионическим гонадотропином. Для успешной беременности как в естественных циклах, так и в программах ВРТ необходима адекватная концентрация прогестерона в сыворотке крови. Периконцепционный период (период вокруг зачатия) – это ключевое окно для действия прогестерона [2–4].

Целью поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ является достижение необходимого уровня прогестерона для успешной имплантации эмбриона и поддержки раннего срока беременности [1]. В то время как минимальный уровень прогестерона для естественного зачатия составляет 9,4 нг/мл, оптимальный уровень прогестерона в стимулированных циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ) достигает 25–31 нг/мл. Активность желтых тел позволяет обеспечить около половины этого уровня, что обосновывает необходимость экзогенной поддержки прогестероном [5]. Относительный дефицит прогестерона в стимулированных циклах ЭКО/ИКСИ обусловлен мультифолликулярным ростом и высоким уровнем эстрогенов и прогестерона, которые ингибируют секрецию ЛГ по принципу отрицательной обратной связи, а также аспирацией клеток гранулезы, приводящей к преждевременному лютеолизу и неполноценности лютеиновой фазы [5]. Общеизвестно, что отсутствие экзогенной поддержки прогестероном в «свежих» циклах радикально снижает частоту беременности в программах ВРТ, и отказ от поддержки посттрансферного периода считается неэтичным [6].

Эксперты отдельно обсудили подходы к применению прогестерона в криоциклах. При отсутствии желтого тела наиболее частым методом подготовки эндометрия является последовательное назначение эстрогенов и прогестерона [5]. Как и в «свежих» циклах, в данной клинической ситуации вагинальный микронизированный прогестерон обеспечивает высокую концентрацию в эндометрии благодаря эффекту первичного прохождения через матку. Однако в 30% случаев концентрация прогестерона в сыворотке крови при таком методе подготовки эндометрия может быть снижена ввиду его недостаточной абсорбции, риск которой повышается с возрастом, при более высоком индексе массы тела (ИМТ) и при насыщении вагинальных рецепторов. С учетом того, что в этих случаях возможность относительной компенсации дефицита эндогенным прогестероном отсутствует, это может оказывать отрицательное влияние на исходы цикла ВРТ [7, 8].

В настоящее время отсутствует консенсус о минимальном уровне прогестерона в программах ВРТ после подготовки эндометрия эстрогенами и прогестероном, необходимом для достижения беременности. По данным Labarta E. et al. (2017), частота прогрессирующей беременности статистически значимо снижена у женщин с сывороточным уровнем прогестерона в день переноса эмбриона <9,2 нг/мл после подготовки эндометрия эстрогенами и микронизированным прогестероном (ОШ 0,297; 95% ДИ 0,113–0,779; p=0,013) [7]. В исследовании той же группы ученых 2021 г. пороговый уровень прогестерона для успешной беременности в циклах с собственными или донорскими ооцитами при том же методе подготовки эндометрия составил ⩾8,8 нг/мл, а оптимальный – >10 нг/мл [8]. Метаанализ 16 публикаций Melo P. et al. (2021) также показал, что при переносе бластоцист в криоциклах после подготовки эндометрия с использованием вагинального прогестерона уровень прогестерона в сыворотке крови >10 нг/мл был связан с увеличением частоты прогрессирующей беременности и живорождений (ОР 1,47; 95% ДИ 1,28–1,70), увеличением частоты клинической беременности (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,49) и более низким риском самопроизвольного выкидыша (ОР 0,62; 95% ДИ 0,5–0,77) [9].

Неполноценная лютеиновая фаза встречается и в естественном цикле ВРТ приблизительно у 8% пациенток и диагностируется на основании низкой концентрации прогестерона в сыворотке крови: однократном уровне прогестерона <10 нг/мл или суммы трех измерений уровней прогестерона <30 нг/мл [10]. Важным фактором в оценке уровня прогестерона в сыворотке крови является время анализа, которое должно соответствовать времени достижения максимальной концентрации прогестерона в сыворотке после экзогенного введения препарата прогестерона [5].

Пути введения прогестерона и клинические предпочтения специалистов

Эксперты обсудили возможные пути введения прогестерона в программах ВРТ ввиду того, что метаболизм прогестерона, а также его уровни в сыворотке крови и в матке различаются в зависимости от пути введения. Прогестерон при вагинальном введении всасывается без значительных метаболических изменений и обеспечивает высокую концентрацию гормона в эндометрии, в отличие от перорального приема, при котором преобладающая доля активного вещества распределяется с системным кровотоком. Пик концентрации прогестерона в крови при введении вагинального геля достигается примерно через 6 ч. Снижение вклада печени в метаболизм прогестерона при вагинальном введении также обосновывает преимущество этого пути не только в репродуктивной медицине, но и для заместительной гормональной терапии в менопаузе и у пациенток с эндокринным бесплодием [11–13].

В 2019 г. эксперты Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) рекомендовали в стимулированных циклах ЭКО/ИКСИ с переносом «свежих» эмбрионов начинать введение препаратов прогестерона не позднее третьего дня после забора ооцитов и использовать следующие варианты поддержки:

- 90 мг × 1 р/день микронизированного вагинального прогестерона в форме геля;
- 200 мг × 3 р/день микронизированного вагинального прогестерона в капсулах;
- 50 мг × 1 р/день прогестерона для внутримышечного введения;
- 25 мг × 1 р/день прогестерона для подкожного введения [14].

Согласно данным международных веб-опросов врачей об их клинических практиках в поддержке лютеиновой фазы (ПЛФ), проведенных в период с 2009 по 2019 гг., вагинальный микронизированный прогестерон оставался наиболее часто используемым препаратом. За 10 лет его доля в назначениях препаратов для поддержки лютеиновой фазы увеличилась с 64 до 74%. Сочетание вагинальных и других форм препаратов прогестерона использовали в 18% случаев. В 2019 г. 49% опрошенных докторов начинали терапию прогестероном в день проведения трансвагинальной пункции, 39% – на следующий день. Несмотря на возможность отмены препаратов прогестерона в день положительного теста на хронический гонадотропин, более половины клиницистов (56%) назначали препараты прогестерона до 8–10 недель, 22% – до 10–12 недель беременности [15]. По данным Di Guardo F. et al. (2020), интравагинальный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО выбирали 80% врачей [16].

Согласно российским клиническим рекомендациям, поддержку посттрансферного периода в программах ЭКО/ИКСИ необходимо начинать в день трансвагинальной пункции яичников или в первые 3 суток после нее. Длительность поддержки посттрансферного периода определяется врачом акушером-гинекологом в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата прогестерона, особенностями течения беременности и анамнезом пациентки, но обычно продолжается до 12 недель беременности [17].

Обсуждая собственную клиническую практику, эксперты подчеркнули, что в программах ВРТ они отдают предпочтение вагинальному микронизированному прогестерону. В то же время частой тактикой в криопротоколах, проводимых на фоне заместительной гормональной терапии, становится индивидуализация поддержки лютеиновой фазы в зависимости от уровня прогестерона в сыворотке крови. При этой тактике доза вагинального прогестерона при необходимости увеличивается или дополняется другими формами препаратов прогестерона для достижения его оптимальной концентрации [18].

Вагинальные формы микронизированного прогестерона

Эксперты обсудили современные данные о сопоставимой эффективности различных форм вагинального прогестерона с точки зрения частоты наступления беременности в циклах ВРТ [19, 20]. Учитывая эту сопоставимую эффективность, эксперты согласились, что важными критериями выбора препарата вагинального микронизированного прогестерона являются его переносимость и удобство для пациента – так называемые пациент-репортируемые исходы (patient-reported outcomes).

Особенность лекарственной формы прогестерона в виде вагинального геля – увеличенное время фиксации препарата во влагалище за счет использования мукоадгезивного состава. Пролонгированное высвобождение прогестерона из вагинального геля происходит за счет включения в его состав поликарбофила – полимера полиакриловой кислоты, биоадгезивные свойства которого формируют устойчивые связи с влагалищным эпителием, что позволяет вводить препарат однократно каждые 24 ч [21].

Согласно данным Simunic V. et al. (2007), сравнивавших две вагинальные формы прогестерона (гель и капсулы), эффективность которых по частоте наступления беременности была сопоставимой, респонденты с опытом использования обоих препаратов отметили более положительный опыт при использовании вагинального геля, чем при использовании капсул [22]:

- препарат проще для введения: гель – 89,6%; капсулы – 10,4%;
- препарат более удобен при ежедневном использовании: гель – 93,7%; капсулы – 6,3%;
- препарат меньше вытекает: гель – 75%; капсулы – 25%;
- препарат, которому отдается предпочтение: гель – 85%; капсулы – 14,6%.

Эксперты согласились, что применение вагинального прогестерона в форме геля, с точки зрения пациенток, является более приемлемым в процессе лечения бесплодия в программах ВРТ, и это, несомненно, должно учитываться клиницистом при

выборе препарата для поддержки лютеиновой фазы и посттрансферного периода.

Препарат «Миражэль»: опыт применения

В рамках импортозамещения и с целью обеспечения гарантированной доступности препаратов прогестерона был разработан препарат «Миражэль» – первый российский биоадгезивный вагинальный гель микронизированного прогестерона [23], который по своим свойствам полностью соответствует оригинальному препарату. В ходе открытого рандомизированного перекрестного исследования была доказана биоэквивалентность вагинального геля «Миражэль» 90 мг/доза (АО «Вертекс», Россия) вагинальному гелю «Крайнон» 90 мг/доза («Мерк Сероно Лимитед», Великобритания). Установлено, что «Миражэль» не уступает по параметрам безопасности препарату «Крайнон» [24] и сопоставим по эффективности с другими вагинальными формами прогестерона [25].

В вагинальном геле прогестерон включен в полимерную систему доставки, которая связывается со слизистой оболочкой влагалища и обеспечивает непрерывное высвобождение прогестерона по крайней мере в течение трех дней [21]. Благодаря биоадгезии вагинальный гель «Миражэль» «приклеивается» к стенкам влагалища, минимизируя вытекание. Поликарбофил в составе геля «Миражэль» имеет кислую среду, поэтому его применение способствует поддержанию оптимального кислотно-щелочного баланса влагалища и снижает вероятность нарушения микробиоценоза [26].

Вагинальный гель «Миражэль» используют для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ, а также у пациенток со вторичной аменореей и дисфункциональными маточными кровотечениями, обусловленными дефицитом прогестерона на этапе прегравидарной подготовки. Биоадгезивный вагинальный гель «Миражэль» выпускается в тубах в двух вариантах – 20 и 50 г, позволяя выбрать размер упаковки, наиболее подходящий пациентке. Одна доза (1,125 г геля) удобно набирается с помощью аппликатора в комплекте и содержит 90 мг прогестерона.

Для поддержки лютеиновой фазы в процессе вспомогательных методов репродукции применяется 1 доза препарата «Миражэль», которая содержит 90 мг прогестерона (1 аппликатор – 1,125 г геля). Гель вводится ежедневно интравагинально до 12 недель беременности.

При вторичной аменорее или дисфункциональных маточных кровотечениях, обусловленных дефицитом прогестерона, вводится 1 доза геля «Миражэль» (1 аппликатор – 90 мг прогестерона) интравагинально через день с 15-го по 25-й день цикла. Доза может быть либо увеличена, либо уменьшена при необходимости.

Гель «Миражэль» высококонкурентен с экономических позиций, особенно в сегменте вагинальных гелей, и имеет дополнительные преимущества российского производства и непрерывной доступности, не находящейся в зависимости от международной логистики (таблица) [27]. Обсуждая экономические преимущества препарата, эксперты затронули положительные стороны от возможного включения вагинального геля «Миражэль» в список препаратов, доступных для пациенток в программах ВРТ по ОМС (МНН прогестерон входит в перечень ЖНВЛП) и/или при оформлении протокола ВК (форма введения препарата не входит в перечень ЖНВЛП).

Эксперты поделились положительным собственным опытом применения препарата «Миражэль» на базе ведущих медицинских центров РФ (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», МЦ ГК «Мать и Дитя», ООО «Клинический институт репродуктивной медицины» г. Екатеринбург), в том числе наблюдениями о сопоставимой эффективности с позиций частоты наступления и прогрессирующей беременности как в свежих, так и в криоциклах, по сравнению с микронизированным прогестероном в капсулах. Особое внимание было отведено обсуждению сравнительного анализа вагинальных форм микронизированного прогестерона в свежих циклах ЭКО, проведенного в ООО «Клинический институт репродуктивной медицины» в Екатеринбурге в 2023 г.

Таблица. Стоимость терапии препаратами прогестерона с учетом дозирования при ВРТ [27]

Препарат	Компания	Лек. форма	Схема приема при ВРТ	Фасовка	Средняя цена в аптеке, руб.	Стоимость 10 недель терапии, руб.
Миражэль	АО «Вертекс» (Россия)	Гель вагинальный 8%, 1 доза: 1,125 геля – 90 мг прогестерона	90 мг/сут: 1 доза в день	Туба 20 г (17 доз)	1 154	4 752
				Туба 50 г (44 дозы)	1 746	2 778
Крайнон	«Мерк Сероно Лимитед» (Великобритания)			15 аппликаторов	4 243	19 800
Праджисан	«Сан Фармасьютикал Индастриз» Лтд. (Индия)			15 аппликаторов	2 764	12 880
Утрожестан	«Безен Хелскеа» (Бельгия)	Капсулы 200 мг	600 мг/сут: 1 капс. 3 раза в день	200 мг №14	534	2 670
Праджисан	«Сан Фармасьютикал Индастриз» Лтд. (Индия)			200 мг №10	278	1 946
Ипрожин	«Италфармако» (Италия)			200 мг №15	398	1 857

- В исследование были включены 309 пациенток (средний возраст 32,4 года), не имевших избыточной массы тела, со средним номером программы 1,65 (1–4-я попытка ЭКО);
- Пациенткам проводился перенос эмбрионов в свежем цикле. У всех пациенток был проведен стандартный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Всем пациенткам был перенесен один эмбрион 5-х суток развития качества 3–4 по классификации Гартнера и оценкой KID SCORE не менее 7 баллов.
- Вагинальный препарат прогестерона был назначен всем пациенткам со следующего дня после пункции; не были включены те пациентки, которые имели риск синдрома гиперстимуляции яичников.
- 1-я группа пациенток (n=154) получала вагинальный гель прогестерона «Миражэль» (АО «Вертекс», Россия) 90 мг/сут; 2-я группа пациенток (n=155) получала микронизированный прогестерон 200 мг 3 р/сут вагинально («Утрожестан», Besins Healthcare, Бельгия). Между группами не было статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, уровням ФСГ и ЛГ, числу полученных ооцитов и средней дозе препарата.
- Между группами не было выявлено статистически значимых отличий по частоте клинической беременности в расчете на перенос эмбриона.
- Комплаентность к терапии препаратом «Миражэль», по опросу пациентов, была выше в связи с более удобной формой применения и возможностью однократного введения препарата в сутки. Пациентки отмечали более удобное и комфортное применение вагинального геля «Миражэль», а также меньший дискомфорт и меньший эффект «вытекания» препарата при его использовании [25].

Заключение Совета экспертов

1. Подавляющее большинство специалистов во всем мире отдают предпочтение интравагинальному прогестерону для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ [15, 16].

2. Гарантированная доступность лекарственных средств на национальном рынке и отсутствие зависимости от сложных логистических цепей – основа непрерывного доступа пациента к качественной медицинской помощи.

3. «Миражэль» – воспроизведенный препарат микронизированного геля прогестерона для интравагинального применения, разработанный и произведенный в рамках импортозамещения на территории РФ, что позволяет ЛПУ осуществлять бесперебойные закупки как в коммерческих циклах, так и в программах ОМС.

4. Гель «Миражэль» доказал биоэквивалентность референтному препарату «Крайнон» и продемонстрировал сопоставимую клиническую эффективность в сравнении с другими вагинальными препаратами микронизированного прогестерона по частоте наступления клинической беременности в расчете на перенос эмбриона; опрос пациентов продемонстрировал лучшую приверженность к терапии препаратом «Миражэль» в связи с возможностью однократного введения препарата в сутки [24, 25].

5. Совет экспертов рекомендует ввести интравагинальный гель «Миражэль» в широкую практику врачей акушеров-гинекологов как эффективный, доступный и комфортный для применения препарат прогестерона, отвечающий всем требованиям современных методов терапии.

Литература/References

1. *van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M.* Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2015(7): CD009154. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3.
2. *Di Renzo G.C., Tosto V., Tsibizova V.* Progesterone: History, facts, and artifacts. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 69: 2-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.012.
3. *Piette P.* The history of natural progesterone, the never-ending story. Climacteric. 2018; 21(4): 308-14. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1462792.
4. *Large M.J., DeMayo F.J.* The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. Mol. Cell Endocrinol. 2012; 358(2): 155-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.027.
5. *Labarta E., Rodríguez C.* Progesterone use in assisted reproductive technology. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 69: 74-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005.
6. *Rosenberg S.M., Luciano A.A., Riddick D.H.* The luteal phase defect: the relative frequency of, and encouraging response to, treatment with vaginal progesterone. Fertil. Steril. 1980; 34(1): 17-20. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)44831-4.
7. *Labarta E., Mariani G., Holtmann N., Celada P., Remohí J., Bosch E.* Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. Hum. Reprod. 2017; 32(12): 2437-42. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex316. Erratum in: Hum. Reprod. 2018; 33(1): 178.
8. *Labarta E., Mariani G., Paolelli S., Rodriguez-Varela C., Vidal C., Giles J.* et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. Hum. Reprod. 2021; 36(3): 683-92. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa322.
9. *Melo P., Chung Y., Pickering O., Price M.J., Fishel S., Khairy M.* et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2021; 116(6): 1534-56. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002.
10. *Pabuçcu E., Pabuçcu R., Gürgan T., Tavmergen E.* Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfer cycles. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2020: 101838. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101838.
11. *Miles R.A., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmoush L., Sauer M.V.* Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil. Steril. 1994; 62(3): 485-90. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56935-0.
12. *Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P.* Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Hum. Reprod. Update. 2000; 6(2): 139-48. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/6.2.139.
13. *de Ziegler D., Sator M., Binelli D., Leuratti C., Cometti B., Bourgain C.* et al. A randomized trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation. Fertil. Steril. 2013; 100(3): 860-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.029.

14. *Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E.* et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum. Reprod. Open. 2020; 2020(2): hoaa009. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa009. Erratum in: Hum. Reprod. Open. 2020; 2020(4): hoaa067.
15. *Shoham G., Leong M., Weissman A. A* 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 15. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00696-2.
16. *Di Guardo F., Midassi H., Racca A., Tournaye H., De Vos M., Blockeel C.* Luteal phase support in IVF: comparison between evidence-based medicine and real-life practices. Front. Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 500. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00500.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines "Women's Infertility". 2021. (in Russian)].
18. *Labarta E., Mariani G., Rodríguez-Varela C., Bosch E.* Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. Fertil. Steril. 2022; 117(1): 96-103. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040.
19. *Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P.* Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Hum. Reprod. Update. 2000; 6(2): 139-48. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/6.2.139.
20. *Shiba R., Kinutani M., Okano S., Kawano R., Kikkawa Y.* Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. Reprod. Med. Biol. 2019; 19(1): 42-9. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12300.
21. Государственный реестр лекарственных средств РФ (ГРЛС). Инструкция по медицинскому применению препарата «Миражэль» [State Register of Medicines of the Russian Federation (GRLS). Instructions for the medical use of the drug «Miragel» (in Russian)]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=461e642f-e5e1-4af5-8e50-a7f25d670abd
22. *Simunic V., Tomic V., Tomic J., Nizic D.* Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. Fertil. Steril. 2007; 87(1): 83-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.067. Erratum in: Fertil. Steril. 2007; 88(1): 254.
23. Фармацевтическая компания «Вертекс». Информационное письмо №521 от 21.11.2023. [Pharmaceutical company «Vertex». Information letter No.521 dated 11/21/2023. (in Russian)]. https://vertex.spb.ru/upload/medialibrary/d70/e2hdrwmv8y2l6ro0lk6v6vanx5ipg9dj.pdf
24. *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. [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.
25. *Маясина Е.Н., Буев Ю.Е., Аскеров Р.А., Ямалыева Н.Ш., Кичигина Е.А., Корнилова А.С., Салимов Д.Ф.* Сравнительный анализ эффективности вагинальных форм прогестерона в программах экстракорпорального оплодотворения. Проблемы репродукции. 2023; 29(5): 54-9. [Mayasina E.N., Buev Yu.E., Askerov R.A., Yamalyeva N.Sh., Kichigina E.A., Kornilova A.S., Salimov D.F. Comparative analysis of the effectiveness of vaginal forms of progesterone in IVF programs. Russian Journal of Human Reproduction. 2023; 29(5): 54-9. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/repro20232905154.
26. *Кедрова А.Г., Левакова С.А., Челнокова Н.Н., Ванке Н.С., Нечаева О.Е.* Новые подходы к лечению простой гиперплазии эндометрия у женщин с предменструальным синдромом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(1):22-9. [Kedrova A.G., Levakov S.A., Chelnokova N.N., Vanke N.S., Nechaeva O.E. New approaches to treatment of simple endometrial hyperplasia in women with premenstrual syndrome. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2014;13(1):22-9. (in Russian)].
27. Средние цены в аптеках г. Москвы по данным агрегатора Ютека на 17.01.2024. [Average prices in pharmacies in Moscow according to the aggregator Yuteka on 17.01.2024. (in Russian)]. https://uteka.ru/catalog/

Состав Совета экспертов:
Корнеева Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, в.н.с. отделения НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (Москва).
Камилова Дилором Пулатовна, к.м.н., член Российской ассоциации репродукции человека, член Американской и Европейской ассоциаций репродуктивной медицины, Главный специалист по ЭКО, МЦ ГК «Мать и дитя» (Москва).
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ; заведующая отделом репродуктологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург).
Маясина Елена Николаевна, к.м.н., акушер-гинеколог, зам. генерального директора, ООО «Клинический институт репродуктивной медицины» (Екатеринбург).
Фаткуллина Лариса Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева, ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ; главный внештатный акушер-гинеколог Управления здравоохранения г. Казани МЗ РТ (Казань).
Чибисова Ангелина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского Института ТГУ; акушер-гинеколог, главный врач МЦ ГК «Мать и Дитя» (ООО «Хавен») (Тула).
Гараева Галина Викторовна, акушер-гинеколог, репродуктолог, зав. отделением ВРТ, ООО «Клиника NGC-Уфа» (Уфа).
Лазарева Людмила Михайловна, к.м.н., акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Council of experts:
Irina E. Korneeva, Dr. Med. Sci., Professor, Senior Researcher, F. Paulsen Department of Fertility Preservation and Restoration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow).
Dilorom P. Kamilova, PhD, Member of the Russian Association of Human Reproduction, Member of the American and European Associations of Reproductive Medicine, Chief IVF Specialist, MC GC «Mother and Child» (Moscow).
Natalya I. Tapilskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg).
Elena N. Mayasina, PhD, obstetrician-gynecologist, Deputy General Director, LLC «Clinical Institute of Reproductive Medicine» (Yekaterinburg).
Larisa S. Fatkullina, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology of Kazan Department of Health of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan).
Angelina N. Chibisova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, TSU Medical Institute; obstetrician-gynecologist, Chief Physician, MC GK «Mother and Child» (LLC «Haven») (Tula).
Galina V. Garaeva, obstetrician-gynecologist, reproductologist, Head of the Department of ART, LLC «Clinic NGC» (Ufa).
Lyudmila M. Lazareva, PhD, obstetrician-gynecologist, gynecologist-endocrinologist, Research Center for Problems of Family Health and Human Reproduction (Irkutsk).

МИРАЖЭЛЬ®

прогестерон 8 %

гель вагинальный
90 мг/доза

Стабильный уровень прогестерона

Однократное применение

Доступная стоимость в рамках импорто-замещения

Первый российский биоадгезивный вагинальный гель

2 *формы выпуска:*

50г *три аппликатора* **в комплекте**

20г *один аппликатор* **в комплекте**

*База ГРЛС. Государственный реестр лекарственных средств. Дата обращения 18.08.2022.
Для полной информации обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
Миражэль® РУ ЛП-006010.
Реклама.

ВЕРТЕКС
Фармацевтическая компания

GMP GOOD MANUFACTURING PRACTICE

ЛАУРЕАТ 2017

ПАМЯТИ НИКОЛАЯ ИВАНОВИЧА КОНДРИКОВА

Николай Иванович Кондриков окончил лечебный факультет 1-го ММИ им. И.М. Сеченова (1960 г.) и в течение пяти лет работал врачом акушером-гинекологом в одном из родильных домов г. Москвы. Защитил кандидатскую диссертацию, посвященную структурно-функциональным особенностям хронического сальпингита (1970 г.), докторскую диссертацию на тему «Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщины» (1991 г.).

Младший научный сотрудник (1965 г.), старший научный сотрудник (1972 г.), руководитель патологоанатомического отделения (1989 г.), главный научный сотрудник отделения (2008 г.) Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; консультант патологоанатомического отдела Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (с 1995 г.); профессор кафедры патологической анатомии ФДПОВ ММА им. И.М. Сеченова (1996–2017 гг.); ответственный секретарь журнала «Акушерство и гинекология» (1982–2010 гг.).

Н.И. Кондриков – ведущий специалист по патологической анатомии в области акушерства и гинекологии. Профессор (1986 г.), врач высшей категории (2009 г.). Награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1973 г.), имеет звание «Ветеран труда» (с 1995 г.), почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1997 г.), почетные грамоты РАМН за плодотворный труд по развитию медицинской науки (2004 г.) и МЗ РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю научно-практическую деятельность (2012 г.).

Под руководством Н.И. Кондрикова успешно выполнены и защищены 2 докторские и 18 кандидатских диссертаций.

Научные интересы: проблемы гистофизиологии и патологии репродуктивной системы женщины, определение факторов риска и прогнозирование течения гинекологических заболеваний, предраковых состояний, молекулярной биологии развития онкологических процессов женских половых органов, составных компонентов плаценты при осложненном течении беременности и инфекционных поражениях. Автор более 150 работ, в том числе 7 монографий.

Николай Иванович умер 12 января 2024 г. после тяжелой и продолжительной болезни.

Российское общество акушеров-гинекологов
Сотрудники ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Редакция журнала «Акушерство и гинекология» выражают глубокие соболезнования родным и близким.

ПАМЯТИ ИГОРЯ БОРИСОВИЧА МАНУХИНА

22.01.2024 г. ушел из жизни Игорь Борисович Манухин, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ.

В 1965 г. И.Б. Манухин окончил Смоленскую государственную медицинскую академию.

С 1987 г. по 2023 г. профессор Манухин И.Б. являлся заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, которая пользуется авторитетом не только в университете, но и среди профильных кафедр России.

Игорь Борисович был ведущим ученым, автором более 450 научных трудов, 20 учебных пособий, 15 учебно-методических рекомендаций для преподавателей, студентов и врачей, 20 монографий, 2 изобретений.

Профессор Манухин И.Б. создал школу акушеров-гинекологов. За период с 1987 г. по 2023 г. под его научным руководством защищено 15 докторских и 65 кандидатских диссертаций.

Игорь Борисович Манухин постоянно оказывал консультативную и лечебную помощь не только на клинических базах кафедры, но и в лечебных учреждениях Москвы и других регионов России.

Принимал активное участие в оказании медицинской помощи при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Им проводилась большая общественная работа: являлся председателем диссертационного совета МГМСУ им. А.И. Евдокимова по специальности «акушерство и гинекология, урология», членом межведомственного научного совета РАМН и МЗ РФ, членом президиума Российского общества акушеров-гинекологов, Республиканской аттестационной комиссии, редколлегий журналов «Акушерство и гинекология», «Акушерство, гинекология и перинатология», членом Европейской ассоциации акушеров-гинекологов.

Манухин И.Б. был мастером спорта СССР по лыжным гонкам.

Награжден орденом «Знак почета», орденом «Дружбы народов», медалью ВДНХ, знаком «Отличник здравоохранения РФ», грамотами ректора и министра здравоохранения РФ.

Вся жизнь профессора Игоря Борисовича Манухина посвящена служению Родине, науке и медицине.

Это тяжелая и невосполнимая утрата для семьи и коллег.

Светлая память об Игоре Борисовиче Манухине навсегда останется в наших сердцах.

Российское общество акушеров-гинекологов
Сотрудники ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
акушерство и гинекология

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2024 год:

Годовая подписка
6 600 руб. 00 коп.

Первое полугодие
3 650 руб. 00 коп.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку
Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ДЕПАНТОЛ®

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШИНСТВА ВИДОВ ИНТИМНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН, БЕЗ АНТИБИОТИКОВ И ГОРМОНОВ – С ЭФФЕКТОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ.

БЕРЕЖНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИНТИМНОЙ МИКРОФЛОРЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ, АНТИМИКОТИКОВ.

Реклама, АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

POS-20250929-1541 Дата выпуска: октябрь 2023

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕКЛАМА