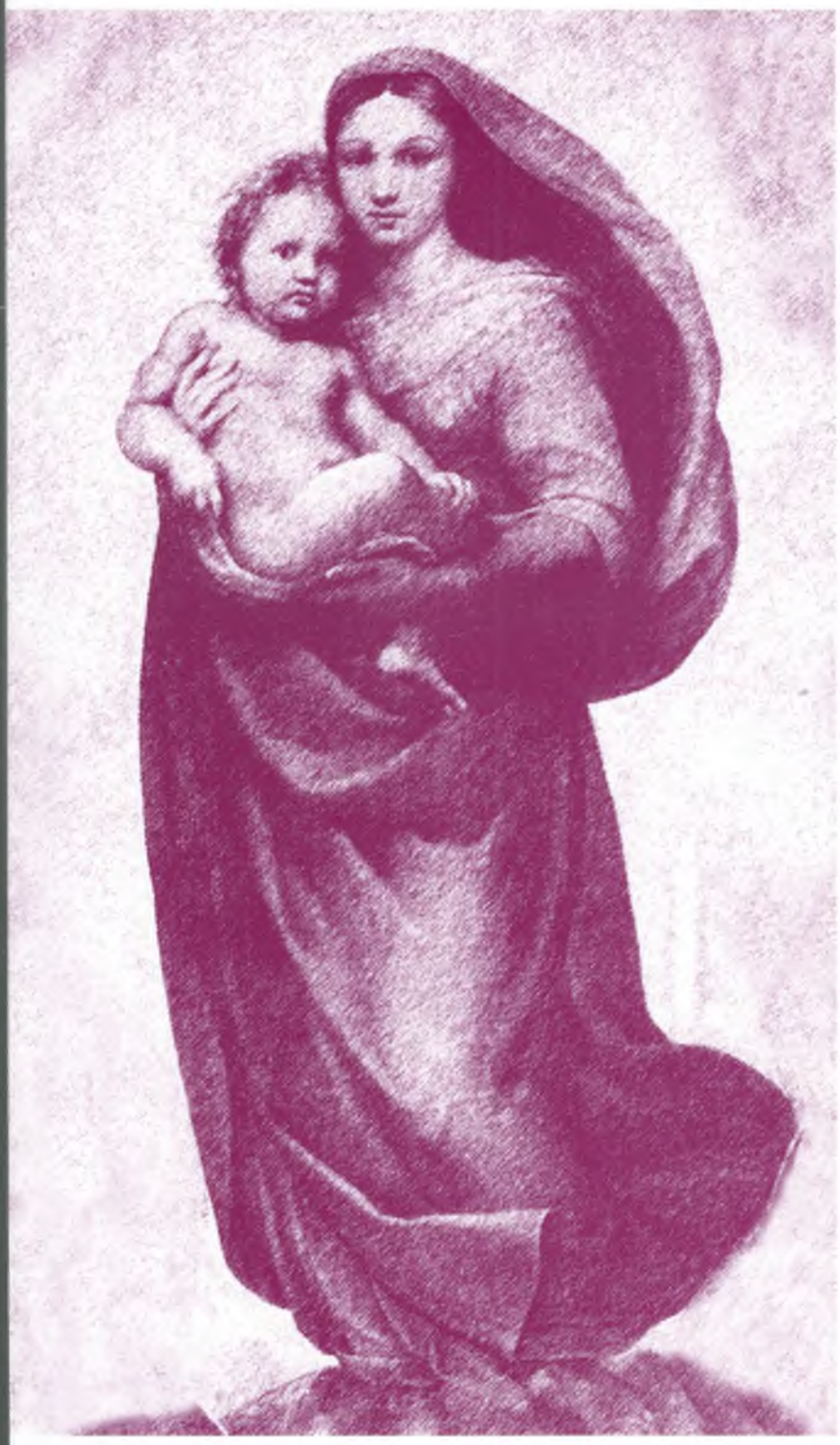
ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология



12 /2023

■ Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А., Большакова А.С., Пак В.С., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода

■ Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Шихова Е.П., Климова Л.Е. Постковидный синдром у беременных, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах

■ Ральникова А.Ю., Аракелян Б.В., Морозов А.Н., Войдак И.В., Беженарь В.Ф. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике врастания плаценты

Scientific and practical journal
AND OBSTETRICS GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Lyushnina D.G., Tetruashvili N.K., Shubina Je., Zaretskaya N.V., Tolmacheva E.R., Svirepova K.A., Bolshakova A.S., Pak V.S., Bokeriya E.L., Trofimov D.Yu. Lysosomal storage diseases as a cause of non-immune hydrops fetalis

■ Malgina G.B., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Shikhova E.P., Klimova L.E. Post-COVID syndrome in pregnant women with a history of mild and moderate COVID-19

■ Ralnikova A.Yu., Arakelyan B.V., Morozov A.N., Voydak I.V., Bezhenar V.F. The potential of magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta

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

НАЛЬЧИК И СКФО
29 февраля

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
4-5 марта

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
14-15 ноября

МОСКВА
5-6 декабря

Организационные вопросы:
Сергей Хилов

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

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

WWW.ROAG-PORTAL.RU

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

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

12 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

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

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 27.12.2023

bionika media

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

12 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
V.F. BEZHENAR, prof., MD (St. Petersburg)
E.L. BOKERIYA, MD (Moscow)
M.Yu. VYSOKHIKH, PhD (Moscow)
A.L 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
MD, PhD, Orenburg

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 2 years – 1.183.

The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 27.12.2023

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.

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

Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Третьякова Т.Б., Гришкина А.А. Спектр значимых сывороточных биомолекул и генетических предикторов в антенатальной диагностике патологической инвазии плаценты 5

Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А. Методы компрессионного гемостаза в управлении рефрактерными послеродовыми кровотечениями 16

Белокриницкая Т.Е., Малько Д.В., Мудров В.А., Шаметова Е.А. Витамин D и COVID-19 у беременных 25

Фролова Е.А., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Гемангиома плаценты 32

Черняков А.А., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Антипов В.А., Шумейкина А.О., Чернышова А.Е. Рак эндометрия и беременность 40

Солопова А.Е., Бенджснова Б.Б. Возможности магнитно-резонансной томографии в планировании и мониторинге лечения рака шейки матки 47

Григорян И.Э., Припутневич Т.В., Долгушина Н.В., Кан Н.Е., Николаева А.В., Шабанова Н.Е. Путь создания эффективной системы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, в акушерстве и неонатологии 59

Савичева А.М., Крысанова А.А., Шалепо К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В., Хуснутдинова Т.А., Тапильская Н.И., Коган И.Ю., Свидзинский А.В., Свидзинская С. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* в диагностике бактериального вагиноза 68

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А., Большакова А.С., Пак В.С., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода 78

Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Шихова Е.П., Климова Л.Е. Постковидный синдром у беременных, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах 87

Гладкова К.А., Ходжаева З.С., Сакало В.А., Фролова Е.Р., Шакая М.Н., Киртбая А.Р. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в перинатальных исходах, неонатальной заболеваемости и смертности при осложненной монохориальной многоплодной беременности 95

Зиганшина М.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Ошхунова М.С., Баранов И.И. Смена парадигмы фармакотерапии при поздней преэклампсии: преимущество двухкомпонентной гипотензивной терапии по сравнению с однокомпонентной на основе анализа данных вазоактивного статуса беременных 104

Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Бочанова Е.Н., Шагеева Г.А., Ульянова И.О. Региональные клинико-анамнестические особенности течения послеродового периода у женщин по данным Красноярска и Красноярского края 114

Ралькикова А.Ю., Аракелян Б.В., Морозов А.Н., Войдак И.В., Беженарь В.Ф. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике врастания плаценты 125

Пронина В.А., Соколова А.В., Чернуха Г.Е. Клинические проявления и частота рецидивов различных форм наружного генитального эндометриоза 134

CONTENTS

REVIEWS

Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Chistyakova G.N., Tretyakova T.B., Grishkina A.A. Spectrum of significant serum biomolecules and genetic predictors in antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum 5

Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artymuk D.A. Methods of compression hemostasis in the management of postpartum hemorrhage 16

Belokrinitskaya T.E., Malko D.V., Mudrov V.A., Shametova E.A. Vitamin D and COVID-19 in pregnant women 25

Frolova E.A., Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental hemangioma 32

Chernyakov A.A., Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Truschuk Yu.M., Dil O.S., Krasilnikov S.E., Antipov V.A., Shumeikina A.O., Chernyshova A.E. Endometrial cancer and pregnancy 40

Solopova A.E., Bendzhenova B.B. Magnetic resonance imaging in the planning and monitoring of the treatment of cervical cancer 47

Grigorian I.E., Priputnevich T.V., Dolgushina N.V., Kan N.E., Nikolaeva A.V., Shabanova N.E. Creating an effective system for the prevention of group B streptococcal infections in obstetrics and neonatology 59

Savicheva A.M., Krysanova A.A., Shalepo K.V., Spasibova E.V., Budilovskaya O.V., Khusnutdinova T.A., Tapilskaya N.I., Kogan I.Yu., Swidsinski A.V., Swidsinski S. Application of fluorescent *in situ* hybridization in the diagnosis of bacterial vaginosis 68

ORIGINAL ARTICLES

Lyushnina D.G., Tetruashvili N.K., Shubina Je., Zaretskaya N.V., Tolmacheva E.R., Svirepova K.A., Bolshakova A.S., Pak V.S., Bokeriya E.L., Trofimov D.Yu. Lysosomal storage diseases as a cause of non-immune hydrops fetalis 78

Malgina G.B., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Shikhova E.P., Klimova L.E. Post-COVID syndrome in pregnant women with a history of mild and moderate COVID-19 87

Gladkova K.A., Khodzhaeva Z.S., Sakalo V.A., Frolova E.R., Shakaya M.N., Kirtbaya A.R. The role of vasculogenic and angiogenic factors in perinatal outcomes, neonatal morbidity, and mortality in complicated monochorionic multiple pregnancies 95

Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Oshkhunova M.S., Baranov I.I. Paradigm shift in pharmacotherapy for late-onset preeclampsia: advantages of two-component antihypertensive therapy compared to monotherapy based on analysis of vasoactive status data in pregnant women 104

Galkina D.E., Makarenko T.A., Bochanova E. N., Shageeva G.A., Ulyanova I.O. Regional clinical and anamnestic characteristics of the course of the postpartum period in women according to the data in Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk region 114

Ralnikova A.Yu., Arakelyan B.V., Morozov A.N., Voydak I.V., Bezhenar V.F. The potential of magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta 125

Pronina V.A., Sokolova A.V., Chernukha G.E. Clinical manifestations and recurrence rates of various forms of extragenital endometriosis 134

ОБМЕН ОПЫТОМ

Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Титченко Ю.П. Особенности ведения и лечения гиперактивного мочевого пузыря при генитоуринарном менопаузальном синдроме у женщин в климактерии

Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В. Подготовка пациенток с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Тарнаева Л.А., Бартус К.А.Х. Женское и мужское здоровье сквозь призму рекомендаций Международной федерации гинекологии и акушерства 2023. Новый взгляд на микробиом и интимную гигиену

Самарина А.В., Мозалева О.Л., Мартиросян М.М., Скрябнева Т.С., Шамаева Н.С., Филатова М.П. Применение подкожного контрацептивного имплантата у женщин с хроническими вирусными инфекциями

Дикке Г.Б., Остроменский В.В., Щербатых Е.Ю. Влагалищные дилататоры в профилактике и лечении стеноза и болевых синдромов влагалища

Чернова Н.И., Задорожная И.С., Проскурина М.И. Интимная гигиена у пациенток с зудом и сухостью половых органов

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Батоева В.В., Гаряшина Е.А., Золотухина А.О., Макарова М.И. Ведение беременности при мезенхимальной дисплазии плаценты

Большакова А.С., Ярыгина Т.А., Сакало В.А., Гладкова К.А., Барков И.Ю., Саделов И.О., Ходжаева З.С. Наблюдение монозиготной двойни, дискордантной по множественным аномалиям развития

Кондрашин С.А., Кобликов В.В., Ковалев М.И. Экстренная эмболизация псевдоаневризмы маточной артерии после кесарева сечения

ЮБИЛЕЙ

К Юбилею профессора В.Н. Прилепской

EXCHANGE OF EXPERIENCE

143 **Tikhomirova E.V., Balan V.E., Titchenko Yu.P.** Management and treatment of postmenopausal women with overactive bladder in genitourinary syndrome of menopause

152 **Karakhalis L.Yu., Zhigalenko A.R., Dotsenko S.V., Voronkova V.V.** Preparation of patients with chronic endometritis for the procedure of assisted reproductive technologies

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

158 **Apolikhina I.A., Teterina T.A., Tarnaeva L.A., Bartous K.A.H.** Women's and men's health through the prism of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2023 recommendations. A new insight into the microbiome and intimate hygiene

169 **Samarina A.V., Mozaleva O.L., Martirosian M.M., Skryabneva T.S., Shamaeva N.S., Filatova M.P.** The use of a subcutaneous contraceptive implant in women with chronic viral infections

181 **Dikke G.B., Ostromenskiy V.V., Shcherbatykh E.Yu.** Vaginal dilaters in the prevention and treatment of stenosis and vaginal pain syndromes

190 **Chernova N.I., Zadorozhnaya I.S., Proskurina M.I.** Intimate hygiene in patients with genital itching and dryness

CLINICAL NOTES

198 **Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Batoyeva V.V., Garyashina E.A., Zolotukhina A.O., Makarova M.I.** Management of pregnancy with placental mesenchymal dysplasia

205 **Bolshakova A.S., Yarygina T.A., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Barkov I.Yu., Sadelov I.O., Khodzhaeva Z.S.** Monozygotic twins discordant for multiple congenital anomalies

213 **Kondrashin S.A., Koblikov V.V., Kovalev M.I.** Emergency embolization of uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section

JUBILEE

219 **To the jubilee of Professor V.N. Prilepskaya**

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

А.В. КАЮМОВА, О.А. МЕЛКОЗЕРОВА, Н.В. БАШМАКОВА, Г.Б. МАЛЬГИНА, Г.Н. ЧИСТЯКОВА, Т.Б. ТРЕТЬЯКОВА, А.А. ГРИШКИНА

СПЕКТР ЗНАЧИМЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМОЛЕКУЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В АНТЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Актуальность: *Патологическая инвазия плаценты (PAS) представляет серьезную опасность для жизни матери и плода. Несвоевременная диагностика PAS и возникающая в результате задержка в лечении может быть одной из ключевых причин серьезных неблагоприятных исходов беременности. В последних публикациях все больше внимания уделяется различным биомолекулам, которые обладают потенциалом для своевременной диагностики PAS.*

Цель: *Сравнительная оценка эффективности использования различных молекулярно-биологических маркеров в антенатальной диагностике патологической инвазии плаценты.*

Материалы и методы: *По ключевым словам «патологическая инвазия плаценты», «врастание плаценты», «placenta accreta spectrum», «биомаркеры», «антенатальная диагностика», «эпителиально-мезенхимальный переход», «биомолекулы» проведен анализ отечественных и зарубежных литературных баз данных: eLibrary, Medline, PubMed, Embase, Crossref, РИНЦ. В соответствии с поставленной целью было отобрано для анализа 68 источников литературы.*

Результаты: *Результатом поиска явилось сравнительное описание представленных в данном обзоре значимых биомаркеров патологической инвазии плаценты и их динамическое изменение в различные сроки гестации.*

Биомолекулы, участвующие в патогенезе патологической инвазии плаценты, условно можно разделить на несколько групп. Это факторы роста, интерлейкины, сигнальные молекулы, продукты оксидативного стресса, микро-РНК, ДНК, циркулирующие клетки. Их содержание в биологических жидкостях и плаценте отражает активность патофизиологических процессов, участвующих в формировании патологической инвазии плаценты.

Заключение: *Исследование спектра и концентрации биомаркеров патологической инвазии плаценты может способствовать антенатальному подтверждению диагноза и степени тяжести данной патологии и иметь решающее значение для улучшения материнских и перинатальных исходов.*

Ключевые слова: *патологически инвазивная плацента, врастание плаценты, placenta accreta spectrum, биомаркеры, биомолекулы, антенатальная диагностика, эпителиально-мезенхимальный переход.*

Вклад авторов: Каюмова А.В., Мелкозерова О.А. – концепция и дизайн исследования; Каюмова А.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Третьякова Т.Б. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Источник финансирования – Государственное задание по научно-исследовательской работе №056-00121-22-00.

Для цитирования: Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Третьякова Т.Б., Гришкина А.А. Спектр значимых сывороточных биомолекул и генетических предикторов в антенатальной диагностике патологической инвазии плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 5-15

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.212

©A group of authors, 2023

A.V. KAYUMOVA, O.A. MELKOZEROVA, N.V. BASHMAKOVA, G.B. MALGINA, G.N. CHISTYAKOVA, T.B. TRETYAKOVA, A.A. GRISHKINA

SPECTRUM OF SIGNIFICANT SERUM BIOMOLECULES AND GENETIC PREDICTORS IN ANTENATAL DIAGNOSIS OF PLACENTA ACCRETA SPECTRUM

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

Background: *Placenta accreta spectrum (PAS) poses a serious threat to the life of the mother and fetus. Untimely diagnosis of PAS resulting in delayed treatment may be one of the key causes of serious adverse pregnancy*

outcomes. Recent studies have increasingly focused attention on various biomolecules that have the potential to diagnose PAS in due time.

Objective: *To compare the effectiveness of various molecular biological markers in the antenatal diagnosis of abnormally invasive placenta.*

Materials and methods: *The analysis of the Russian and foreign research literature databases, namely eLibrary, Medline, PubMed, Embase, Crossref, RSCI, was carried out with the keywords "abnormally invasive placenta", "placenta accreta spectrum", "biomarkers", "antenatal diagnosis", "epithelial-mesenchymal transition", "biomolecules". According to the above goal, 68 literature sources were selected for the analysis.*

Results: *The significant biomarkers of abnormally invasive placenta and their dynamic change at different gestation periods were described and compared in this review. Biomolecules involved in the pathogenesis of abnormally invasive placenta can be conventionally divided into several groups. These are growth factors, interleukins, signaling molecules, oxidative stress products, microRNA, DNA, and circulating cells. Their content in biological fluids and placenta reflects the activity of pathophysiological processes involved in the formation of abnormally invasive placenta.*

Conclusion: *Studying the spectrum and concentration of biomarkers of abnormally invasive placenta can contribute to the antenatal confirmation of the diagnosis and severity of this pathology and it can be crucial for improving maternal and perinatal outcomes.*

Keywords: *abnormally invasive placenta, placenta increta, placenta accreta spectrum, biomarkers, biomolecules, antenatal diagnosis, epithelial-mesenchymal transition.*

Authors' contributions: Kayumova A.V., Melkozerova O.A. – developing the concept and design of the study; Kayumova A.V. – collecting and processing the material, writing the text; Bashmakova N.V., Melkozerova O.A., Malgina G.B., Chistyakova G.N., Tretyakova T.B. – editing the text.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The study was supported within the framework of the State Assignment for Research No. 056-00121-22-00.

For citation: Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Chistyakova G.N., Tretyakova T.B., Grishkina A.A. Spectrum of significant serum biomolecules and genetic predictors in antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 5-15 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.212

Патологическая инвазия плаценты – это осложнение беременности, при котором ворсинки плаценты аномально прикрепляются к миометрию, проникают в него или проходят через него насквозь, повреждая смежные органы [1]. В зарубежной литературе часто фигурирует термин PAS (Placenta accreta spectrum). Систематический обзор, проведенный Jauniaux E. et al. (2019), включал 7001 случай патологической инвазии плаценты на 5 719 992 родов. Представленные данные свидетельствуют, что распространенность PAS варьировала от 0,01 до 1,1% при общей распространенности 0,17% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,19), а материнская смертность при этом грозном осложнении составила 0,05% (95% ДИ 0,06–0,69) что представляет серьезную опасность для жизни матери и плода [2].

Исследования показали, что предлежание плаценты и кесарево сечение являются основными независимыми факторами, ведущими к возникновению патологической инвазии, а увеличение частоты этих факторов является одной из важных причин постепенного роста заболеваемости PAS в последние годы. Кроме того, такие факторы, как возраст матери, беременность после ЭКО, никотинозависимость, вмешательства на матке, ожирение, тоже вносят свой вклад в развитие патологической инвазии, но в меньшей степени [3].

Поскольку при PAS отсутствуют типичные клинические проявления, физические признаки и лабораторные показатели для эффективного скрининга, то считается, что от 1/2 до 2/3 случаев остаются недиагностированными до родоразрешения [4]. Возникающая в результате задержка в лечении может быть одной из ключевых причин серьезных неблагоприятных исходов беременности, вызванных патологической инвазией [2, 4].

«Золотым стандартом» для антенатальной диагностики PAS считается ультразвуковое исследование, однако информативность этой методики значительно снижается у пациенток без оперативного анамнеза и при расположении плаценты по задней стенке [5].

В последних публикациях все больше внимания уделяется различным биомолекулам, которые обладают потенциалом для своевременной диагностики патологической инвазии плаценты [6–9].

Основные аномальные патологические процессы при PAS

Имплантация бластоцисты играет решающую роль в гестации и развитии плода, и центральное место в этом занимает процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Трофобласт, состоящий из двух зон – ворсинчатой и вневорсинчатой, выполняет разные функции. Ворсинчатый трофобласт действует как барьер между кровообращением матери и плода, в то время как вневорсинчатый трофобласт (EVT) внедряется в столбец клеток трофобласта, чтобы достичь соединительной ткани матки.

Факторы транскрипции, присутствующие в клеточном микроокружении, репрессируют гены, ответственные за адгезию эпителиальных клеток,

что ведет к потере полярности эпителиальных клеток, ремоделированию цитоскелета и замене цитокератина виментином. Это приводит к трансформации адгезивных эпителиоподобных клеток в мигрирующие мезенхимальные фенотипы клеток, приобретающие инфильтрирующие свойства [10].

Последующие процессы развития и децидуализации плаценты требуют прикрепления и инвазии бластоцисты в эндометрий. Эти процессы тщательно регулируются децидуальными соединениями микроокружения, которые способствуют инвазии, ангиогенезу и иммунной толерантности клеток трофобласта [10]. Когда децидуа отсутствует или неполноценна, иммунный интерфейс матери и плода постоянно разбалансирован, что приводит к неконтролируемому вторжению ворсинок хориона в глубокий слой миометрия и образованию патологической инвазии.

Процесс обнаружения материнских циркулирующих биомаркеров является объективным и неинвазивным, однако на сегодняшний день зарегистрированные биомолекулы PAS остаются не до конца изученными и редко используются в клинической практике. Необходимо идентифицировать биомаркеры с потенциальной клинической ценностью, которая направлена на биологические процессы, связанные с патологической инвазией плаценты.

Биомаркеры, о которых сообщается во множественных исследованиях PAS, можно разделить на несколько категорий: различные пептиды и белки, ДНК, РНК и циркулирующие клетки.

Кроме того, данные биомаркеры также могут быть классифицированы на основе 5 аномальных биологических процессов, связанных с патологической инвазией плаценты: аномальная функция плаценты, усиленный ангиогенез, чрезмерная инвазия (EVT), усиленный некроз/апоптоз, дисбаланс окислительного стресса.

Альфа-фетопротеин (АФП)

АФП является распространенным гликопротеином в сыворотке крови матери во время беременности, который вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени и эпителии кишечника плода.

Диагностикой АФП при PAS занимались многие ученые: Pekar-Zlotin M. et al. (2018) [11]; Fyala T.A. (2018) [12]; Berezowsky A. et al. (2019) [13]; Morlando M. et al. (2020) [14]; Arcade A. et al. (2023) [15]. Во всех публикациях отмечается, что сывороточный АФП превышает уровни во II и III триместре по сравнению с нормальной беременностью из-за раннего повреждения плацентарных сосудов.

Несмотря на то что обнаружение АФП в пренатальной сыворотке крови является удобным, по мнению некоторых отечественных ученых, чувствительность и специфичность пренатального АФП сыворотки крови матери в диагностике предлежания плаценты, осложненной патологической инвазией плаценты, составляет всего 71 и 46% соответственно [13].

Высокий уровень АФП может быть обнаружен при многоплодной беременности, дефектах роста плода, заболеваниях нервной трубки и других патологиях [16]. Соответственно, чтобы избежать ложноположительных результатов, определение АФП у матери при скрининге PAS должно сочетаться с выявлением женщин группы высокого риска по врастанию плаценты с помощью оценки клинических факторов, дополнительных серологических тестов и с использованием высокоспецифичных инструментов визуализации (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография) для исключения аномалий плода и выявления признаков патологической инвазии [17].

Ассоциированный с беременностью белок А плазмы (PAPP-A)

PAPP-A относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). Во время беременности он в больших количествах вырабатывается фибробластами в наружном слое плаценты и децидуальной оболочке и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции [18].

Ряд исследований показал, что при патологической инвазии плаценты PAPP-A был повышен в течение I триместра беременности: Penzhoyan G. et al. (2019) [19]; Wang F. et al. (2021) [20]; соответственно, данный биомаркер может быть рекомендован для выявления группы риска развития PAS.

Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)

β-ХГЧ – уникальная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека. Хотя β-ХГЧ продуцируется в основном синцитиотрофобластом, он также синтезируется почками и печенью плода. Свободный β-ХГЧ способствует ангиогенезу, дифференцировке цитотрофобласта, иммуносупрессии, а также блокирует фагоцитоз инвазивных клеток трофобласта [21].

Ряд научных исследований показал, что уровень β-ХГЧ в материнской сыворотке при патологической инвазии плаценты повышается в I и II триместре беременности по сравнению с нормально протекающей беременностью [11, 13], и, таким образом, β-ХГЧ является отличным вариантом в комплексной пренатальной диагностике PAS в будущем.

Креатинфосфокиназа (КФК)

КФК обычно вырабатывается в цитоплазме и митохондриях сердца, мышц и мозга животных. Это фундаментальный фермент, играющий роль во внутриклеточном переносе энергии, сокращении мышц и метаболизме АТФ [22].

В современной литературе имеются исследования в отношении изучения уровня КФК и ее использования в качестве серологического тестового индекса для постановки диагноза PAS.

Ersoy A. et al. (2016) провели исследование пренатальных сывороточных индексов, включая N-концевой прогормональный натрийуретический

пептид головного мозга B-типа (NT-proBNP), креатинкиназу (CK), изоформу креатинкиназы (CK-MB) и тропонина I. Результаты показали, что повышение уровня тропонина I и NT-proBNP в сыворотке крови матери может быть связано с увеличением неоваскуляризации у пациентов с PAS, в то время как CK и CK-MB у пациенток с патологической инвазией и нормальной плацентацией значимых различий не показало [23].

Между тем, Fayed M. et al. (2020) обнаружили, что значение сывороточной КФК беременных женщин с аномальной плацентацией было выше, чем у беременных женщин с нормальной плацентацией [24].

Предполагается, что причиной увеличения активности КФК может быть то, что во время PAS, из-за дефектов децидуальной ткани, трофобласт проникает в миометрий, что может привести к повреждению мышечных клеток; а затем КФК высвобождается в кровь, и ее уровень в сыворотке крови беременных женщин повышается. Однако уровень КФК в гладкомышечных клетках матки не является специфическим, поэтому при повышении уровня сывороточной КФК беременных необходимо полностью исключить другие возможные заболевания перед диагностикой.

Таким образом, исследования показали, что PAPP-A, β-ХГЧ, АФП, КФК как маркеры развития плаценты в материнской системе кровообращения отражают нарушения функции плаценты и связаны с осложнениями беременности, в том числе с патологической инвазией плаценты.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Специфические для трофобласта элементы, такие как факторы, связанные с ростом, ангиогенезом и инвазией, могут играть важную роль в процессе повышенной инвазивности трофобласта [25].

Выделяют два различных типа роста сосудов. Одним из них является васкулогенез, который представляет собой образование новых кровеносных сосудов из гемангиогенных стволовых клеток, полученных из мезенхимальных клеток, которые дифференцируются в гемангиобластные стволовые клетки. Важную роль в этом процессе играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR). VEGF является большой группой молекул, состоящих из VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарного фактора роста (PlGF). Основными мишенями VEGF-A являются эндотелиальные клетки, в которых он стимулирует миграцию и митоз, ингибирует апоптоз и расширяет сосуды с помощью NO (оксида азота) [26].

Плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая тирозинкиназа (sFlt-1)

Второй тип роста сосудов – ангиогенез. Ангиогенез – образование новых ветвей от ранее существовавших сосудов, и PlGF участвует как раз в этом этапе. VEGF и PlGF обладают синергическим действием на ангиогенез. Связывание PlGF с клетками возможно, благодаря взаимодействию с sFlt-1, нейролипинами (которые являются корецепторами тирозинкиназных рецепторов) и гепаринами. VEGF и PlGF обладают мощными ангиогенными характеристиками, в то время как sFlt-1 обладает антиангиогенным потенциалом [27].

Дисбаланс этих факторов приводит к аберрантному развитию плацентарных сосудов. Повышенная секреция ангиогенных факторов и пониженная секреция антиангиогенных факторов может привести к развитию такой патологии беременности, как патологическая инвазия плаценты [28].

Некоторые исследования показывают, что сывороточные уровни PlGF значительно выше в подгруппах с патологической инвазией плаценты, по сравнению с группой при нормальной плацентации, а уровень sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF более низкое: Wang F. et al. (2020) [29]; Faraji A. et al. (2022) [30]; Zhang F. et al. (2022) [31]; Манухина Т., Пенжоян Г. (2022) [32].

В работе других российских ученых были получены противоположные данные: более низкие уровни PlGF и более высокое соотношение sFlt-1/PlGF [33].

Противоположные данные получены и зарубежными исследователями. Wang N. et al. (2021) в своих исследованиях показали, что при патологической инвазии плаценты происходит снижение уровня VEGF и его рецепторов и повышение уровня sFlt-1 в сыворотке крови [34].

Следовательно, до сих пор существуют разногласия относительно изменений уровня PLGF, VEGF sFlt-1 у пациентов с PAS, что требует дополнительных исследований и анализа.

Тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоглобулин (TgAb)

Многие исследования говорят, что гормоны щитовидной железы (ТГ) и TgAb играют важную роль в раннем развитии плаценты и внутриутробном росте плода [35].

Транспортеры и рецепторы гормонов щитовидной железы экспрессируются в клетках трофобласта, и оптимальные концентрации ТГ необходимы для поддержания нормальной плацентации. ТГ регулируют секрецию нескольких факторов роста и цитокинов, которые имеют решающее значение для инвазии EVT и ангиогенеза плацентарных сосудов матери и плода [36]. Было высказано предположение, что ТГ играют важную роль в пролиферации сосудистых клеток как за счет противовоспалительного действия, так и за счет индукции ангиогенеза и адгезии лейкоцитов [37].

Ozler S. et al. (2022) в своем исследовании показали, что уровни ТТГ и TgAb в материнской сыворотке были значительно ниже в группе PAS, чем в группе с предлежанием плаценты и в контрольной группе в начале III триместра. Статистически значимой разницы между уровнями тироксина, трийодтиронина и TgAb в материнской сыворотке не было [36].

Таким образом, ТТГ и TgAb могут быть использованы для прогнозирования PAS, но необходимо исключать состояния, которые могут повлиять на значения данных показателей: наличие в анамнезе любых аутоиммунных заболеваний, включая гипертиреоз или гипотиреоз, острые или хронические воспалительные заболевания; использование стероидной терапии, любое подозрение или наличие

злокачественных новообразований, дефицит йода, внутрипеченочный холестаз беременных, судороги, сепсис, хронические заболевания почек или печени, морбидное ожирение.

E-кадгерин

E-кадгерин – мембранный белок, гликопротеин клеточной адгезии, продукт гена *CDH1*. E-кадгерин является антионкогеном. Его основная роль заключается в регулировании пролиферации и деления клеток во время клеточного цикла, что важно для надлежащего образования новых тканей. Нарушение этого процесса может привести к ЭМП, что, в свою очередь, может привести к карциноматозу [38].

Несколько научных работ подтверждают взаимосвязь между изменением уровня кадгерина и патологической инвазией плаценты. Incebiyik A. et al. (2016) выявили значительную разницу в экспрессии E-кадгерина между группой беременных женщин с нормально протекающей беременностью и пациентками с PAS, при этом у последних он был значительно ниже [39]. El-Hussieny M. et al. (2021) также обнаружили значительное снижение иммуноэкспрессии E-кадгерина в образцах с PAS, по сравнению с контрольной группой [40].

Как известно, трофобласту требуется ЭМП для проникновения в децидуальную оболочку, которая контролируется множественными сигнальными путями. Активация этих путей приводит к изменениям экспрессии E-кадгерина, снижению его уровня и изменению межклеточных адгезионных соединений, что, в конечном итоге, позволяет клеткам трофобласта проникать и мигрировать.

Подавление экспрессии E-кадгерина приводит не только к снижению прочности межклеточной гомофильной адгезии, способствующей увеличению клеточной подвижности, но и к дезинтеграции E-кадгерин-катенинового комплекса, которая происходит под действием ADAM10 (A-дезинтегрин и металлопротеиназный домен 10) и PSEN1 (пресенилина-1). Это приводит к образованию растворимых форм E-кадгерина, циркулирующих в плазме крови [41]. Это явление можно использовать для дифференциации нормальной инвазивной плаценты от аномальной инвазивной плаценты, поскольку в последней дезинтеграция является аберрантной.

Факторы транскрипции E-box связывания цинковых пальцев ZEB1 и ZEB2

В последние годы в различных исследованиях было проанализировано влияние на процесс патологической инвазии плаценты белков ZEB1и ZEB2, которые служат факторами транскрипции и играют роль в сигнальных путях трансформирующего фактора роста β (TGF-β), который необходим для развития плаценты. Кроме того, они связываются с областью гена *CDH1* – CDH1/PKP2 на хромосоме 16, подавляют их [42]. ZEB1 и ZEB2 являются одними из основных факторов транскрипции, индуцирующих ЭМП. Клетки, подвергающиеся ЭМП, могут реконструировать базальную мембрану и, как следствие, проникать в окружающие ткани. Молекулы ZEB играют ключевую роль в обеспечении выживания мигрирующих клеток, стимулируя пролиферацию, инвазию и диссеминацию [42, 43].

Данные, опубликованные Ilsey N. et al. (2020), указывают на роль ЭМП как механизма, индуцирующего дифференцировку цитотрофобласта в инвазивный EVT [25]. Между тем, DaSilva-Arnold S. et al. (2019) доказали, что ZEB2 играет ключевую роль в индукции ЭМП и повышении инвазивности клеток при дифференцировке трофобласта. Их исследование также показывает, что EVT в III триместре беременности, обусловленный аномально сверхинвазивной плацентацией, имеет более мезенхимальный тип ЭМП по сравнению с физиологическим EVT [43]. ZEB1 способствует имплантации плаценты и сверхэкспрессируется в плаценте. Таким образом, Li N. et al. (2019) предположили, что ZEB1 может быть одним из факторов, вызывающих PAS [44]. Авторы также указали на возможную роль сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в регуляции экспрессии ZEB1, однако механизм еще не подтвержден [44, 45].

Ламинин LAMC2

Ламинины представляют собой семейство крупных адгезивных гликопротеинов. Они являются ключевыми компонентами базальных мембран и выполняют множество функций, таких как участие в прикреплении клеток, миграции, передаче сигналов и метастазировании. Субъединица LAMC2 представляет собой соединение молекулы ламинина-5, которая представляет собой изоформу субэпителиальной базальной мембраны [46].

В последнее время все больше исследований свидетельствует о том, что LAMC2 участвует в развитии и поддержании эмбриональных тканей, влияя на дифференцировку, миграцию и адгезию, а также на фенотип и выживание нормальных и опухолевых клеток. Клетки трофобласта считаются «псевдоопухолевыми» клетками, поскольку их миграционное и инвазивное поведение имеет много общих молекулярных механизмов с опухолевыми клетками [10]. В отличие от неограниченной инвазии опухоли, инвазия клеток трофобласта контролируется по времени и локально, что нельзя сказать про патологическую инвазию плаценты [47].

Wang R. et al. (2023) обнаружили значительную гиперэкспрессию LAMC2 в плацентах у пациенток с PAS по сравнению с нормальными плацентами. Путь PI3K/Akt/MMP2/9 действует как основной регулятор пролиферации, миграции, инвазии и апоптоза опухолевых клеток и трофобластных клеток [48]. Матриксная металлопротеиназа (MMP)2 (желатиназа A) в основном экспрессируется в области, пораженной инвазивными клетками трофобласта, вторгающимися в миометрий. MMP9 (желатиназа B) проявляет самую высокую ферментативную активность в месте плацентарно-материнского контакта и функции отделения плаценты от стенки матки во время родов [49]. MMP2/9 опосредуется несколькими механизмами увеличения инвазивной способности клеток трофобласта за счет деградации внеклеточного матрикса при патологической инвазии плаценты [21]. Исследования ученых показали,

что инвазивные свойства при PAS связаны с MMP, а экспрессия pAkt ослабляет пролиферацию и инвазию клеток трофобласта [42, 44].

Wang R. et al. (2023) установили, что LAMC2 отвечает за замедление миграции трофобласта, пролиферацию и ингибирование апоптоза через путь PI3K/Akt/MMP2/9 и таким образом способствует чрезмерной инвазии трофобласта и возникновению PAS [48].

β-Катенин

β-Катенин – это белок, участвующий в клеточной адгезии и в регуляции экспрессии генов. β-Катенин является неотъемлемым компонентом сигнального пути Wnt и играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптозе. Сигнальный путь Wnt представляет собой механизм клеточной коммуникации, который претерпел эволюционную консервацию и необходим для развития и тканевого гомеостаза [50].

El-Hussieny M. et al. (2021) наблюдали, что иммуноэкспрессия β-катенина была значительно снижена при патологической инвазии плаценты по сравнению со здоровой тканью [40]. Иммуногистохимическое исследование Han et al. (2019) также показало, что плацентарная ткань у пациенток с PAS имела более низкие уровни экспрессии β-катенина, чем контрольная группа [51].

Эти наблюдения предполагают, что снижение экспрессии β-катенина может быть связано с потерей клеточной адгезии и возможной миграцией трофобласта [40, 51].

Интегрин αVβ3

Интегрины представляют собой семейство трансмембранных клеточных рецепторов, ответственных за клеточную адгезию, взаимодействие и передачу сигналов между клетками и внеклеточным матриксом [52, 53].

Интегрин αvβ3, также известный как рецептор витронектина, может связывать различные молекулы внеклеточного матрикса, включая витронектин, фибриноген, фибронектин и протеолизированные формы ламинина и коллагена. Интегрин αvβ3 участвует в ангиогенезе, неоваскуляризации, клеточной инвазии, пролиферации и метастазировании [54].

Weitzner O. et al. (2021) исследовали возможную роль интегрина αvβ3 в развитии PAS. Авторы стремились определить, могут ли проинвазивные и промигрирующие свойства интегрина αvβ3 также способствовать феномену патологической инвазии плаценты. Результаты исследования выявили значительную избыточную экспрессию интегрина в плаценты пре PAS [54].

Трансформирующий фактор роста (TGF-β)

TGF-β также имеет свое значение в патологической инвазии плаценты. TGF-β1 является одним из важных цитокинов, продуцируемых в основном Tregs (регуляторные Т-клетки иммунного ответа). Этот цитокин способствует противовоспалительным реакциям и индукции толерантности во время беременности. Кроме того, TGF-β1, по-видимому, имеет решающее значение для регулирования баланса между пролиферацией и апоптозом в большом количестве клеток и играет роль в ангиогенезе, пролиферации трофобласта и инвазии [55].

Khamoushi T. et al. (2021) выявили повышенную экспрессию TGF-β в локальной децидуальной оболочке инвазивной части приросшей плаценты [55]. Однако совершенно противоположные результаты представили El-Hussieny M. et al. (2021). Исследователи сообщили о значительном снижении экспрессии TGF-β1 у пациенток с PAS, по сравнению с нормальной плацентацией. Авторы предполагают, что это один из основных факторов, приводящих к избыточной инвазии трофобласта [40].

Независимо от полученных результатов, авторы поддерживают теорию о решающей роли TGF-β1 в патогенезе PAS и возможности его использования для диагностики патологической инвазии плаценты.

Интерлейкины (IL-8, IL-33, IL-35)

В последнее время большое внимание ученых обращено к возможной взаимосвязи некоторых интерлейкинов (IL) с патологической инвазией плаценты. IL-8 – один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Играет также важную роль в системе врожденного иммунитета. В литературе имеются данные, что IL-8 способствует миграции и инвазии клеток плацентарного экстраворсинчатого трофобласта во время беременности. Его повышение в сыворотке крови может служить биомаркером при патологической инвазии плаценты [9].

IL-33 – член семейства IL-1, является иммуномодулирующим цитокином. Он связан с инвазией, пролиферацией и метастазированием различных видов рака. Клетки трофобласта при PAS проникают в миометрий аналогично инвазии рака. Ozler S. et al. (2021) в своем исследовании определили, что уровень IL-33 значительно выше у пациенток с патологической инвазией плаценты, нежели у здоровых беременных женщин [56].

IL-35 является недавно идентифицированным цитокином в семействе IL-12. IL-35 играет решающую роль в супрессивной функции Tregs, но недавние открытия показали, что клетки трофобласта продуцируют IL-35. IL-35 оказывает сильное иммунодепрессивное действие [55, 57].

IL-35, по-видимому, играет важную роль в поддержании нормального течения беременности, и недавние сообщения говорят о нарушении регуляции этого цитокина в связи с различными осложнениями, связанными с беременностью [55].

В исследовании Khamoushi T. et al. (2021) средний уровень IL-35 был значительно повышен у пациенток с PAS по сравнению со здоровыми беременными женщинами. Это был первый отчет об IL-35 у пациентов с приращением плаценты PAS [55].

Таким образом, IL-35 может рассматриваться как потенциальная мишень для диагностики патологической инвазии плаценты.

Человеческий хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40)

В вышеописанных исследованиях сообщалось о различных аутокринных и паракринных регуляторах инвазии EVT, которые включают факторы роста, MMP, хемокины, цитокины и молекулы адгезии.

YKL-40 представляет собой секреторный гликопротеин, который может способствовать инвазии, ангиогенезу, может ингибировать апоптоз и высоко экспрессируется в различных опухолях [58].

Клетки трофобласта напоминают опухолевые клетки по своей миграции и инвазии. Liu W. et al. (2023) в своем исследовании дают информацию, что экспрессия YKL-40 была значительно повышена при PAS по сравнению с контрольной группой [59].

Исследование Bayramoğlu Tepe N. et al. (2022) впервые показало, что патологическая инвазия плаценты связана с повышенным показателем YKL-40 в сыворотке крови и эти уровни были выше в группе *percreta*, чем в группах *increta* и *accreta*, и значительно выше в группе *increta*, чем в группе *accreta*. То есть, чем больше и обширнее инвазия, тем выше уровень YKL-40 [60].

Таким образом, YKL-40 может быть использован как маркер для антенатальной диагностики патологической инвазии плаценты.

Циркулирующие клетки трофобласта (cTBs)

Циркулирующие клетки трофобласта (cTBs) преимущественно экстраворсинчатого типа (EVT), полученные из плаценты, попадают в материнский кровоток во время имплантации и развития плаценты.

Afshar Y. et al. (2021) впервые описали распространенность кластеров cTBs у беременных женщин с PAS. Для обнаружения образцов с патологической инвазией плаценты авторы разработали и оптимизировали микрочип со встроенной наноструктурой, который может эффективно изолировать как одиночные, так и кластерные cTBs. Повышенные уровни cTBs, выделенные чипами NanoVelcro, могут быть использованы для неинвазивного выявления PAS на протяжении всей беременности и обеспечить своевременный прогноз данной патологии [61].

Гены-концентраторы

Chen B. et al. (2020) путем секвенирования тканей плаценты женщин с патологической инвазией плаценты и здоровых беременных женщин обнаружили, что 23 гена-концентратора были дифференциально экспрессированы как на уровне мРНК, так и на уровне белка, и что тенденции экспрессии были одинаковыми. Это предполагает, что эти гены могут играть ключевую роль в PAS. А с другой стороны, это также отражало важность посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [62].

Микро-РНК

Микро-РНК – малые некодирующие молекулы РНК, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции. Микро-РНК модулируют дифференцировку клеток, эмбриональное развитие, адгезию, миграцию, апоптоз и ангиогенез во время плацентарного развития, а измененная экспрессия микро-РНК была связана с различными осложнениями беременности. Исследователи могут получить образец материнской плазмы периферической крови, выделить РНК из образца, выполнить обратную транскрипцию и qRT-ПЦР, а затем провести количественный анализ [8].

Недавние исследования доказали, что некоторые микро-РНК, такие как miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p и miR-320a-3, связаны с тяжестью PAS [41].

Исследователи также обнаружили, что микро-РНК может предсказать исход PAS. В одном исследовании Yang T. et al. (2020) указали, что экспрессия has-miR-490-3p и has-miR-133a-3p положительно коррелировала с потерей объема крови, связанной с операцией [63]. Другое исследование показало, что величина кровопотери отрицательно коррелировала с экспрессией miR-139-3 p и miR-196a-5p [64].

По своей специфике и разнообразию микро-РНК имеют хорошие перспективы пренатальной диагностики патологической инвазии плаценты. В настоящее время в плаценте может быть обнаружено более 20 000 микро-РНК, однако было подтверждено, что только несколько микро-РНК связаны с PAS.

Тиолы

Uyanikoglu H. et al. (2018) сообщили о дисбалансе в окислительном/антиоксидантном статусе, характеризующемся снижением нативного и общего тиолов у пациентов с патологической инвазией плаценты, что тоже может быть использовано для своевременного выявления пациенток с этой патологией [65].

Сравнительная характеристика изменений молекулярно-биологических маркеров при патологической инвазии плаценты представлена в таблице.

Таким образом, антенатальное подтверждение диагноза и тяжести PAS имеет решающее значение для улучшения материнских и перинатальных исходов. В будущих исследованиях потребуется неинвазивная схема скрининга патологической инвазии плаценты, то есть интеграция клинических факторов высокого риска, результатов визуализации и материнских биомаркеров [66–68].

Заключение

В представленной современной литературе большинство исследований направлены на поиск биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики патологической инвазии плаценты и определения степени тяжести PAS, определяющей материнские и перинатальные исходы.

Но в публикациях отсутствуют когортные исследования, отслеживающие динамические изменения биомаркеров и развитие патологической инвазии плаценты на протяжении всей беременности. Некоторые биомолекулы определяются в I триме-

Таблица. Сравнительная оценка изменений молекулярно-биологических маркеров при патологической инвазии плаценты

№	Биомаркер	Локус	Изменение экспрессии показателя при PAS	Ссылка на источник
1	Альфа-фетопротеин (АФП)	кровь	повышение	Pekar-Zlotin et al., 2018 [11]; Fyala, 2018 [12]; Berezowsky et al., 2019 [13]; Morlando et al., 2020 [14]; Arcade et al., 2023 [15]
2	Ассоциированный с беременностью белок А плазмы (PAAP-A)	кровь	повышение	Penzhoyan et al., 2019 [19]; Wang et al., 2021 [20]
3	Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (ß-ХГЧ)	кровь	повышение	Pekar-Zlotin et al., 2018 [11]; Berezowsky et al., 2019 [13]
4	Креатинфосфокиназа (КФК)	кровь	повышение	Ersoy et al., 2016 [23]
5	Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	кровь	повышение/снижение	Wang et al., 2020 [29]; Faraji et al., 2022 [30]; Zhang et al., 2022 [31]; Манухина и соавт., 2022 [32], Годзоева и соавт., 2022 [33], Wang et al., 2021 [34]
6	Плацентарный фактор роста (PlGF)	кровь	повышение/снижение	
7	Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1)	кровь	повышение/снижение	
8	Тиреотропный гормон (ТТГ), тиреоглобулин (TgAb)	кровь	снижение	Ozler et al., 2022 [36]
9	Е-кадгерин	плацента кровь	снижение/повышение	Incebiyik et al., 2016 [39]; El-Hussieny et al., 2021 [40]; Timofeeva et al., 2021 [41]
10	Факторы транскрипции E-box связывания цинковых пальцев (ZEB1 и ZEB2)	плацента	повышение	Li et al., 2019 [44]
11	Ламинин (LAMC2)	плацента	повышение	Wang et al., 2023 [48]
12	β-Катенин	плацента	снижение	El-Hussieny et al., 2021 [40]; Han et al., 2019 [51]
13	Интегрин αVβ3	плацента	повышение	Weitzner et al., 2021 [54]
14	Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β)	плацента	повышение/снижение	Khamoushi et al., 2021 [55]; El-Hussieny et al., 2021 [40]
15	Интерлейкины (IL-8, IL-33, IL-35)	кровь	повышение	Al-Khan et al., 2020 [9]; Khamoushi et al., 2021 [55]; Ozler et al., 2021 [56]
16	Человеческий хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40)	плацента кровь	повышение	Weifang et al., 2023 [59]; Bayramoğlu Tepe et al., 2022 [60]
17	Циркулирующие клетки трофобласта (cTBs)	кровь	повышение	Afshar et al., 2021 [61]
18	Гены-концентраторы	кровь	повышение	Chen et al., 2020 [62]
19	Микро-РНК	кровь	повышение/снижение	Yang et al., 2020 [63]; Chen et al., 2020 [64]
20	Тиолы	кровь	снижение	Uyanikoglu et al., 2018 [65]

стре, другие – во II или III. Нет разграничений в диагностике по глубине инвазии, а от этого может зависеть дальнейшая тактика, начиная с I триместра беременности.

Текущие исследования в основном сосредоточены на материнской плазме и сыворотке, либо анализируются образцы плацентарной ткани. Однако другие биологические жидкости, такие как моча матери, пуповина плода и амниотическая жидкость, также могут быть использованы для идентификации патогенеза PAS.

Для более точного и современного подхода следует применять высокопроизводительные технологии, включая протеомику, геномику и метаболомику для получения более надежной и объективной информации.

Идеальная картина диагностики PAS должна сочетать в себе результаты визуализации и биомаркеров.

Литература/References

1. *Jauniaux E., Ayres-de-Campos D.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accrete spectrum disorders: Introduction. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3):261-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12406.
2. *Jauniaux E., Bunce C., Gronbeck L., Langhoff-Roos J.* Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(3): 208-18. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.233.
3. *Ali H., Chandraharan E.* Etiopathogenesis and risk factors for placental accrete spectrum disorders. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 72: 4-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.006.

Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., Woodward P., Hubinont C., Collins S. 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.

Taner S., Bucu 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.

Jauniaux E., Robert M., Anna M., Michele R., Jonathan L., Saira S. et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(3): 433.e1-433.e14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.019.

Gao Z., Yang H., Ma J. Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders. Chin. Med. J. (Engl). 2023; 136(8): 995-7. https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000002241.

Tianyue Z., Shaowei W. Potential serum biomarkers in prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. Front Med. (Lausanne). 2022; 3: 860186. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.860186.

Al-Khan A., Youssef Y., Feldman K. Illsley N., Remache Y., Alvarez-Perezet J. et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta. Placenta. 2020; 91: 37-42. https://dx.doi.org/10.10.1016/j.placenta.2020.01.007.

Krstic J., Deutsch A., Fuchs J. Gauster M., Gorsek Sparovec T., Hiden U. et al. (Dis) Similarities between the decidual and tumor microenvironment. Biomedicines. 2022; 10(5): 1065. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10051065.

Pekar-Zlotin M., Melcer Y., Maymon R. Jauniaux E. Second-trimester levels of feto-placental hormones among women with placenta accreta spectrum disorders. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3): 377-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12352.

Fyala E.A. Value of measurement of maternal serum alpha fetoprotien in diagnosis of pathologically adherent placenta in cases of placenta pravia. The Egyptian Journal of Fertility and Sterility. 2018; 22(2): 25-31. https://dx.doi.org/10.21608/egyfs.2018.65838.

Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. Second trimester biochemical markers as possible predictors of pathological placentation: a retrospective case-control study. Fetal Diagn. Ther. 2019; 46(3): 187-92. https://dx.doi.org/10.1159/000492829.

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.

Arcade A., Li Z., Jianwen Z. Placenta accreta 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.

Uldbjerg C.S., Lim Y.H., Glazer C.H., Hauser R., Juul A., Bräuner E.V. Maternal serum α-fetoprotein levels during pregnancy and testicular cancer in male offspring: a cohort study within a Danish pregnancy screening registry. Int. J. Environ Res. Public. Health. 2022; 19(21): 14112. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph192114112.

Aboughalia H., Bastawrous S., Revzin M.V., Delaney S.S., Katz D.S., Moshiri M. Imaging findings in association with altered maternal alpha-fetoprotein levels during pregnancy. Abdominal. Radiol. 2020; 45(10): 3239-57. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-020-02499-2.

Zhang T., Wang S. Potential serum biomarkers in prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. Front Med. 2022; 9: 860186. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.860186.

Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. J. Perinat. Med. 2019; 48(1): 21-6. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2019-0261.

Wang F., Chen S., Wang J., Wang Y., Ruan F., Shu H. et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 303(3): 645-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05960-1.

Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers. Dis. Markers. 2018; 2018: 1507674. https://dx.doi.org/10.1155/2018/1507674.

Ophir E., Tendler R., Odeh M., Khouri S., Oettinger M. Creatine kinase as a biochemical marker in diagnosis of placenta increta and percreta. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180(4): 1039-40. https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70683-6.

Ersoy A.O., Oztas E., Ozler S., Ersoy E., Erkenekli K., Uyguret D. et al. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2016; 29(24): 4020-4. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1152576.

Fayed M., Mourad A., Mahmoud M., Mohamed A. Role of Doppler ultrasound and creatine kinase as a biochemical marker in diagnosis of placenta accreta. J. Benha. J. Appl. Sci. 2020; 5(1): 1-7. https://dx.doi.org/1010.21608/bjas.2020.135124.

Illsley N.P., Dasilva-Arnold S.C., Zamudio S., Alvarez M., Al-Khan A. Trophoblast invasion: lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta). Placenta 2020; 102: 61-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.004.

Araujo Júnior E., Zamarian A.C., Caetano A.C., Peixoto A.B., Nardozza L.M. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction. Minerva Obstet. Gynecol. 2021; 73(4): 392-408. https://dx.doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04771-7

Umapathy A., Chamley L.W, James J.L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. Angiogenesis. 2020; 23(2): 105-17. https://dx.doi.org/10.1007/s10456-019-09694-w.

Geindreau M., Ghiringhelli F., Bruchard M. Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(9): 4871. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22094871.

Wang F., Zhang L., Zhang F. Wang J., Wang Y., Man D. First trimester serum PIGF is associated with placenta accreta. Placenta. 2020; 101: 39-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.023.

Faraji A., Akbarzadeh-Jahromi M., Bahrami S., Gharamani S., Raeisi Shahraki H., Kasraeian M. at al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. J. Obstet. Gynaecol. 2022; 42(5): 900-5. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2021.1955337.

Zhang F., Gu M., Chen P., Wan S., Zhou Q., Lu Y. et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of SFlt-1 and PLGF and the SFlt-1/PLGF Ratio. Placenta 2022; 124: 48-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.009.

Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Морозова Р.В., Задорная О.И., Донцова М.В., Кривоносова Н.В., Амирханян А.М. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе врастания плаценты у женщин с предлежанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 9: 42-53. [Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Morozova R.V., Zadornaya O.I., Dontsova M.V., Krivonosova N.V., Amirkhanyan A.M. The role of angiogenic factors in the pathogenesis of placenta accreta spectrum in women with placenta previa. Obstetrics and Gynecology. 2022; (9): 42-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9.42-53.

Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Васильева Е.Ю., Мащенко И.А., Яковлева Н.Ю., Ли О.А. Прогностическая значимость sFlt-1 и PlGF в диагностике глубокой инвазии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2022; 71(2): 39-48. [Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vasilyeva E.Y., Mashchenko I.A., Yakovleva N.Y., Li O.A. Prognostic value of sFlt-1 and PlGF in the diagnosis of abnormally deep placental invasion. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2022; 71(2): 39-48. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD88697.

Wang N., Shi D., Li N., Qi H. Clinical value of serum VEGF and SFlt-1 in pernicious placenta previa. Ann. Med. 2021; 53(1): 2041-9. https://dx.doi.org/10.1080/07853890.2021.1999492.

Johns L.E., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Mukherjee B., Meeker J.D., McElrath T.F. Subclinical changes in maternal thyroid function parameters in pregnancy and fetal growth. J. Clin. Endocrinol Metab. 2018; 103(4): 1349-58. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01698.

36. *Ozler S., Oztas E., Kebapcilar A., Caglar A.T.* The role of thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin antibody in abnormally invasive placenta. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2022; 35(25): 5108-16. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1875430.
37. *Milani A., Khadem-Ansari M., Rasmi Y.* Effects of thyroid-stimulating hormone on adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines secretion in human umbilical vein endothelial cells. Res. Pharm. Sci. 2018; 13(6): 546-56. https://dx.doi.org/10.4103/1735-5362.245966.
38. *Na T.Y., Schecterson L., Mendonsa A.M., Gumbiner B.M.* The functional activity of E-Cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020; 117(11): 5931-7. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1918167117.
39. *Incebiyik A., Kocarslan S., Camuzcuoglu A., Hilali N., Incebiyik H., Camuzcuoglu H.* Trophoblastic E-Cadherin and TGF-Beta expression in placenta percreta and normal pregnancies. J. Matern. Fetal Nejnatal Med. 2016; 29(1): 126-9. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.989203.
40. *El-Hussieny M., Mohammed E.M, Zenhom N.M., Refaie M.M., Okasha A.M., Tawab M.A.E.* Possible role of TGF-B1, MMP-2, E-CAD, β-Catenin and antioxidants in pathogenesis of placenta accreta. Fetal. Pediatr. Pathol. 2021; 40(3): 222-32. https://dx.doi.org/10.1080/15513815.2020.1843574.
41. *Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chagovets V.V., Ezhovaet L.S.* et al. Clusterin and its potential regulatory microRNAs as a part of secretome for the diagnosis of abnormally invasive placenta: accreta, increta, and percreta cases. Life. 2021; 11(4): 270. https://dx.doi.org/10.3390/life11040270.
42. *Soyama H., Miyamoto M., Ishibashi H., Iwahashi H., Matsuura H., Kakimotoet S.* et al. Placenta previa may acquire invasive nature by factors associated with epithelial-mesenchymal transition and matrix metalloproteinases. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020; 2526-33. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14485.
43. *DaSilva-Arnold S.C., Kuo C.Y., Davra V., Remache Y., Kim P.C.W., Fisheret J.P.* et al. ZEB2, a master regulator of the epithelial–mesenchymal transition, mediates trophoblast differentiation. MHR Basic Sci. Reprod. Med. 2019; 25(2): 61-75. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gay053.
44. *Li N., Yang T., Yu W., Liu H., Qiao C., Liuet C.* et al. The role of Zeb1 in the pathogenesis of morbidly adherent placenta. Mol. Med. Rep. 2019; 20(3): 2812-22. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2019.10490.
45. *Gong H., Lu F., Zeng X., Bai Q.* E2F Transcription factor 1 (E2F1) enhances the proliferation, invasion and EMT of trophoblast cells by binding to Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 (ZEB1). Bioengineered. 2022; 13(2): 2360-70. https://dx.doi.org/10.1080/21655979.2021.2023793.
46. *Fu T., Liu J.X., Xie J., Gao Z., Yang Z.* LAMC2 as a prognostic biomarker in human cancer: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022; 12(11): e063682. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063682.
47. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L, Laversanne M., Soerjomataram I., Jemalet A.* et al. 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.
48. *Wang R., Liu W., Zhao J., Li Liu J, Li S., Duanet Y.* et al. Overexpressed LAMC2 promotes trophoblast over-Invasion through the PI3K/Akt/MMP2/9 pathway in placenta accreta spectrum. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2023; 49(2): 548-59. https://dx.doi.org/10.1111/jog.15493.
49. *Demir-Weusten A.Y., Seval Y., Kaufmann P., Demir R., Yucel G., Huppertz B.* Matrix metalloproteinases-2, -3 and -9 in human term placenta. Acta Histochem. 2007; 109(5): 403-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2007.04.001.
50. *Anthony C.C., Robbins R.J., Ahmed Y., Lee E.* Nuclear |regulation of Wnt/β-Catenin Signaling: It's a complex situation. Genes. 2020; 4; 11(8): 886. https://dx.doi.org/10.3390/genes11080886.
51. *Han Q., Zheng L., Liu Z., Luo J., Chen R., Yan J.* Expression of β-catenin in human trophoblast and its role in placenta accreta and placenta previa. J. Int. Med. Res. 2019; 47(1): 206-14. https://dx.doi.org/10.1177/0300060518799265.
52. *Liu C., Wang J., Zheng Y., Zhu Y., Zhou Z., Liu Z.* et al. Autocrine pro-legumain promotes breast cancer metastasis via binding to Integrin Avβ3. Oncogene. 2022; 41(34): 4091-103. https://dx.doi.org/10.1038/s41388-022-02409-4.
53. *Cheng T., Chang W.J., Chu H.Y., Luca R., Pedersen J.Z., Incerpi S.* et al. Nano-strategies targeting the integrin Avβ3 Network for cancer therapy. Cells. 2021; 10(7): 1684. https://dx.doi.org/10.3390/cells10071684.
54. *Weitzner O., Seraya-Bareket C., Biron-Shental T., Fishamn A., Yagur Y., Tzadikevitch-Geffen K.* et al. Enhanced expression of AVβ3 Integrin in villus and extravillous trophoblasts of placenta accreta. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 303(5): 1175-83. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05844-4.
55. *Khamoushi T., Ahmadi M., Ali-Hassanzadeh M., Zare M., Hesampour F., Gharesi-Fard B.* et al. Evaluation of transforming growth factor-B1 and interleukin-35 serum levels in patients with placenta accreta. Lab. Med. 2021; 52(3): 245-9. https://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmaa071.
56. *Ozler S., Oztas E., Guler B.G., Caglar A.T.* Increased levels of serum IL-33 is associated with adverse maternal outcomes in placenta previa accreta. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2021; 34(19): 3192-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1679766.
57. *Lombardelli L., Logiodice F., Kullolli O., Haller H., Agostinis C., Bulla R.* et al. At embryo implantation site IL-35 secreted by trophoblast, polarizing T cells towards IL-35+ IL-10+ IL-4+ Th2-Type cells, could favour fetal allograft tolerance and pregnancy success. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(9): 4926. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23094926.
58. *Chen H.Y., Zhou Z.Y., Luo Y.L., Luo Q., Fan J.T., Fan J.* Knockdown of YKL-40 inhibits angiogenesis through regulation of VEGF/VEGFR2 and ERK1/2 signaling in endometrial cancer. Cell. Biology. International. 2021; 45(12): 2557-66. https://dx.doi.org/10.1002/cbin.11699.
59. *Liu W., Wang R., Liu S., Yin X., Huo Y., Zhang R., Li J.* YKL-40 promotes proliferation and invasion of HTR-8/SVneo cells by activating akt/MMP9 signalling in placenta accreta spectrum disorders. J. Obstet. Gynaecol. 2023; 43(1): 2211681. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2023.2211681.
60. *Bayramoğlu Tepe N., Bayramoglu D., Taşkum İ.* Elevated serum YKL-40 levels as a diagnostic and prognostic marker in the placenta accreta spectrum. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2022; 19(2): 98-103. https://dx.doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.94884.
61. *Afshar Y., Dong J., Zhao P., Li L., Wang S., Zhang R.Y.* et al. Circulating trophoblast cell clusters for early detection of placenta accreta spectrum disorders. Nat. Commun. 2021; 12: 4408. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24627-2.
62. *Chen B., Wang D., Bian Y., Li J., Yang T., Li N.* et al. Systematic identification of hub genes in placenta accreta spectrum based on integrated transcriptomic and proteomic analysis. Front Genet. 2020; 11: 551495. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.551495.
63. *Yang T., Li N., Hou R., Qiao C., Liu C.* Development and validation of a four-microRNA signature for placenta accreta spectrum: an integrated competing endogenous RNA network analysis. Ann. Transl. Med. 2020; 8(15): 919. https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-1150.
64. *Chen S., Pang D., Li Y., Zhou J., Liu Y., Yang S.* et al. Serum miRNA biomarker discovery for placenta accreta spectrum. Placenta. 2020; 101: 215-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.09.068.
65. *Uyanikoglu H., Sak M.E., Tatli F., Hilali N.G., Sak S., Incebiyik A.* et al. Serum ischemia modified albumin level and its relationship with the thiol/disulfide balance in placenta percreta patients. J. Obstet. Gynaecol. 2018;38(8): 1073-7. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2018.1450369.
66. *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.
67. *Лисицына О.И., Низяева Н.В., Михеева А.А.* Врастание плаценты. Эволюция знаний и умений. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 34-40.

Kosovtsova N.V. Modern instrumental methods for the diagnosis of placental pathological invasion. Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 5-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57.

Поступила 04.09.2023
Принята в печать 25.09.2023
Received 04.09.2023
Accepted 25.09.2023

Сведения об авторах:

Каюмова Алена Владимировна, к.м.н., в.н.с., заместитель главного врача по контролю качества и безопасности медицинской деятельности, НИИ ОММ Минздрава России, +7(982)62-32-047, kaum-doc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2685-4285, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Мелкозерова Оксана Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, НИИ ОММ Минздрава России, abolmed1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4090-0578, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, Главный н.с., НИИ ОММ Минздрава России, bashmakovanv@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0001-5746-316X, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Мальгина Татьяна Борисовна, д.м.н., профессор, директор, НИИ ОММ Минздрава России, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Чистякова Гузель Нуховна, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии и микробиологии, НИИ ОММ Минздрава России, guzel@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-0852-6766, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Третьякова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент, с.н.с. группы генетических исследований отделения биохимических методов исследования, врач лабораторный генетик, НИИ ОММ Минздрава России, TBTretyakova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5715-7514, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Гришкина Анастасия Александровна, к.м.н., с.н.с. отделения иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, врач-патологоанатом, НИИ ОММ Минздрава России, xumukyc.ru@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7433-2217, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Автор, ответственный за переписку: Алена Владимировна Каюмова, kaum-doc@mail.ru

Authors' information:

Alena V. Kayumova, PhD, Leading Researcher, Deputy Chief Physician for Quality Control and Safety of Medical Activities, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(982)62-32-047, kaum-doc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2685-4285, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Oksana A. Melkozerova, Dr. Med. Sci., Deputy Director for Science, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, abolmed1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4090-0578, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Nadezhda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, bashmakovanv@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0001-5746-316X, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Galina B. Malgina, Dr. Med. Sci., Professor, Director, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Guzel N. Chistyakova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Research Department of Immunology and Microbiology, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, guzel@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-0852-6766, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Tatyana B. Tretyakova, PhD, Associate Professor, Senior Researcher at the Genetic Research Group of the Department of Biochemical Research Methods, Laboratory Geneticist, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, TBTretyakova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5715-7514, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str. 1.

Anastasia A. Grishkina, PhD, Senior Researcher, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Pathologist, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, xumukyc.ru@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7433-2217, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.

Corresponding author: Alena V. Kayumova, kaum-doc@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. АРТЫМУК[1], Т.Ю. МАРОЧКО[1], С.В. АПРЕСЯН[2], Д.А. АРТЫМУК[2]

МЕТОДЫ КОМПРЕССИОННОГО ГЕМОСТАЗА В УПРАВЛЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫМИ ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

[1]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, Кемерово, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, Москва, Россия

В настоящее время частота послеродовых кровотечений (ПРК) в мире составляет около 5% и не имеет тенденции к снижению. Большинство случаев материнской смертности, связанной с ПРК, можно предотвратить. Наиболее часто пациентки с ПРК адекватно реагируют на методы лечения первой линии, которые включают утеротоники, массаж матки и транексамовую кислоту, однако 10–20% этих пациенток остаются рефрактерными, что требует использования вмешательств второй линии. При возникновении массивных рефрактерных ПРК нередко выполняется экстренная гистерэктомия, которая приводит к потере репродуктивной и менструальной функций, но до настоящего времени остается неотложным оперативным вмешательством, которое направлено на спасение жизни родильницы при неконтролируемом кровотечении.

В статье представлены исторические аспекты проблемы и обзор современных данных по вопросу управления рефрактерными ПРК с применением компрессионных методов, включая компрессионные мероприятия (сдавление аорты или бимануальную компрессию матки), внутриматочную баллонную тампонаду, эндоваскулярные методы (временную баллонную окклюзию и эмболизацию), перевязку и временную окклюзию сосудов с применением турникетного гемостаза. Каждый из методов имеет показания, противопоказания, условия, ограничения, осложнения и эффективность. Общепризнано, что выбор метода гемостаза зависит от предпочтений хирурга и оснащения клиник. Каждый из этих методов может применяться как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами. Однако консервативные меры по сохранению матки допустимы только в ситуации гемодинамической стабильности пациентки при отсутствии опасного для жизни кровотечения.

***Заключение:** В настоящее время проблема управления рефрактерными ПРК продолжает оставаться актуальной. Одобрены различные методы компрессионного гемостаза, которые успешно применяются как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Однако данных о наиболее рациональной их последовательности, комбинации между собой и с другими методами недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.*

***Ключевые слова:** послеродовое кровотечение, комплексный компрессионный гемостаз, управляемая баллонная тампонада, компрессионный шов, деваскуляризация, эмболизация маточных артерий, перевязка маточных сосудов.*

Вклад авторов: Артымук Н.В., Апресян С.В. – концепция и дизайн исследования; Артымук Д.А., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю. – поиск и анализ материала; Артымук Д.А., Марочко Т.Ю., Апресян С.В. – написание текста; Артымук Н.В., Апресян С.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А. Методы компрессионного гемостаза в управлении рефрактерными послеродовыми кровотечениями. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 16-24
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.203

©A group of authors, 2023

N.V. ARTYMUK[1], T.YU. MAROCHKO[1], S.V. APRESYAN[2], D.A. ARTYMUK[2]

METHODS OF COMPRESSION HEMOSTASIS IN THE MANAGEMENT OF POSTPARTUM HEMORRHAGE

[1]Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The incidence of postpartum hemorrhage (PPH) in the world is currently about 5% and has no tendency to decrease. Most maternal deaths associated with PPH are preventable. The patients respond appropriately to first-line treatments for PPH, which include uterotonics, uterine massage, and tranexamic acid; however, 10–20% of these patients remain refractory and require the use of second-line interventions. In case of severe refractory PPH, the patient often undergoes an emergency hysterectomy, which leads to loss of reproductive and

menstrual functions, but to date it remains an urgent surgical intervention aimed at saving the life of a mother with uncontrolled bleeding.

The article presents the historical aspects of the problem and overview of the current data on the management of refractory PPH with the use of compression methods, including compression measures (compression of the aorta or bimanual compression of the uterus), intrauterine balloon tamponade, endovascular methods (temporary balloon occlusion and embolization), ligation and temporary vascular occlusion using tourniquet hemostasis. Each of the methods has indications, contraindications, conditions, limitations, complications and effectiveness. The choice of the hemostasis method is known to depend on the preferences of the surgeon and the equipment of the clinics. Each of these methods can be used alone or in combination with other methods. However, conservative measures for preserving the uterus are acceptable only in a situation of hemodynamic stability of the patient when there is no life-threatening bleeding.

Conclusion: *The problem of management of refractory PPH continues to be relevant at the present time. Various methods of compression hemostasis have been approved and they are successfully used alone or in combination with each other. However, there is a lack of data on their most rational sequence, combination with each other and with other methods. It is necessary to continue research in this direction.*

Keywords: *postpartum hemorrhage, complex compression hemostasis, controlled balloon tamponade, compression suture, devascularization, uterine artery embolization, uterine vascular ligation.*

Authors' contributions: Artymuk N.V., Apresyan S.V. – developing the concept and design of the study; Artymuk D.A., Artymuk N.V., Marochko T.Yu. – search and analysis of the material; Artymuk D.A., Marochko T.Yu., Apresyan S.V. – writing the text; Artymuk N.V., Apresyan S.V. – editing the text.

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

Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artymuk D.A. Methods of compression hemostasis in the management of postpartum hemorrhage. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 16-24 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.203

Послеродовые кровотечения (ПРК) являются достаточно распространенным осложнением послеродового периода и могут возникать даже у пациенток без предрасполагающих факторов риска, являясь одной из основных причин материнской заболеваемости, в том числе в развитых странах [1]. Считается, что большинство случаев материнской смертности, связанной с кровотечением, можно предотвратить [2]. Частота ПРК в мире составляет около 5% и не имеет тенденции к снижению. Большинство пациенток адекватно реагируют на лечение ПРК первой линии, которое включает утеротоники, массаж матки и транексамовую кислоту. Однако 10–20% этих пациенток в конечном итоге не реагируют на вмешательства первой линии. Эта подгруппа рефрактерных случаев ПРК составляет большую часть заболеваемости и смертности, связанных с ПРК. Рефрактерное ПРК – это кровотечение, требующее использования вмешательств второй линии [3]. При возникновении массивных рефрактерных ПРК нередко выполняется экстренная гистерэктомия, которая приводит к потере репродуктивной и менструальной функций, сопровождается значительными нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [4]. Гистерэктомия до настоящего времени остается неотложным оперативным вмешательством, которое направлено на спасение жизни родильницы при неконтролируемом кровотечении [5]. Кроме того, для уменьшения операционной кровопотери и достижения надежного гемостаза в настоящее время предложено множество различных альтернативных методов, включая методы компрессионного гемостаза, т.е. методы, основанные на компрессии (сдавлении) матки и/или магистральных сосудов.

Liu L.Y. et al. к мероприятиям второй линии при рефрактерных ПРК относят компрессионные мероприятия (компрессию аорты или бимануальную компрессию матки), внутриматочную баллонную тампонаду и применение непневматической противошоковой одежды при необходимости транспортировки [3].

Наружные компрессионные методы

Использование бимануальной компрессии матки или внешней компрессии брюшного отдела аорты для лечения ПРК вследствие атонии матки после вагинальных родов в качестве меры временного гемостаза на этапе транспортировки в операционную или на период ожидания квалифицированной помощи рекомендуется ВОЗ (2021) и FIGO (2022) [6, 7], а также профессиональными медицинскими сообществами Великобритании (Британский Королевский колледж акушеров-гинекологов, RCOG (2017)), России (Российское общество акушеров-гинекологов, РОАГ (2021)), Германии (Немецкое общество гинекологии и акушерства, DGGG (2018)) [8–10].

Идея компрессионного гемостаза при ПРК принадлежала ранее профессору Г.А. Ушаковой (Кемерово); в своей кандидатской диссертации на тему «Метрогемостат в профилактике и лечении ранних послеродовых кровотечений» (1966) она доказала эффективность комбинированного использования метрогемостата (алюминиевая чаша с фиксирующими резинками), который накладывался на переднюю брюшную стенку, и внутриматочной тампонады марлевым тампоном в про-

филактике у пациенток высокого риска и лечении ПРК. На рисунке 1 представлено фото родильницы в раннем послеродовом периоде с метрогемостатом, наложенным на переднюю брюшную стенку (фото из архива проф. Г.А. Ушаковой, 1966 г.).

Компрессионный гемостаз с применением эластичного бинта, предложенный Palacios-Jaraquemada J. [11] и Kimmich N. [12], до настоящего времени не регламентирован в Российской Федерации, поскольку описание его эффективного применения имеется только у небольшого количества пациенток. Palacios-Jaraquemada J. et al. у 10 пациенток с массивным ПРК после применения наружной компрессии аорты, лапаротомии и определения источника кровотечения накладывали компрессионные швы и вводили внутриматочно фибриновый клей с последующим наложением наружной эластичной повязки на матку для ее сдавления. После остановки кровотечения, через 45 минут, повязку снимали и зашивали матку и брюшную полость [11].

Kimmich N. et al. представили результаты применения методики компрессии матки путем обматывания ее эластичным бинтом у трех пациенток с атонией матки при операции кесарева сечения [12].

В Российской Федерации Михайловым А.В. и соавт. (2018) запатентован способ лечения ПРК путем наложения эластичного бинта по направлению от дна матки к нижнему сегменту, не доходя до раны, обеспечивая максимальное сжатие тела матки до нижнего сегмента не менее чем на 30 минут. Эффективное применение данной методики описано у трех пациенток [13].

РОАГ (2021) рекомендует при ПРК использование следующих органосберегающих технологий, основанных на компрессии: компрессия брюшного отдела аорты, бимануальная компрессия матки, деваскуляризация, компрессионный шов на матку, управляемая баллонная тампонада (УБТ) [8].

При этом каждый из методов имеет показания, противопоказания, условия, ограничения, осложнения и эффективность.

Общепризнано, что выбор метода гемостаза зависит от предпочтений хирурга и оснащения клиник. Каждый из этих методов может применяться как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами [14]. Однако следует подчеркнуть, консервативные меры по сохранению матки допустимы только в том случае, если пациентка гемодинамически стабилизирована и не имеет опасного для жизни кровотечения [5].

Методы деваскуляризации

К методам деваскуляризации, которые могут применяться для управления рефрактерными перипартальными кровотечениями, относятся эндоваскулярные методы (временная баллонная окклюзия и эмболизация), перевязка магистральных сосудов и окклюзия с применением турникетных жгутов. На рисунке 2 представлены методы деваскуляризации, которые могут применяться при рефрактерных перипартальных кровотечениях.

Метод комплексного компрессионного гемостаза был предложен при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с врастанием плаценты Шмаковым Р.Г. и соавт. (2017) [15]. Далее эта методика продолжала активно изучаться у пациенток с различными степенями патологического прикрепления плаценты как изолированно, так и в сочетании с другими методами деваскуляризации [16–18].

Шмаковым Р.Г. и соавт. (2019) был представлен *пятилетний опыт применения методики наложения* турникетных жгутов билатерально на основание широких связок с захватом маточной трубы, мезосальпинкса, собственной связки яичника и шеечно-перешеечной области матки в проекции деления маточной артерии на восходящую и нисходящую ветвь у 98 беременных с врастанием плаценты. Кровопотеря закономерно была больше, гистерэктомия требовалась чаще у пациенток с более выраженной степенью врастания плаценты: 9,4% против 33,3% (p=0,038) [18].

В англоязычной литературе для обозначения альтернативных методов лечения перипартальных гипотонических кровотечений, основанных на компрессии, чаще применяется термин «механический гемостаз» [19].

Рис. 1. Метрогемостат, наложенный на переднюю брюшную стенку, у родильницы в раннем послеродовом периоде с ПРК (из архива проф. Г.А. Ушаковой, 1966 г.)



Рис. 2. Методы деваскуляризации при рефрактерных перипартальных кровотечениях



Примечание: МА – маточные артерии; ПА – подвздошные артерии; ЯА – яичниковые артерии, АКСМ – артерии круглых связок матки.

Понятие «комплексный компрессионный гемостаз» впервые в Российской Федерации регламентировано в 2023 г. в клинических рекомендациях у пациенток с врастанием плаценты [14]. В этом документе комплексный компрессионный гемостаз представлен наряду с другими органосберегающими альтернативными подходами, такими как эндоваскулярные методы (эмболизация маточных артерий (ЭМА), баллонирование внутренних или общих подвздошных артерий, аорты), деваскуляризация матки (перевязка маточных артерий, перевязка/временная окклюзия внутренних подвздошных артерий/окклюзия общих подвздошных артерий).

Перевязка сосудов

Считается, что впервые в эксперименте перевязку маточных и яичниковых артерий у беременных собак произвел А.А. Муратов (1879). Технология перевязки маточных сосудов при маточных кровотечениях была подробно описана в дальнейшем в трудах российских ученых в начале XX в. (Снегирев В.Ф., Адрузов Н., 1907; Никольский А.М., 1912; Губарев А.П., 1928). Waters (1952) описал перевязку маточных артерий с хорошими результатами при 8 случаях серьезных кровотечений в послеродовом периоде [20]. Цирюльниковым М.С. в 1979 г. были описаны техника (тройное нисходящее лигирование) и результаты двусторонней перевязки круглой связки, маточно-яичниковой и маточной артерий при обильном кровотечении в третьем периоде родов. Автор выполнил эту процедуру сначала у 9 обезьян, затем у 24 женщин [21]. Перевязка маточных артерий является высокоэффективной и в настоящее время наиболее часто выполняемой хирургической операцией при ПРК. Однако, блокируя кровоснабжение тела матки, возможно уменьшение кровотока в яичниковых артериях, что может вызвать серьезные нарушения функции яичников [22].

Liu W. et al. проводили сравнительную оценку эффективности и безопасности перевязки маточных артерий (n=50) и ЭМА (n=50) у пациенток с ПРК после операции кесарева сечения. После обеих процедур восстановление кровотока и гормональной функции яичников происходило одинаково, восстановление менструального цикла зарегистрировано через 41–42 недели. Однако при перевязке маточных артерий регистрировалась статистически значимо меньшая кровопотеря, чем при ЭМА, соответственно 1627±403,62 и 1778±429,16 мл (p=0,039). При ЭМА объем кровопотери был больше за счет более длительного периода подготовки. Однако продолжительность самого вмешательства была больше при перевязке маточных артерий, чем при ЭМА, – 60,46±13,70 и 44,49±7,43 минут (p=0,032) [23].

Пошаговая деваскуляризация матки более четко регламентирована рекомендациями RCOG (2017), в которых описана последовательная перевязка первоначально одной маточной артерии, далее – обеих маточных артерий, затем – нисходящей ветви маточных артерий, далее – одной яичниковой артерии и в завершение – обеих яичниковых артерий [9]. DGGG (2018) также определяют возможность, помимо перевязки маточной артерии, для гемостаза использование ступенчатой деваскуляризации матки, техника которой предполагает 5 последовательных этапов лигирования восходящих и нисходящих ветвей маточных артерий и коллатеральных ветвей яичниковых артерий [10].

Эмболизация маточных артерий

ЭМА, по мнению FIGO (2022), может быть одной из консервативных мер лечения ПРК, если для ее использования доступны технические условия и квалифицированные человеческие ресурсы [7]. Возможность проведения этой интервенции при ПРК регламентирована также и другими профессиональными медицинскими сообществами [9, 10].

Селективная ЭМА при ПРК применяется с 1979 г. Осложнения при выполнении этой процедуры встречаются, по данным Cheong J.Y. (2014), в 14,5% случаев, в 10,3% случаев это осложнения, связанные с кровотечением (острая почечная, печеночная недостаточность, отек легких), а в 6% – осложнения, связанные непосредственно с ЭМА: лихорадка, гематома, некроз матки, требующий гистерэктомии (в 2,7% случаев) [24].

По данным Zhang X.Q. et al., частота осложнений ЭМА достигает 22,8%; при этом постэмболизационный синдром диагностируется у 13,2%, нарушения менструального цикла выявляются у 22,8%, массивный некроз – у 4,9%, невропатия – у 9,38%, гематома – у 2,91%, осложнения самой процедуры – у 3%. При этом гистерэктомия в связи с возникшими осложнениями выполняется у 5,6%, а гистерэктомия при последующей беременности – у 22,7% женщин. При этом так называемая техническая эффективность зарегистрирована у 99,3%, а клиническая эффективность – у 99,5% женщин [25].

По данным Kosai S. et al., эффективность ЭМА при ПРК составляет 87,2%, а основным фактором риска неудачной попытки ЭМА является анатомическая особенность – сужение маточной артерии при цифровой ангиографии, поэтому процедура ЭМА должна проводиться после устранения вазоспазма [26].

Несмотря на то что ЭМА является высокоэффективной процедурой, сохраняющей фертильность, и даже описан случай успешных родов после четырех процедур ЭМА, имеются сведения о возможных плацентарных нарушениях, рецидивах ПРК и увеличении частоты невынашивания беременности после этой процедуры, что требует проведения дальнейших исследований [27].

Временная баллонная окклюзия магистральных сосудов

Временная баллонная окклюзия магистральных сосудов в настоящее время изучена достаточно хорошо; имеются данные по ее эффективности и безопасности у большого количества пациентов. В настоящее время считается, что наибольшая

Таблица. Эффективность временной баллонной окклюзии аорты, внутренней и общей подвздошной артерий для профилактики ПРК

Уровень окклюзии	Количество исследований [ссылки на источники литературы]	Общее количество пациенток	Кровопотеря, мл	Частота гистерэктомии, %
Внутренняя подвздошная артерия	13 [29–37]	850	2207,8±2044,9	0–76,7
Общая подвздошная артерия	5 [30, 36, 38–41]	152	2207,8 ± 2044,9	0–84,6
Брюшной отдел аорты	10 [30, 37, 38, 41–45]	1305	3949,5	0–59,0

эффективность достигается при временной окклюзии брюшного отдела аорты [28–30].

Цхай В.Б. и соавт. провели анализ эффективности различных методов хирургического гемостаза у пациенток с врастанием плаценты. Авторами продемонстрировано, что идеального метода деваскуляризации при врастании плаценты до настоящего времени не существует; однако наибольшую эффективность демонстрируют метод временной баллонной окклюзии брюшной аорты и отечественный метод дистального компрессионного гемостаза [28].

Эффективность временной баллонной окклюзии аорты, внутренней и общей подвздошной артерий для профилактики ПРК, по данных различных авторов, представлена в таблице.

Курцер М.А и соавт. продемонстрировали эффективность временной баллонной окклюзии общей подвздошной артерии у 69 (98,6%) беременных женщин с врастанием плаценты в рубец на матке. При этом эндоваскулярные осложнения зарегистрированы у 4 (5,7%) рожениц: диссекция сосуда и формирование дефекта контрастирования артерии. У 2 (6,5%) пациенток в отдаленном периоде менструальная функция так и не восстановилась [45].

В 2010 г. специалисты из Великобритании (университетская клиника Святого Георгия, Лондон) предложили методику Triple-P как альтернативу перипартальной гистерэктомии при *placenta percreta*. Этот метод предполагал проведение периоперационной локализации верхнего края плаценты, деваскуляризации органов малого таза (временная баллонная окклюзия внутренней подвздошной артерии) и отделение плаценты с иссечением миометрия и последующим устранением дефекта миометрия (метропластика) [46].

В ретроспективном исследовании Pinas-Carrillo A. et al., основанном на результатах 50 пациенток с врастанием плаценты, которые прошли процедуру Triple-P с сентября 2010 г. по май 2017 г. в родильном отделении клиники Святого Георгия, средняя интраоперационная кровопотеря составила 2318 мл (диапазон: 400–7300 мл), а средняя продолжительность пребывания в больнице – 4 дня (диапазон: 2–8 дней). У 3 женщин (6,0%) развился артериальный тромбоз без каких-либо долгосрочных осложнений, гистерэктомия не проводилась [47].

В настоящее время считается, что, поскольку в 14% случаев установка баллона происходит до рождения плода, необходимы дальнейшие исследования для определения безопасности окклюзии аорты до родоразрешения [48].

Компрессионные швы на матку

В 1997 г. B-Lynch были впервые применены компрессионные швы на матку при ПРК. С тех пор разработано большое количество различных компрессионных швов на матку. До настоящего времени не было продемонстрировано доказательств высокого уровня, что какой-либо компрессионный шов имеет преимущества и обеспечивает лучший и более безопасный гемостаз при ПРК [49].

Выбор шва определяется клинической ситуацией и опытом хирурга. Так, по мнению Moleiro M.L. et al. (2019), при гипотоническом кровотечении приемлем любой вариант компрессионного шва, тогда как при *placenta previa* имеет преимущества шов по Cho или Hayman, а при *placenta accreta* – шов по Cho [50]. Тем не менее наиболее изученным является именно шов по B-Lynch; по данным метаанализа Nalini N. et al. (2022), который включал 30 исследований и 1270 пациенток, частота контролируемых кровотечений при применении этого шва составила 94%, частота гистерэктомий – 7%, совокупная частота хирургических осложнений – также 7% [51].

Позднее были предложены различные модификации продольного шва по Хайману, Нельсону, Берчу, Мансору, Матсубару, Сантра; поперечные швы по Хакеталу, Куабу; комбинированные продольно-поперечные швы по Перейру; шов Радзинского–Рымашевского; шов Курцера; стандартный многогранный шов в нижнем маточном сегменте по Менгу; компрессионный шов с параллельной петлей; П-образный шов по Чо; сборочный компрессионный шов по Станоевику и т.д. [52–55].

В целом все компрессионные швы на матку имеют как преимущества, так и недостатки. Так, по мнению Бодыкова Г.Ж. и соавт. (2021), к их преимуществам относятся быстрота применения, эффективность до 90%, отсутствие необходимости специального инструментария, отсутствие влияния на репродуктивную и менструальную функции. Недостатками компрессионных швов являются риск прорезывания швов матки, повреждение мочеточников, облитерация цервикального канала, образование пиометры, синехий и гематомы в области воронко-тазовых связок [52].

По данным Kwong L.T., частота осложнений при наложении компрессионных швов на матку (по Б-Линчу/Хайману/Чо) и компрессионных швов в сочетании с дополнительными методами (перевязкой маточных артерий или ЭМА) была сопоставима и составила для вторичного крово-

Частота стерэктомии, %
0–76,7
0–84,6
0–59,0

течения 14,8 и 11,9%, для эндометрита – 14,8 и 14,3%, для задержки продуктов зачатия – 3,7 и 9,5% соответственно [53].

Кроме того, разработаны различные варианты надплацентарного сборочного шва, например, по Баринову С.В. (2017) [56]; нами была предложена модификация надплацентарного шва – двусторонний кисетный шов на нижний сегмент матки, который в сочетании с перевязкой нисходящей ветви маточной артерии и УБТ продемонстрировал эффективность при предлежании плаценты и несостоятельности рубца на матке после иссечения [57].

Управляемая баллонная тампонада

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2021), FIGO (2022), РОАГ (2021), RCOG (2017), DGGG (2018) использование баллонной тампонады матки рекомендуется как эффективный нехирургический метод, который потенциально может улучшить выживание женщин с ПРК вследствие атонии матки после исключения задержки продуктов зачатия или разрыва матки как способствующего фактора [6–10]. УБТ является одной из современных технологий для контроля ПРК и предотвращения гистерэктомии и должна применяться при отсутствии эффекта от утеротонической терапии при ПРК как вмешательство первой линии для большинства женщин, у которых гипотония матки является единственной или главной причиной кровотечения [58]. Российские и немецкие клинические рекомендации регламентируют возможность применения при рефрактерных кровотечениях УБТ совместно с наложением гемостатических компрессионных швов [8, 10].

Сравнительное исследование, проведенное Ramler P.I. et al., показало одинаковую эффективность внутриматочной баллонной тампонады (n=50) и ЭМА (n=50) при лечении персистирующих ПРК. Гистерэктомия была проведена в 5 случаях в обеих группах, у 1 пациентки в группе ЭМА произошло тромбоэмболическое осложнение [59].

Систематический обзор и метаанализ Suarez S. et al., который включал 91 исследование, 4729 женщин (6 РКИ, 1 кластерное рандомизированное исследование, 15 нерандомизированных исследований и 69 серий случаев), продемонстрировал эффективность УБТ в 85,9% (ДИ 83,9–87,9%), в том числе при родоразрешении операцией кесарева сечения – в 81,7%, при вагинальных родах – в 87,0%. Авторами показано, что УБТ наиболее эффективна при атонии матки (87,1%) и предлежании плаценты (86,8%) и, напротив, наименее эффективна при врастании плаценты (66,7%) и задержке продуктов зачатия (76,8%) [60].

Краткосрочные осложнения при УБТ регистрировались значительно реже, чем при использовании компрессионных швов и методов деваскуляризации (перевязке сосудов, ЭМА), а на долгосрочные последствия (фертильность, частота живорождения, менструальный цикл) УБТ влияния не оказывала. Инфекционные осложнения регистрировались у 2,3–6,5% женщин после применения УБТ, разрывы шейки матки – в 1,7%, разрывы влагалища – в 4,8%, разрывы разреза на матке – в 1,9%, острая псевдообструкция толстой кишки – в 2,0%, перфорация матки – в 2,0% случаев [60].

Многие профессиональные сообщества в настоящее время рекомендуют использование двухбаллонной маточно-влагалищной системы, поскольку она дает дополнительные преимущества в виде компрессии сосудов нижнего сегмента матки [10].

Исследования последних лет продемонстрировали эффективность терапии рефрактерных ПРК при помощи внутриматочного устройства (система Jada). По сравнению с баллонной тампонадой матки, при которой для лечения атонии матки применяется внешнее давление на стенки матки, система Jada создает внутриматочный вакуум, вызывающий сужение кровеносных сосудов миометрия для гемостаза. Вакуум обычно применяется в течение как минимум часа после остановки кровотечения, чтобы предотвратить рецидив кровотечения. Эффективность данного устройства, по данным проведенных исследований, составила от 86 до 100% [3, 61].

Заключение

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время проблема управления рефрактерными ПРК продолжает оставаться актуальной. Одобрены различные методы компрессионного гемостаза, которые успешно применяются как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Однако данных о наиболее рациональной их последовательности, комбинации между собой и с другими методами недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература/References

1. *Баринов С.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Надежина Е.С., Лазарева О.В., Ковалева Ю.А., Гребенюк О.А., Раздобедина И.Н.* Послеродовая гистерэктомия: причины акушерских кровотечений, усовершенствованный подход к выполнению оперативного вмешательства. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 95-102. [Barinov S.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Nadezhina E.S., Lazareva O.V., Kovaleva Yu.A., Grebenyuk O.A., Razdobedina I.N. Postpartum hysterectomy: causes of obstetric hemorrhage, improved approach to surgical intervention. Obstetrics and Gynecology. 2022; (4): 95-102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102.
2. *Evensen A., Anderson J.M., Fontaine P.* Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. Am. Fam. Physician. 2017; 95(7): 442-49.
3. *Liu L.Y., Nathan L., Sheen J.J., Goffman D.* Review of current insights and therapeutic approaches for the treatment of refractory postpartum hemorrhage. Int. J. Womens Health. 2023; 15: 905-26. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S366675.
4. *Zhang Y., Yan J., Han Q., Yang T., Cai L., Fu Y., Cai X., Guo M.* Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage: a 12-year review. Medicine (Baltimore). 2017; 96(45): e8443. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000008443.
5. *Gilmandyar D., Thornburg L.L.* Surgical management of postpartum hemorrhage. Semin Perinatol. 2019; 43(1): 27-34. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.006.
6. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/ Accessed 2021.

7. *Escobar M.F., Nassar A.H., Theron G., Barnea E.R., Nicholson W., Ramasauskaite D.* et al. FIGO safe motherhood and newborn health committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2022; 157 (Suppl.1): 3-50. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14116.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Послеродовые кровотечения. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Postpartum bleeding. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
9. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. BJOG. 2017; 124(5): e106-e149. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14178.
10. *Schlembach D., Helmer H., Henrich W., von Heymann C., Kainer F., Korte W.* et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018; 78(4). https://doi.org/10.1055/a-0582-0122.
11. *Palacios-Jaraquemada J., Fiorillo A.* Conservative approach in heavy postpartum hemorrhage associated with coagulopathy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010; 89(9): 1222-5. https://doi.org/10.3109/00016349.2010.491524.
12. *Kimmich N., Engel W., Kreft M., Zimmermann R.* Uterus Wrapping: a novel concept in the management of uterine atony during cesarean delivery. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2015; 2015: 195696. https://doi.org/10.1155/2015/195696.
13. Патент на изобретение RU 2673984 C1, 03.12.2018. Заявка № 2017121998 от 22.06.2017. *Михайлов А.В., Шман В.В., Державина Н.Е.* Способ лечения послеродового кровотечения. [Patent for invention RU 2673984 C1, 03.12.2018. Application No. 2017121998 dated 06/22/2017. Mikhailov A.V., Shman V.V., Derzhavina N.E. Method for the treatment of postpartum hemorrhage. (in Russian)].
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты). Клинические рекомендации. 2023. [Ministry of Health of the Russian Federation. Pathological attachment of the placenta (presentation and ingrowth of the placenta). Clinical guidelines. 2023. (in Russian)].
15. Патент на изобретение RU 2627633 C, 09.08.2017. *Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виницкий А.А.* Комплексный компрессионный гемостаз при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с врастанием плаценты. [Patent for invention RU 2627633 C, 08/09/2017. Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinitsky A.A. Complex compression hemostasis when performing organ-preserving operative delivery in patients with placenta accreta. (in Russian)].
16. *Куликов И.А., Шмаков Р.Г., Белоусова Т.Н., Плахотина Е.Н., Низяева Н.В., Гейлис И.А., Искаков Д.Д., Милютина Е.Р., Вдовиченко Е.А., Прочаковский Д.В.* Эффективность метода дистального компрессионного гемостаза с применением турникетов в сочетании с баллонной тампонадой влагалища вагинальным катетером Жуковского при родоразрешении беременных с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 58-66. [Kulikov I.A., Shmakov R.G., Belousova T.N., Plakhotina E.N., Nizyaeva N.V., Geilis I.A., Iskakov D.D., Milyutina E.R., Vdovichenko E.A., Prochakovsky D.V. Efficacy of the tourniquet hemostasis combined with vaginal balloon tamponade using a Zhukovsky vaginal catheter during delivery in placenta accreta spectrum. Obstetrics and gynecology. 2022; 10: 58-66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.58-66.
17. *Таланова И.Е., Смолин С.А., Умарова А.И., Белова К.А., Балагурова Е.В.* Опыт применения метропластики с использованием дистального компрессионного гемостаза для проведения органосохраняющей операции при врастании плаценты. Проблемы репродукции. 2021; 27(5): 142 46. [Talanova I.E., Smolin S.A., Umarova A.I., Belova K.A., Balagurova E.V. Experience in using metroplasty using distal compression hemostasis for organ-preserving surgery at placenta accreta. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(5): 142 46. https://doi.org/10.17116/repro202127051142 (In Russian)].
18. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Федорова Т.А., Ежова Л.С., Быченко В.Г., Бойкова Ю.В.* Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова). Доктор. Ру. 2019; 11(166): 29-34. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Piregov A.V., Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Fedorova T.A., Ezhova L.S., Bychenko V.G., Boykova Yu.V. Conservative surgery in abnormal placenta invasion (5-year experience of V.I. Kulakov National medical scientific centre of obstetrics, gynaecology and perinatal medicine). Doctor.Ru. 2019; 11(166): 29-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-23782019-166-11-29-34.
19. *Kellie F.J., Wandabwa J.N., Mousa H.A., Weeks A.D.* Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 7 (7): CD013663. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013663.
20. *Орлов В.М., Ковалева Ю.В.* Применение перевязки маточной артерии в оперативном акушерстве и гинекологии. Охрана материнства и детства. 2006; 1(7): 57-64. [Orlov V.M., Kovaleva Yu.V. The use of ligation of the uterine artery in operative obstetrics and gynecology. Protection of motherhood and childhood. 2006; 1(7): 57-64. (in Russian)].
21. *Tsirulnikov M.S.* Ligation of the uterine vessels during obstetrical hemorrhages. Immediate and long-term results (author's transl). Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). 1979; 8(8): 751-53.
22. *Cabrera R.C., Vigeras A., Ribeiro R., Zomer M.T., Kondo W.* Laparoscopic variants of temporary uterine artery ligation. J. Minim. Invasive Gynecol. 2019; 27(4): 811-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.026.
23. *Liu W., Yin W.* Effect of uterine artery ligation and uterine artery embolization on postpartum hemorrhage due to uterine asthenia after cesarean section and its effect on blood flow and function of uterine and ovarian arteries. J. Health Eng. 2022; 2022: 1337234. https://dx.doi.org/10.1155/2022/1337234.
24. *Cheong J.Y., Kong T.W., Son J.H., Won J.H., Yang J.I., Kim H.S.* Outcome of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: a retrospective review of 117 cases. Obstet. Gynecol. Sci. 2014; 57(1): 17-27. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2014.57.1.17.
25. *Zhang X.Q., Chen X.T., Zhang Y.T., Mai C.X.* The mergent pelvic artery embolization in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. Surv. 2021; 76(4): 234-44. https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000887.
26. Kosai S., Higashihara H., Yano H., Kashiwagi E., Nagai K., Tanaka K., et al. Risk factors associated with clinical failure of uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. J. Vasc. Interv. Radiol. 2023; 34(1): 95-101. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2022.09.018.
27. *Lindquist J.D., Vogelzang R.L.* Pelvic artery embolization for treatment of postpartum hemorrhage. Semin. Intervent. Radiol. 2018; 35(1): 41-7. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1636520.
28. *Цхай В.Б., Бакунина А.А.* Сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического гемостаза у пациенток с врастанием плаценты. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13(3): 161-72. [Tskhay V.B., Bakunina A.A. Comparative analysis of the eff ectiveness of diff erent methods of surgical hemostasis in patients with placenta accreta spectrum disorders. Medical Herald of the South of Russia. 2022; 13(3): 161-72. (in Russian)]. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-161-172.
29. *Chen M., Lv B., He G., Liu X.* Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 145(1): 110-5. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12763.
30. *Peng Y., Jiang L., Peng C., Wu D., Chen L.* The application of prophylactic balloon occlusion of the internal iliac artery for the treatment of placenta accreta spectrum with placenta previa: a retrospective case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1): 349. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03041-4.
31. *Yu S.C.H., Cheng Y.K.Y., Tse W.T., Sahota D.S., Chung M.Y.* et al. Perioperative prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the prevention of postpartum hemorrhage in placenta previa: a randomized controlled trial. Am.

J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(1): 117.e1-117.e13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.024.

32. *Darwish H.S., Zaytoun H.A., Kamel H.A., Habash Y.H.* Prophylactic preoperative balloon occlusion of hypogastric arteries in abnormal placentation; 5 years experience. Egyptian Journal of Radiology Nuclear Medicine. 2014; 45(3): 751-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrnm.2014.05.018.

33. *Fan Y., Gong X., Wang N., Mu K., Feng L.* et al. A prospective observational study evaluating the efficacy of prophylactic internal iliac artery balloon catheterization in the management of placenta previa–accreta: A STROBE compliant article. Medicine (Baltimore). 2017; 96(45): e8276. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000008276.

34. *Dai M.J., Jin G.X., Lin J.H., Zhang Y., Chen Y.Y., Zhang X.B.* Pre-cesarean prophylactic balloon placement in the internal iliac artery to prevent postpartum hemorrhage among women with pernicious placenta previa. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 142(3): 315-20. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12559.

35. *Sallam H.F., Shady N.W.* Adjunctive intrauterine Foley's catheter balloon adding to hypogastric artery ligation in the conservative management of morbid adherent placenta previa. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2018; 7(6): 2093-9. http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20182316.

36. *Omar K., Galal M.*Comparison between placental site injection of vasopressin and bilateral internal iliac artery ligation to reduce blood loss during cesarean section for placenta praevia: a randomized controlled trial. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2017; 3(5715): 1-5. https://dx.doi.org/10.12816/0042234.

37. *Li K., Zou Y., Sun J., Wen H.* Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries, common iliac arteries and infrarenal abdominal aorta in pregnancies complicated by placenta accreta: a retrospective cohort study. Eur. Radiol. 2018; 28(12): 4959-67. https://dx.doi.org/ 10.1007/s00330-018-5527-7.

38. *Riazanova O.V., Reva V.A., Fox K.A., Romanova L.A., Kulemin E.S.* et al. Open versus endovascular REBOA control of blood loss during cesarean delivery in the placenta accreta spectrum: a single-center retrospective case control study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 258: 23-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.022.

39. *Chou M.M., Kung H.F., Hwang J.I., Chen W.C., Tseng J.J.* Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2015; 54(5): 493-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.013.

40. *Ono Y., Murayama Y., Era S., Matsunaga S., Nagai T.* et al. Study of the utility and problems of common iliac artery balloon occlusion for placenta previa with accreta. J. Obstet. Gynaecol.l Res. 2018; 44(3): 456-62. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13550.

41. *Tokue H., Tokue A., Tsushima Y., Kameda T.* Comparison of the safety and efficacy of PABO above or below the ovarian artery during cesarean delivery in patients with coexisting placenta accreta and placenta previa. Eur. J. Radiol. Open. 2021; 8: 100344. https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ejro.2021.100344.

42. *Wu Q., Liu Z., Zhao X., Liu C., Wang Y.* et al. Outcome of pregnancies after balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta during caesarean in 230 patients eth placenta praevia accreta. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2016; 39(11): 1573-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00270-016-1418-y.

43. *Zhu B., Yang K., Cai L.* Discussion on the timing of balloon occlusion of the abdominal aorta during a caesarean section in patients with pernicious placenta previa complicated with Placenta Accreta. Biomed. Res. Int. 2017; 2017: 8604849. https://dx.doi.org/10.1155/2017/8604849.

44. *Lu R., Chu R., Wang Q., Xu Y., Zhao Y., Tao G.* et al. Role of abdominal aortic balloon placement in planned conservative management of placenta previa with placenta increta or percreta. Front. Med (Lausanne). 2021; 8: 767748. https://dx.doi.org/10.3389/med.2021.767748.

45. *Курцер М.А., Нормантович Т.О., Григорьян А.М., Коноплев Б.А., Бреслав И.Ю., Амбарцумян Г.А., Мкртычян Б.Т., Писсарская Е.С., Сергачева А.С.* Ближайшие и отдаленные результаты временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при врастании плаценты. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(1): 116-22. [Kurtser M.A., Normantovich T.O., Grigoryan A.M., Konoplev B.A., Breslav I.Yu., Ambartsumyan G.A., Mkrtychyan B.T., Pissarskaya E.S., Sergacheva A.S. Immediate and long-term results of temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in placenta ingrowth. Gynecology. Obstetrics and Perinatology. 2022; 21(1): 116-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2022-1-116-122.

46. *Chandraharan E., Rao S., Belli A.M., Arulkumaran S.* The Triple-P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta percreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2012; 117(2): 191-4. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.12.005.

47. *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.

48. *Theodorou C.M., Rinderknecht T.N., Girda E., Galante J.M., Russo R.M.* Fetal and neonatal outcomes following maternal aortic balloon occlusion for hemorrhage in pregnancy: a review of the literature. J. Trauma Acute Care Surg. 2022; 92(1): e10-e17. https://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000003420.

49. *Shi C., Chen J., Chen A.* Clinical outcome analysis of modified B-Lynch sutures in the fundus uteri and part of the corpus uteri for the prevention of intraoperative haemorrhage during caesarean delivery in women with twin pregnancy: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2023; 23(1): 428. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05759-3.

50. *Moleiro M.L., Braga J., Machado M.J., Guedes-Martins L.* Uterine ompression sutures in controlling postpartum haemorrhage: a narrative review. Acta Med. Port. 2022; 35(1): 51-8. https://dx.doi.org/10.20344/amp.11987.

51. *Nalini N., Kumar A., Prasad M.K., Singh A.V., Sharma S., Singh B.* et al. Obstetric and maternal outcomes after B-Lynch compression sutures: a meta-analysis. Cureus. 2022; 14(11): e31306. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.31306.

52. *Бодыков Г.Ж., Балмагамбетова Г.Н., Лагунов И.И., Шмонин В.М., Хакиев У.А., Исмурзинова Д.А., Бекбаева Г.Т., Гасанова Л.А.* Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2021; 32(2): 65-7. [Bodykov G.Zh., Balmagambetova G.N., Lagunov I.I., Shmonin V.M., Khakiev U.A., Ismurzinova D.A., Bekbaeva G.T., Gasanova L.A. Surgical hemostasis in obstetric bleeding. Actual problems of theoretical and clinical medicine. 2021; 32(2): 65-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org /10.24412/2790-1289-2021-26567.

53. *Kwong L.T., So P.L., Wong S.F.* Uterine compression sutures with additional hemostatic procedures for the management of postpartum hemorrhage. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020; 46(11): 2332-39. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14426.

54. *Matsubara S., Yano H., Ohkuchi A., Kuwata T., Usui R., Suzuki M.* Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92(4): 378-85. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12077.

55. *Meng Y., Wu P., Deng D., Wu J., Lin X., Beejadhursing R.* et al. Multifaceted spiral suture: a hemostatic technique in managing placenta praevia or accrete: a retrospective study. Medicine (Baltimore). 2017; 96(49): e9101. https://dx.doi.org10.1097/MD.0000000000009101.

56. *Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медянникова И.В., Жилин А.В., Шавкун И.А., Шамина И.В.* Способ остановки послеродового кровотечения путем наложения гемостатического наружно-маточного сборочного надплацентарного шва. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(1): 53-61. [Barinov S.V., Tirskaya Yu.I., Medyannikova I.V., Zhilin A.V., Shavkun I.A., Shamina I.V. Procedure for stopping postpartum hemorrhage with a hemostatic external uterine assembly supraplacental suture. 2017; 17(1): 53-61. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/rosakush201717153-61.

57. Патент на изобретение RU 2797734 C1. Заявка № 2023111344, 05.02.2023. *Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Колесникова Н.Б., Артымук Д.А.* и др. Способ профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарево сечение у пациенток высокого риска (предлежание плаценты, несостоятельность рубца на матке). Заявлено 02.05.2023. Опубликовано 08.06.2023. Бюл. №16. [Patent for invention RU 2797734 C1, 06/08/2023. Application for a patent No. 2023111344 dated 02.05.2023. Artymuk N.V., Marochko T.Yu.,

Kolesnikova N.B., Artymuk D.A. et al. A method for preventing postpartum hemorrhage during caesarean section in high-risk patients (placenta previa, uterine scar defect) (in Russian)].

58. *Баринов С.В., Дикке Г.Б., Шмаков Р.Г.* Баллонная тампонада матки в профилактике массивных акушерских кровотечений. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 5-11. [Barinov S.V., Dicke G.B., Shmakov R.G. Balloon uterus tamponade in prevention of massive obstetric bleeding. Obstetrics and Gynecology. 2019; (8): 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org 10.18565/aig.2019.8.5-11.
59. *Ramler P.I., Henriquez D.D.C.A, van den Akker T, Caram-Deelder C., Groenwold R.H.H, Bloemenkamp K.W.M.* et al. TeMpOH-1 study group. Comparison of outcome between intrauterine balloon tamponade and uterine artery embolization in the management of persistent postpartum hemorrhage: a propensity score-matched cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(11): 1473-82. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13679.
60. *Suarez S., Conde-Agudelo A., Borovac-Pinheiro A., Suarez-Rebling D., Eckardt M., Theron G., Burke T.F.* Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222(4): 293.e1-293.e52. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287.
61. *D'Alton M.E., Rood K.M., Smid M.C., Skupski D.W., Subramaniam A., Gibson K.S.* et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. Obstet. Gynecol. 2020; 136(5): 882-91. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004138.

Поступила 28.08.2023
Принята в печать 16.11.2023
Received 28.08.2023
Accepted 16.11.2023

Сведения об авторах:

Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(3842)73-48-56, +7(960)923-33-55, artymuk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7014-6492, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

Марочко Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, marochko.2006.68@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5641-5246, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, sapresyan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7310-974X, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Артымук Дмитрий Анатольевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, martynych98@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7099-4405, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автор, ответственный за переписку: Наталья Владимировна Артымук, artymuk@gmail.com

Authors' information:

Natalya V. Artymuk, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3842)73-48-56, +7(960)923-33-55, artymuk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7014-6492, 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilova str., 22a.

Tatyana Yu. Marochko, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, marochko.2006.68@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5641-5246, 650060, Russia, Kemerovo, Voroshilova str., 22a.

Sergey V. Apresyan, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, sapresyan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7310-974X, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6.

Dmitry A. Artymuk, clinical resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, martynych98@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7099-4405, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6.

Corresponding author: Natalya V. Artymuk, artymuk@gmail.com

©Коллектив авторов, 2023

Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, Д.В. МАЛЬКО, В.А. МУДРОВ, Е.А. ШАМЕТОВА

ВИТАМИН D И COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Опыт пандемии COVID-19 показал, что беременные ввиду физиологических изменений в организме, направленных на сохранение беременности, относятся к группе высокого риска тяжелого течения заболевания и смертности. Риск возникновения новых эпидемических очагов в мире, по заключению экспертов ВОЗ, сохраняется; при этом введены ограничения в показаниях к вакцинации населения. Следовательно, является актуальным поиск дополнительных методов противоинфекционной защиты. Существует мнение, что к повышенной восприимчивости к вирусу SARS-COV2 также приводит дефицит витамина D, нередко имеющий место при беременности.

Цель: *Проведение анализа источников современной литературы по влиянию витамина D на течение COVID-19 у беременных.*

Материалы и методы: *Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2015 г. по настоящее время.*

Результаты: *В процессе прегравидарной подготовки пациенток (особенно группы риска) в период эпидемий и пандемий целесообразны контроль и/или коррекция уровня витамина D, играющего значимую роль, начиная от момента зачатия до родоразрешения. Дефицит витамина D у матерей определяет высокий риск заражения COVID-19, его тяжелого течения, нередко приводящего к неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам.*

Заключение: *Для снижения вероятности заболевания COVID-19, развития акушерских и инфекционных осложнений целесообразно поддерживать оптимальный уровень витамина D на протяжении всей беременности.*

Ключевые слова: *COVID-19, витамин D, беременные.*

Вклад авторов: Белокриницкая Т.Е. – концепция и дизайн исследования; Малько Д.В., Мудров В.А., Шаметова Е.А. – поиск и обработка источников литературы; Малько Д.В., Шаметова Е.А. – написание текста; Белокриницкая Т.Е., Мудров В.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Малько Д.В., Мудров В.А., Шаметова Е.А. Витамин D и COVID-19 у беременных. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 25-31
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.214

©A group of authors, 2023

T.E. BELOKRINITSKAYA, D.V. MALKO, V.A. MUDROV, E.A. SHAMETOVA

VITAMIN D AND COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia

The experience of the COVID-19 pandemic has shown that pregnant women are at high risk of severe disease and mortality due to physiological changes in the body aimed at maintaining pregnancy. According to WHO experts, the risk of new epidemic outbreaks in the world remains; at the same time, the number of indications for vaccination of the population has reduced. Therefore, it is necessary to search for additional methods of anti-infective protection. It is believed that vitamin D deficiency, which often occurs during pregnancy, also leads to increased susceptibility to the SARS-CoV-2 virus.

Objective: *To analyze the sources of modern literature on the effect of vitamin D on the course of COVID-19 in pregnant women.*

Materials and methods: *The databases and services, namely PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary, have been searched for publications of the Russian and foreign authors for the period from 2015 to the present.*

Results: *During epidemics and pandemics, it is advisable to control and/or correct the level of vitamin D in the patients in the preconception period (especially in the risk group), as this vitamin plays a significant role starting from the moment of conception to delivery. Vitamin D deficiency in mothers causes a high risk of COVID-19 infection as well as its severe course which often leads to adverse obstetric and perinatal outcomes.*

Conclusion: *It is reasonable to maintain optimal level of vitamin D during the whole pregnancy in order to reduce the likelihood of COVID-19 disease, the development of obstetric and infectious complications.*

Keywords: *COVID-19, vitamin D, pregnant women.*

Authors' contributions: Belokrinitskaya T.E. – developing the concept and design of the study; Malko D.V., Mudrov V.A., Shametova E.A. – searching and processing literature sources; Malko D.V., Shametova E.A. – writing the text; Belokrinitskaya T.E., Mudrov V.A. – editing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Belokrinitskaya T.E., Malko D.V., Mudrov V.A., Shametova E.A. Vitamin D and COVID-19 in pregnant women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 25-31 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.214

5 мая 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Аданом Гебреисус, три с половиной года назад объявивший миру о начале пандемии новой коронавирусной инфекции, озвучил, что статус пандемии COVID-19 отменен. Данное решение было принято ВОЗ на основании заключения экспертов Комитета по чрезвычайным ситуациям; однако при этом особо отмечено, что вирус по-прежнему может представлять опасность и сохраняется риск новых вспышек; поэтому всем странам и системам здравоохранения надлежит сохранять бдительность и следовать рекомендациям по долгосрочному ведению пандемии SARS-CoV-2 с учетом «Стратегического плана обеспечения готовности и реагирования на COVID-19 на 2023–2025 годы».

Опыт пандемии COVID-19 2020–2023 гг. показал, что беременные женщины более подвержены заражению ввиду физиологических изменений сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем, а также являются группой высокого риска тяжелого течения заболевания и смертности [1, 2]. Кроме того, изучена роль витамина D как ключевого регулятора ренин-ангиотензиновой системы, способного модулировать иммунные реакции, и установлено, что его недостаточность или дефицит могут быть связаны с усилением восприимчивости к инфекциям и развитием аутоиммунных заболеваний. Рецепторы к витамину D обнаружены у женщин в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, децидуальной ткани и плаценте, а также в макрофагах, моноцитах, пролиферирующих Т- и В-лимфоцитах, что говорит о важной роли витамина D в иммунном ответе организма. Он непосредственно влияет на пролиферацию Т-лимфоцитов, замедляет дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, угнетает образование Th1-ассоциированных цитокинов, стимулирует Th2-иммунный ответ [3, 4]. Меры изоляции, предпринятые в целях борьбы с распространением новой коронавирусной инфекции, поспособствовали усугублению ситуации с дефицитом витамина D. Многочисленные клинические данные, полученные в результате различных исследований, показали четкую положительную и статистически значимую корреляцию между заболеваемостью COVID-19 и дефицитом витамина D [5]. В то же время доказано, что беременные женщины – группа высокого риска развития дефицита витамина D [6].

Целью нашего исследования было проведение анализа источников современной литературы по влиянию витамина D на течение COVID-19 у беременных женщин.

Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2015 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «COVID-19», «витамин D», «беременные», «осложнения»/«vitamin D», «pregnant women», «complication».

Современные представления о биологической роли витамина D

За последнее время доказано, что роль витамина D выходит далеко за рамки регуляции гомеостаза кальция и здоровья костей, оказывая также «неклассическое» (внекостное) действие на организм человека – нейрогормональный эффект в развитии головного мозга у детей; поддержание когнитивных функций, памяти и поведения; иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты, реализуемые через усиление пролиферации лимфоцитов и увеличение синтеза цитокинов; противоопухолевый, анальгетический эффекты [7–9].

Витамин D – группа витаминов, включающая в себя шесть стеринов (витамины D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, $D_{6)}$. Для человека ключевую роль играют два из них: витамины D_2 – эргокальциферол, образующийся из эргостерола в клетках растений и поступающий в человеческий организм с пищей, и D_3 – холекальциферол – препрогормон, вырабатывающийся в коже под действием ультрафиолетового облучения из 7-дегидрохолестерина [10, 11].

В настоящее время, по мнению большинства экспертов, гиповитаминоз D определяется как уровень 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D) менее 20 нг/мл, дефицит витамина D – менее 10 нг/мл; оптимальным же содержанием 25(OH)D, отражающим скорость накопления как эндогенного, так и экзогенного витамина D, является уровень более 30 нг/мл [7, 12]. Именно поддержание оптимального уровня витамина D в крови позволяет полностью реализовать внекостные эффекты, в то время как уровень 25(OH)D 20–30 нг/мл определяет только костный и кальциевый гомеостаз.

Для понимания физиологии иммуномодулирующего и противовоспалительного действий витамина D необходимо разобраться в молекулярных механизмах его влияния на организм человека. Холекальциферол – секостероидный гормон, пре-

существенно синтезирующийся в коже, связывается с белком, связывающим витамин D, и транспортируется в печень, где превращается в 25(OH)D под действием печеночных гидроксилаз. В дальнейшем 25(OH)D попадает в почки, где 1α-гидроксилаза Cyp27B1 превращает 25(OH)D в активный метаболит витамина D – кальцитриол (1,25(OH)D) [9]. Именно активный кальцитриол приводит к синтезу и регуляции противомикробных пептидов – кателицидина hCAP18 и дефенсина-β2 [13, 14], которые имеют определенный витамин D-дозозависимый эффект, усиливают уничтожение патогенных микроорганизмов в фагоцитарных вакуолях, а также выступают как хемоаттрактант для нейтрофилов и моноцитов [15, 16]. Именно поддержание уровня сывороточного 25(OH)D выше 30 нг/мл необходимо для оптимальной индукции матричной РНК кателицидина hCAP18. Также иммуномодулирующие эффекты витамина D опосредованы воздействием на пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез цитокинов с ингибированием Th1-подобных цитокинов (IL2, IFNγ) и активацией Th2-подобных цитокинов (IL4, IL5, IL10, IL13), пролиферацию В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов [17, 18].

SARS-CoV-2 и витамин D

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 привела к мерам социальной изоляции, вынуждая многих людей оставаться дома, сокращая нахождение на открытом воздухе, что, по мнению Lippi G. et al. (2021) [20], Alpalhao M., Filipe P. (2020) [21], может привести к всплеску дефицита витамина D во всем мире, что связано со снижением когнитивных функций, развитием аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа, а также повышением общей смертности [19–21].

На сегодняшний день существует большое количество систематических обзоров по влиянию витамина D на течение коронавирусной инфекции, где показано, что дефицит витамина D приводит как к повышенной восприимчивости к вирусу SARS-COV-2, так и к большей вероятности развития осложненных форм и летальных исходов заболевания [22, 23]. Известно, что смертность среди пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний составляет 0,9%; однако с увеличением возраста пациентов и количества сопутствующих заболеваний этот показатель прогрессивно растет [24]. Результаты исследований, в которых ученые оценивали взаимосвязь уровня витамина D в сыворотке с острыми респираторными инфекциями, показали, что население стран с более низким уровнем витамина D в сыворотке имеют более высокий уровень инфицирования и смертности вследствие инфекции SARS-CoV-2 [25].

Из метаанализа, проведенного Pereira M. et al. (2022), следует, что дефицит витамина D сопутствовал случаям тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в 64% случаев (ОШ=1,64; 95% ДИ 1,30–2,09, $p<0,05$); недостаточное содержание 25(OH)D в сыворотке крови (менее 20 нг/мл), в свою очередь, способствовало увеличению случаев госпитализации (ОШ=1,81; 95% ДИ 1,41–2,21; $p<0,05$) и смертности (ОШ=0,82; 95% ДИ 1,06–2,58; $p<0,05$) от COVID-19, однако уровень витамина D не влиял на вероятность заражения инфекцией (ОШ=1,35; 95% ДИ 0,80–1,88; $p>0,05$) [26]. Однако в метаанализах Kazemi A. et al. (2021) [27], Liu N. et al. (2021) [28], Petrelli F.et al. (2021) [29] имеются данные, которые указывают на наличие связи дефицита сывороточного 25(OH)D с повышенным риском заражения COVID-19.

Согласно исследованию, проведенному Abrishami A. et al. (2021), средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке была значительно ниже ($p<0,001$) у умерших (13,83±12,53 нг/мл) в сравнении с выписанными пациентами (38,41±18,51 нг/мл) [30]. Xie Y. et al. (2023) указали, что дефицит витамина D усугублял тяжесть заболевания [31]. В то же время Güven M. и Gultekin H. (2022) не выявили связи между уровнем 25(OH)D и смертностью от SARS-CoV-2 [32].

В метаанализе D'Ecclesiis O. et al. (2022) рассмотрены основные исходы COVID-19, такие как тяжесть течения заболевания с точки зрения необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии, продолжительность пребывания в больнице или смертность, а также основные факторы, связанные с воздействием витамина D: исходный дефицит или недостаточность, а также прием витамина D. Было показано, что на фоне приема добавок с витамином D отмечалось улучшение исходов COVID-19, с более чем вдвое снижением риска тяжести и смертности [33]. В метаанализе Varikasuvu S.R. et al. (2022) показано, что использование добавок с витамином D улучшает течение COVID-19 (ОР=0,60; 95% ДИ 0,40–0,92, $p=0,02$). Пациенты с COVID-19, получающие витамин D, реже госпитализируются в отделение интенсивной терапии и реже умирают в сравнении с пациентами, не принимавшими 25(OH)D (ОР=0,46; 95% ДИ 0,24–0,89, $p=0,02$) [34].

Таким образом, можно сделать вывод, что риск заражения новой коронавирусной инфекцией и тяжесть ее течения напрямую зависят от уровня 25(OH)D в организме человека, а прием витамина D снижает риск как тяжелого течения, так и развития осложнений и летального исхода.

Витамин D и беременность

Несмотря на очевидную глобализацию и развитие медицины, дефицит витамина D и в настоящее время распространен среди населения разных стран, рас и возрастных групп, особенно среди женщин репродуктивного возраста. Факторами, способствующими развитию недостаточности витамина D, являются: частое использование солнцезащитных косметических средств, недостаточная инсоляция, употребление табака, ожирение, недостаточное потребление витамина D или нарушение всасывания в кишечнике, сезонные колебания, которые наблюдаются в умеренных широтах, а также неко-

торые патологические состояния, такие как почечная или печеночная недостаточность, хроническое воспаление. Хотя витамин D важен для здоровья опорно-двигательного аппарата, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что витамин D также может быть важен для фертильности, исходов беременности и лактации [35].

Оптимальный уровень витамина D необходим уже на начальных стадиях беременности. Он модулирует иммунную систему таким образом, что кальцитриол ингибирует высвобождение Th1-цитокинов и увеличивает синтез Th2-цитокинов, которые доминируют при имплантации плодного яйца, а также способствует трансформации эндометрия в децидуальные клетки и усиливает экспрессию гена *HOXA10*, ответственного за имплантацию плодного яйца и миелоидную дифференцировку эмбриона, тем самым предотвращая его отторжение [36]. Помимо этого, в синцитиотрофобласте витамин D способствует усилению синтеза хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, эстрогена и прогестерона, а также обеспечивает антимикробный эффект трофобласта [37].

Ряд исследований подтверждает влияние витамина D на результаты ЭКО, при котором беременность наступала практически в два раза чаще у женщин с исходным уровнем 25(OH)D более 20 нг/мл, по сравнению с пациентками, у которых определялся дефицит витамина D менее 20 нг/мл. По результатам другого исследования, оптимальный уровень витамина D влиял не только на успешную беременность у пациенток после ЭКО, но и улучшал результаты контролируемой гиперстимуляции яичников [36].

Существуют данные о связи уровня 25(OH)D с развитием преждевременных родов. Так, Bodnar L.M. et al. (2014) исследовали частоту преждевременных родов в зависимости от сезонных колебаний витамина D и действия солнечного света, согласно чему, наибольшее количество случаев преждевременных родов наблюдалось при зачатии в осенне-зимний период из-за уменьшения продолжительности светового дня и, как следствие, дефицита витамина D [38]. Li N. et al. (2017) пришли к выводу, что преждевременные роды вызваны не только дефицитом 25(OH)D, но и снижением экспрессии рецепторов к витамину D и уровня трансформирующего фактора роста по сравнению с доношенной беременностью [39]. Однако исследование Yu L. et al. (2019) не выявило связи между дефицитом/недостаточностью витамина D и преждевременными родами. При сравнении групп недоношенных и доношенных детей определялось соотношение: 45,7% против 42,9% (ОШ=1,02; 95% ДИ 0,79–1,30; $p>0,05$) и 29,8% против 35,0% (ОШ=0,84; 95% ДИ 0,64–1,11; $p>0,05$) имели дефицит и недостаточность витамина D соответственно [40].

По данным Lacroix M. et al. (2014), дефицит витамина D в I триместре беременности способствует увеличению риска развития гестационного сахарного диабета практически в 1,5 раза ($p=0,04$), а также повышению резистентности к инсулину ($p=0,03$), снижению индекса чувствительности к инсулину Мацуда ($p=0,001$) и ухудшению компенсации β-клеток поджелудочной железы ($p=0,04$) [41].

В настоящее время установлено, что витамин D играет роль в предотвращении развития преэклампсии. Данный факт объясняется тем, что 25(OH)D, во-первых, участвует в регуляции иммунного ответа в плаценте и высвобождении ангиогенных факторов; во-вторых, препятствует секреции паратиреоидного гормона и ренина, которые приводят к сужению сосудов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. Исследования Gernand A. et al. (2017) [42], Fogacci S. et al. (2019) [43], Yuan Y. et al. (2021) [44] установили, что женщины с дефицитом витамина D имели в 2–2,5 раза выше вероятность развития преэклампсии на сроке беременности менее 35 недель.

Исследования Goncalves D.R. et al. (2018) [45], Hou W. et al. (2016) [46] были направлены на изучение связи между привычным невынашиванием беременности и рецепторами к витамину D. В первом случае авторы выявили, что привычные выкидыши у пациенток сопровождались низким уровнем экспрессии матричной РНК рецепторов к витамину D в крови, ворсинах хориона и децидуальной ткани в I триместре беременности, а во втором случае вариант полиморфизма FokI гена рецептора к витамину D способствовал увеличению риска выкидыша. Следовательно, в процессе прегравидарной подготовки пациенток группы риска вышеназванных осложнений беременности целесообразно обращать внимание на уровень 25(OH)D, поскольку данный витамин играет огромную роль в их репродуктивном здоровье – начиная от зачатия и имплантации плодного яйца до момента родоразрешения. Во время беременности выглядят обоснованными контроль содержания витамина D и/или восполнение его дефицита во избежание материнских и перинатальных осложнений.

Влияние дефицита витамина D на течение COVID-19 у беременных

Во время беременности у женщины в норме происходят физиологические и иммунологические изменения, направленные на увеличение толерантности к генетически чужеродному плоду. Таким образом, беременные женщины более уязвимы к вирусным инфекциям, которые приводят к неблагоприятным акушерским и неонатальным исходам, например, наблюдаемым при COVID-19 [1, 2].

В исследовании Sinaci S. et al. (2021) установлена связь между риском заражения и степенью тяжести течения новой коронавирусной инфекции у беременных. Так, уровень 25(OH)D в крови инфицированных пациенток составлял в среднем 12,46±6,46 нг/мл по сравнению с 18,76±13,74 нг/мл в контрольной группе ($p=0,004$); а дефицит витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) определялся в 59,7% случаев зараженных женщин против 43,0% у здоровых ($p<0,001$). Все летальные случаи беременных женщин были связаны с тяжелым дефицитом витамина D (4,5–12 нг/мл). В группе пациенток с положительным результатом исследования на COVID-19 имелись

статистически значимые различия (p<0,05) в уровне 25(OH)D между течением инфекции в легкой форме (13,69±9,72 нг/мл) и среднетяжелой и тяжелой форме (9,06±8,82 нг/мл) [47]. Такие же выводы сделали в работе Sedaghat M. et al. (2023), обнаруживших, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови здоровых пациенток составляла 31,2±15,0 нг/мл, а в группе пациенток, больных COVID-19, – 23,4±9,2 нг/мл (p<0,001); недостаток витамина D наблюдался в 40,5% случаев в группе контроля по сравнению с 70,4% случаев в основной группе [48]. В метаанализе Szarpak L. et al. (2023) приводятся данные о том, что более низкий уровень витамина D наблюдался у беременных женщин с более тяжелыми симптомами COVID-19 по сравнению с беременными с бессимптомным течением коронавирусной инфекции и здоровыми женщинами из контрольной группы [49].

Также дефицит витамина D менее 20 нг/мл был определен как независимый предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в исследовании Vasquez-Procopio J. et al. (2022). Авторами не было выявлено статистически значимых различий при сравнении уровня витамина D между здоровыми беременными и пациентками, больными COVID-19, протекающей бессимптомно; однако все случаи тяжелого течения данной инфекции были связаны с пониженным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови, что свидетельствует о зависимости тяжести течения SARS-CoV-2 от степени недостаточности витамина D. В данном исследовании была разработана модель прогнозирования с помощью лассо-регрессии, где единственным значимым предиктором выступал именно дефицит 25(OH)D (ОШ=5,81; 95% ДИ 1,11–30,54; p=0,04) [50].

Manca A. et al. (2022) выявили зависимость частоты наступления преждевременных родов от дефицита витамина D менее 20 нг/мл у беременных пациенток, инфицированных SARS-CoV-2, который, в свою очередь, коррелировал с уровнем альфа-фетопротеина (r=-0,24, p=0,02), высокий уровень которого может быть связан с отслойкой плаценты и, следовательно, быть причиной преждевременных родов. Также данные авторы проводили генетические исследования полиморфизма рецепторов к витамину D, согласно которым генотип VDR ApaI AA был также связан с преждевременными родами (p=0,03), а генотип VDR TaqI CC был единственным значимым предиктором отрицательного результата мазка на COVID-19 (p<0,001) [51].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм и связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), снижая его экспрессию. В норме ACE2 способствует превращению ангиотензина 2 в ангиотензин 1-7, уровень которого повышается в сыворотке крови при нормальной беременности. За счет того, что вирус COVID-19 снижает активность ACE2, происходят накопление ангиотензина 2, являющегося мощным вазоконстриктором, а также синтез комплекса, включающего киназы, ассоциированные с рецепторами интерлейкина-1 и TLR-рецепторов, которые активируют NF-kB клетки и сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы. Все это ведет, во-первых, к повышению риска тяжелой преэклампсии во время беременности, во-вторых, – к усилению воспалительной реакции организма в ответ на внедрение коронавируса и более тяжелому течению инфекции [52, 53]. Существует предположение, что введение витамина D беременным во время заболевания COVID-19 снижает риски гипертензивных осложнений и предотвращает острое повреждение легких за счет повышения экспрессии ACE2, снижения соотношения ACE1/ACE2 и обеспечения ренопротективного эффекта [54, 55].

Исходя из представленных сведений современной литературы, можно сделать вывод о связи дефицита витамина D в сыворотке крови беременных пациенток с риском заражения COVID-19, тяжестью течения инфекции и возможными неблагоприятными исходами заболевания. В целях снижения вероятности заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и развития осложнений беременности целесообразно поддерживать оптимальный уровень 25(OH)D (желательно более 30 нг/мл) на протяжении всей беременности.

Заключение

Риск возникновения новых эпидемических очагов COVID-19 в мире, по заключению экспертов ВОЗ, сохраняется; при этом введены ограничения в показаниях к вакцинации населения. Следовательно, является актуальным поиск дополнительных методов противоинфекционной защиты уязвимых групп населения. Для снижения вероятности заболевания COVID-19 матерей, развития у них акушерских и инфекционных осложнений целесообразно поддерживать оптимальный уровень витамина D на протяжении всей беременности.

Литература/References

1. *Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е.* Клинические нормы. Акушерство и гинекология. Справочник для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 352с. [Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical standards. Obstetrics and gynecology. Reference book for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 352p. (in Russian)].
2. *Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И.* Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 48-54. [Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 48-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54.
3. *Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К.* Влияние витамина Д на иммунную систему. Иммунология. 2015; 36(1): 62-6. [Pigarova E.A., Pleshcheva A.V., Dzeranova L.K. The effect of vitamin D on the immune system. Immunology. 2015; 36(1): 62-6. (in Russian)].
4. *Мальцев С.В., Рылова Н.В.* Витамин D и иммунитет. Практическая медицина. 2015; 86(1): 114-20. [Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. Practical Medicine. 2015; 86(1): 114-20. (in Russian)].
5. *Pal R., Banerjee M., Bhadada S.K., Shetty A. J, Singh B., Vyas A.* Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J. Endocrinol Invest. 2022; 45(1): 53-68. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4.

6. *Kiely M., McCarthy E., Hennessy Á.* Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. Proceedings of the Nutrition Society. 2021; 80(3): 290-302. https://dx.doi.org/10.1017/S0029665121001944.
7. *Ланец И.Е., Гостищева Е.В.* Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 5: 39-45. [Lanets I.E., Gostisheva E.V. Modern views on the role of vitamin D in the human body. Nauchnoe obozrenie. Scientific review. Medical Sciences. 2022; 5: 39-45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17513/srms.1288.
8. *Lang P.O., Samaras D.* Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h) arm the body? J. Aging. Res. 2012; 2012: 806198. https://dx.doi.org/10.1155/2012/806198.
9. *Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E.* Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. Front. Immunol. 2017; 7: 697. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697.
10. *Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш.* Метаболизм витамина d и пути реализации его основных функций. Практическая медицина. 2014; 85(9): 12-8. [Maltsev S.V., Mansurova G.S. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. Practical Medicine. 2014; 85(9): 12-8. (in Russian)].
11. *Panagiotou G., Tee S.A., Ihsan Y., Athar W., Marchitelli G., Kelly D.* et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2020; 93(4): 508-11. https://dx.doi.org/10.1111/cen.14276.
12. *Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х.* Внекостные эффекты витамина D. (обзор литературы). РМЖ. 2017; 1: 53-6. [Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.Kh. Extraosseous effects of vitamin D. (a review) RMJ. 2017; 1: 53-6. (in Russian)].
13. *Bruce D., Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T.* Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2010; 235(8): 921-97. https://dx.doi.org/10.1258/ebm.2010.010061.
14. *Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S.* et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol. Infect. 2006; 134(6): 1129-40. https://dx.doi.org/10.1017/S0950268806007175.
15. *Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J. 2005; 19(9): 1067-77. https://dx.doi.org/10.1096/fj.04-3284com.
16. *Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L.* Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. J. Immunol. 2007; 179(4): 2060-3. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060.
17. *Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O'Garra A.* 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J. Immunol. 2001; 167(9): 4974-80. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974.
18. *Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E.* Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J. Immunol. 2007;179(3): 1634-47. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634.
19. *Ceolin G., Mano G.P.R., Hames N.S., Antunes L.D.C., Brietzke E., Rieger D.K.* et al. Vitamin D, depressive symptoms, and Covid-19 pandemic. Front. Neurosci. 2021; 15: 670879. https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.670879.
20. *Lippi G., Ferrari A., Targher G.* Is COVID-19 lockdown associated with vitamin D deficiency? Eur. J. Public. Health. 2021; 31(2): 278-79. https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckab004.
21. *Alpalhao M., Filipe P.* SARS-CoV-2 pandemic and Vitamin D deficiency-A double trouble. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2020; 36(5): 412-13. https://dx.doi.org/10.1111/phpp.12579.
22. *Yalcin Bahat P., Aldikactioglu Talmac M., Bestel A., Topbas Selcuki N.F., Aydin Z., Polat I.* Micronutrients in COVID-19 positive pregnancies. Cureus. 2020; 12(9): e10609. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.10609.
23. *Szarpak L., Rafique Z., Gasecka A., Chirico F., Gawel W., Hernik J.* et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. Cardiol. J. 2021; 28(5): 647-54. https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0072.
24. *Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020; 46(5): 846-48. https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x.
25. *Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L.* The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin. Exp. Res. 2020; 32(7): 1195-98. https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8.
26. *Pereira M., Dantas Damascena A., Galvao Azevedo L.M., de Almeida Oliveira T., da Mota Santana J.* Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2022; 62(5): 1308-16. https://dx.doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090.
27. *Kazemi A., Mohammadi V., Aghababaee S.K., Golzarand M., Clark C.C.T., Babajafari S.* Association of vitamin D status with SARS-CoV-2 infection or COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. Adv. Nutr. 2021; 12(5): 1636-58. https://dx.doi.org/10.1093/advances/nmab012.
28. *Liu N., Sun J., Wang X., Zhang T., Zhao M., Li H.* Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis. 2021; 104: 58-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077.
29. *Petrelli F., Luciani A., Perego G., Dognini G., Colombelli P.L., Ghidini A.* Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2021; 211: 105883. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883.
30. *Abrishami A., Dalili N., Mohammadi Torbati P., Asgari R., Arab-Ahmadi M., Behnam B.* et al. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. Eur. J. Nutr. 2021; 60(4): 2249-57. https://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02411-0.
31. *Xie Y., Xu J., Zhou D., Guo M., Zhang M., Gao Y.* et al. Micronutrient perspective on COVID-19: Umbrella review and reanalysis of meta-analyses. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2023: 1-19. https://dx.doi.org/10.1080/10408398.2023.2174948.
32. *Guven M., Gultekin H.* Association of 25-hydroxyvitamin D level with COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective cohort study. J. Am. Nutr. Assoc. 2022; 41(6): 577-86. https://dx.doi.org/10.1080/07315724.2021.1935361.
33. *D'Ecclesiis O., Gavioli C., Martinoli C., Raimondi S., Chiocca S., Miccolo C.* et al. Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022; 17(7): e0268396. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0268396.
34. *Varikasuvu S.R., Thangappazham B., Vykunta A., Duggina P., Manne M., Raj H.* et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2022; 20(6): 907-13. https://dx.doi.org/10.1080/14787210.2022.2035217.
35. *Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C.* et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of cinical data. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2018; 15(10): 2241. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph15102241.
36. *Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю.* Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(3): 4-19. [Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Bespalova O.N., Kogan I.Y. The effect of vitamin D on women's reproductive health. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018; 67(3): 4-19. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD6734-19.
37. *Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В.* Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. Практическая медицина. 2020; 18(2): 12-20. [Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. Practical medicine. 2020; 18(2): 12-20. (in Russian)].
38. *Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Gernand A.D., Platt R.W., Parks W.T., Catov J.M.* et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental

histology in the US Collaborative Perinatal Project. Am. J. Epidemiol. 2014; 179(2): 168-76. https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt237.

39. *Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J.* Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. Braz. J. Med. Biol. Res. 2017; 50(11): e6527. https://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176527.

40. *Yu L., Guo Y., Ke H.J., He Y.S., Che D., Wu J.L.* Vitamin D status in pregnant women in southern china and risk of preterm birth: a large-scale retrospective Cohort Study. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 7755-62. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.919307.

41. *Lacroix M., Battista M.C., Doyon M., Houde G., Menard J., Ardilouze J.L.* et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2014; 51(4): 609-16. https://dx.doi.org/10.1007/s00592-014-0564-4.

42. *Gernand A.D., Simhan H.N., Baca K.M., Caritis S., Bodnar L.M.* Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial. BJOG. 2017; 124(12): 1874-82. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14372.

43. *Fogacci S., Fogacci F., Cicero A.* Does vitamin d supplementation reduce the risk of pre-eclampsia? Atherosclerosis. 2019; 287: e88. https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.256.

44. *Yuan Y., Tai W., Xu P., Fu Z., Wang X., Long W.* et al. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of preeclampsia: a nested case-control study and meta-analysis. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(10): 1576-85. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1640675.

45. *Goncalves D.R., Braga A., Braga J., Marinho A.* Recurrent pregnancy loss and vitamin D: a review of the literature. Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 80(5): e13022. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13022.

46. *Hou W., Yan X.T., Bai C.M., Zhang X.W., Hui L.Y., Yu X.W.* Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. Eur. J. Clin. Nutr. 2016; 70(9): 1004-08. https://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.83.

47. *Sinaci S., Ocal D.F., Yucel Yetiskin D.E., Uyan Hendem D., Buyuk G.N., Goncu Ayhan S.* et al. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: a case control study. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2021; 213: 105964. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105964.

48. *Sedaghat M., Talebi-Ghane E., Goodarzi A., Kamkari S., Anvari R., Beheshti Rouy R.* et al. Evaluation of vitamin D serum levels in pregnant women with COVID-19 compared with the control group in pregnant women: a case-control study. SN Compr. Clin. Med. 2023; 5(1): 140. https://dx.doi.org/10.1007/s42399-023-01478-0.

49. *Szarpak L., Feduniw S., Pruc M., Ciebiera M., Cander B., Rahnama-Hezavah M.* et al. The Vitamin D serum levels in pregnant women affected by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2023; 15(11): 2588. https://dx.doi.org/10.3390/nu15112588.

50. *Vasquez-Procopio J., Torres-Torres J., Borboa-Olivares H., Sosa S.E.Y., Martínez-Portilla R.J., Solis-Paredes M.* et al. Association between 25-OH vitamin D deficiency and COVID-19 severity in pregnant women. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(23): 15188. https://dx.doi.org/10.3390/ijms232315188.

51. *Manca A., Cosma S., Palermiti A., Costanzo M., Antonucci M., De Vivo E.D.* et al. Pregnancy and COVID-19: the possible contribution of vitamin D. Nutrients. 2022; 14(16): 3275. https://dx.doi.org/10.3390/nu14163275.

52. *Al-Kaleel A., Al-Gailani L., Demir M., Aygun H.* Vitamin D may prevent COVID-19 induced pregnancy complication. Med. Hypotheses. 2021; 158: 110733. https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110733.

53. *Khan S., Shafiei M.S., Longoria C., Schoggins J.W., Savani R.C., Zaki H.* SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF-κB pathway. Elife. 2021; 10: e68563. https://dx.doi.org/10.7554/eLife.68563.

54. *Lin M., Gao P., Zhao T., He L., Li M., Li Y.* et al. Calcitriol regulates angiotensin-converting enzyme and angiotensin converting-enzyme 2 in diabetic kidney disease. Mol. Biol. Rep. 2016; 43(5): 397-406. https://dx.doi.org/10.1007/s11033-016-3971-5.

55. *Xu J., Yang J., Chen J., Luo Q., Zhang Q., Zhang H.* Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. Mol. Med. Rep. 2017; 16(5): 7432-8. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7546.

Поступила 05.09.2023
Принята в печать 24.10.2023
Received 05.09.2023
Accepted 24.10.2023

Сведения об авторах:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Малько Дмитрий Владимирович, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, d_b_d_bmalko03rus2000@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-4629-0548, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Мудров Виктор Андреевич, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Шаметова Евгения Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Евгеньевна Белокриницкая, tanbell24@mail.ru

Authors' information:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Dmitry V. Malko, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, d_b_d_bmalko03rus2000@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-4629-0548, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Viktor A. Mudrov, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Evgeniya A. Shametova, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Corresponding author: Tatiana E. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Е.А. ФРОЛОВА, У.Н. ТУМАНОВА, А.И. ЩЕГОЛЕВ

ГЕМАНГИОМА ПЛАЦЕНТЫ

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

Представлен анализ данных литературы о роли гемангиомы плаценты. Отмечено, что гемангиома относится к редким доброкачественным нетрофобластическим опухолям плаценты и имеет несколько синонимов своего обозначения. Данные литературы указывают, что диагностика и риск развития осложнений зависят от размеров опухоли. Пренатальная диагностика основана на ультразвуковой визуализации у беременных гипоэхогенного образования округлой формы с относительно четкими границами однородной или гетерогенной структуры, расположенного на плодной поверхности плаценты. Применение цветной допплерографии позволяет визуализировать питающие сосуды, входящие в данное образование, и периопухолевую диффузную васкуляризацию. Отмечены вариабельность гистологического строения и иммуногистохимические характеристики опухоли. Среди осложнений фигурирует развитие маточно-плацентарной недостаточности, многоводия, преэклампсии, дистресса плода, отслойки плаценты, преждевременных родов, гибели плода или искусственное прерывание беременности. Большие и гигантские гемангиомы (более 4–5 см) могут потребовать проведения медицинских вмешательств, направленных на деваскуляризацию опухоли.

Заключение: *Несмотря на относительную редкость развития гемангиомы плаценты, последняя характеризуется повышенным риском развития осложнений и неблагоприятных исходов, как со стороны матери, так и плода.*

Ключевые слова: *плацента, гемангиома, хорангиома, плод, новорожденный.*

Вклад авторов: Фролова Е.А. – сбор публикаций, получение данных для анализа, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Туманова У.Н. – обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Щеголев А.И. – сбор публикаций, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Фролова Е.А., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Гемангиома плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 32-38
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.219

©A group of authors, 2023

E.A. FROLOVA, U.N. TUMANOVA, A.I. SHCHEGOLEV

PLACENTAL HEMANGIOMA

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

The article presents the analysis of the literature data on the role of placental hemangioma. Hemangioma refers to rare benign non-trophoblastic tumors of the placenta and it can have several synonyms. According to the literature, the diagnosis and risk of complications depend on the size of the tumor. The diagnosis is made prenatally on the basis of ultrasound imaging of a round-shaped hypoechoic formation with relatively clear boundaries of a homogeneous or heterogeneous structure located on the fetal surface of the placenta. The use of color Doppler ultrasonography makes it possible to visualize the feeding vessels included in this formation and peri-tumor diffuse vascularization. The variability of the histological structure and immunohistochemical characteristics of the tumor are noted. Complications include the development of uteroplacental insufficiency, polyhydramnios, preeclampsia, fetal distress, placental abruption, preterm birth, fetal death or artificial termination of pregnancy. Large and giant hemangiomas (more than 4–5 cm) may require medical interventions aimed at tumor devascularization.

Conclusion: *Though placental hemangioma occurs rarely, it is characterized by an increased risk of complications and adverse outcomes for both the mother and the fetus.*

Keywords: *placenta, hemangioma, chorangioma, fetus, newborn.*

Authors' contributions: Frolova E.A. – search for publications, obtaining data for analysis, processing and analysis of the material on the topic, writing the text of the article; Tumanova U.N. – processing and analysis of the material on the topic, writing the text of the article; Shchegolev A.I. – search for publications, editing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Frolova E.A., Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental hemangioma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 32-38 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.219

В плаценте, несмотря на относительно короткий период ее существования, могут развиваться опухоли, как первичные, так и метастазы. В зависимости от гистогенеза первичные опухоли подразделяют на трофобластические и нетрофобластические. Согласно современной международной классификации опухолей женских половых органов ВОЗ 2020 г. [1], к гестационным трофобластическим опухолям относят эпителиоидную трофобластическую опухоль, трофобластическую опухоль плацентарной площадки, гестационную хориокарциному и смешанную трофобластическую опухоль. Сведения о нетрофобластических опухолях плаценты в данной классификации отсутствуют.

Наряду с этим, сведения о первичных нетрофобластических опухолях (гемангиоме, тератоме, опухоли желточного мешка, печеночноклеточной аденоме и лейомиоме) и вторичных – метастазах опухолей матери и плода в плаценте имеются в руководствах по патологии плаценты [2–4]. Все авторы указывают, что основным видом нетрофобластических новообразований плаценты является гемангиома. При этом обращает на себя внимание использование различных терминов для ее обозначения: гемангиома (в качестве синонима – хорангиома) [5], хорангиома (в качестве синонима – ангиома) [6, 7], хорангиома [3, 4]. В журнальных статьях, в том числе посвященных описаниям клинических наблюдений, использовались также термины хориоангиома, фиброангиомиксома, фиброма и другие [8].

Большинство авторов гемангиому плаценты расценивают как доброкачественную сосудистую опухоль [5], отличающуюся по ряду признаков от ангиодисплазии (сосудистой мальформации) [9]. Хотя Vogel M. et al. [3] классифицировали ее как доброкачественную экспансивную гамартоматозную сосудистую опухоль плодной части плаценты, Redline R.W. [10] определял как доброкачественное сосудистое поражение, представленное пролиферирующими капиллярами, окруженными перицитами и фиброзной стромой, Khong T.Y. et al. [11] – доброкачественное узловатое образование, состоящее из плодных капиллярно-сосудистых каналов и поддерживающей стромы, окруженное трофобластом.

В этой связи следует отметить, что в англоязычном издании и русскоязычном варианте «Международной классификации болезней – онкология (МКБ-О)» [12] в группе опухолей кровеносных сосудов указана гемангиома (hemangioma) (МКБ-О: 9120/0) и ее синонимы: ангиома БДУ (angioma NOS) и хориоангиома (chorioangioma) при локализации в плаценте (МКБ-О: С58.9).

Таким образом, предпочтительным термином следует считать «гемангиома (/0, доброкачественная опухоль) плаценты» или синоним хориоангиома.

Гемангиома плаценты считается наиболее частой нетрофобластической опухолью, которая выявляется в 0,14–1,4% наблюдений при морфологическом исследовании [13]. Khong T.Y. et al. [11] приводят частоту 0,5–1,0%. Порядка 80% гемангиом имеют размеры менее 10 мм, в связи с чем нередко обозначаются как микрохорангиомы [3].

Как указывает Мальков П.Г. и соавт. [14], при анализе клинических наблюдений гемангиома плаценты выявлялась с частотой 1 на 3500–9000 родов. При этом отмечается преобладание более чем в 2,5 раза новорожденных девочек над мальчиками [13].

Факторы риска и причины развития

Гемангиомы плаценты развиваются, как правило, на 2–3-й неделе беременности, их источником развития является примитивная хориальная мезенхима. Считается [15], что гемангиома плаценты возникает в результате аномальной пролиферации сосудов фиброзной стромы ткани хориона. Наиболее вероятными причинными факторами ее развития, по мнению Reshetnikova O.S. et al. [16], являются гипоксия и опосредованная ею повышенная выработка ангиогенных факторов роста. К предрасполагающим факторам развития гемангиомы относят увеличение возраста беременной, первые роды, сахарный диабет и артериальную гипертензию беременной, многоплодную беременность. Установлено более частое выявление гемангиомы плаценты в наблюдениях с единственной артерией пуповины (2,7% по сравнению с 0,7% в группе контроля) [17] и при наличии гемангиом кожи у плода (12,2% против 2,1% в контроле) [18].

Дополнительно было показано, что экологические и генетические факторы могут способствовать сверхэкспрессии ангиогенных цитокинов, усиливающих пролиферацию сосудов [19].

Пренатальная диагностика

В основе пренатальной диагностики гемангиомы плаценты лежит ультразвуковая визуализация у беременных гипоэхогенного образования округлой формы с относительно четкими границами однородной или гетерогенной структуры, расположенного на плодной поверхности плаценты. Применение цветной допплерографии позволяет визуализировать образование с четкими контурами, выраженным кровотоком, неоднородной эхоструктурой, а также питающие сосуды, входящие в данное образование, и периопухолевую диффузную васкуляризацию [20].

Метод компьютерной томографии (КТ) практически не используется в диагностике гемангиомы плаценты из-за повышенного радиационного риска и низкой дифференцировки тканей. В то же время для анализа «родившейся» плаценты, по нашему мнению, рекомендуется ее КТ. Действительно, проведение КТ с введением контрастных препаратов позволяет провести объективный анализ особенностей кровоснабжения, ангиоархитектоники и вторичных изменений как самой плаценты, так и гемангиомы [21].

Гемангиомы больших размеров, выявленные при ультразвуковом исследовании или магнитно-резонансной томографии, как правило, верифицируются при последующем макро- и микроскопическом исследовании родившейся плаценты [22].

В ряде случаев пренатально отмечается эхографическое сходство гемангиомы плаценты с ее гематомой в стадии организации, а также с лейомиомой и липомой матки. Для проведения дифференциальной диагностики используется цветное допплеровское картирование, при котором визуализируются сосуды опухоли разного калибра и выявляется их непосредственная связь с сосудами плаценты и пуповины. При вовлечении сосудистой сети гемангиомы в плодный кровоток кривые скоростей кровотока, определяемые при допплерографии, схожи с кровотоком в артериях пуповины. При формировании артериовенозного шунта регистрируется отрицательный или нулевой диастолический кровоток [23].

Вместе с тем следует отметить, что эффективность пренатальной ультразвуковой диагностики зависит от размеров образования. Так, по данным Sun X. et al. [24], допплерография позволила выявить гемангиому плаценты в 30 из 77 (39%) случаев. Большинство таких опухолей определялось как гипоэхогенное или похожее на соты анэхогенное образование, увеличивающееся в размерах с увеличением срока беременности. В отдельных наблюдениях в структуре опухоли наблюдался насыщенный сигнал кровотока. В остальных 47 (61%) случаях гемангиома была диагностирована лишь при морфологическом (макроскопическом и/или микроскопическом) исследовании плаценты.

Морфологическая характеристика

В большинстве случаев гемангиома плаценты представлена одиночным узлом, однако встречаются варианты, когда определяется несколько мелких узлов опухоли. Локализуется гемангиома, как правило, на плодной поверхности плаценты, но может располагаться и на материнской поверхности, в месте прикрепления пуповины, на плацентарных оболочках, а также прикрепляться к плаценте сосудистой ножкой [13]. Обычно гемангиома четко отграничена от окружающих тканей, на разрезе темно-красного цвета. Большинство гемангиом имеют маленькие размеры, вследствие чего могут остаться незамеченными при макроскопическом исследовании, особенно нефиксированного материала [24]. При гистологическом исследовании гемангиома может напоминать инфаркт или межворсинковый тромб [22]. В зависимости от морфологического строения Sun X. et al. [24] выделяют 3 типа гемангиом плаценты.

- Ангиобластический тип гемангиомы, наиболее часто встречающийся, является более зрелым типом. При этом представлен разрастанием капилляров и мелких сосудов, окруженных ворсинами хориона.
- Клеточный тип содержит несколько кровеносных сосудов и незрелый интерстициальный компонент, отмечается обильная пролиферация эндотелиальных клеток, что может быть ошибочно диагностировано как фиброма или миксома.
- Дегенеративный тип опухоли часто проявляется слизистой или гиалиновой дегенерацией, тромбозом, инфарктом, обызвествлением.

Наиболее часто наблюдаются смешанные гистологические типы гемангиом [22, 25–27]. Вместе с тем при ангиобластическом варианте строения гемангиомы отмечается больше всего осложнений, в частности в 30% случаев, как отмечают Липатов И.С. и соавт. [25], отмечается антенатальная гибель плода. Данный факт можно объяснить как структурно-функциональными нарушениями гемодинамики плода, так и повышенным образованием проангиогенных и антиангиогенных факторов роста. Уточнение типа гемангиомы с определением особенностей ее структурных компонентов проводится, как правило, при иммуногистохимическом исследовании. Для оценки эндотелиальных клеток и типа опухолевых сосудов используются антитела к CD31 и CD34, перициты, окружающие кровеносные сосуды, имеют положительную экспрессию с мышечно-специфическим актином (MSA) [4]. Дополнительно могут быть использованы маркеры пролиферации и антитела к различным факторам роста, главным образом проангиогенных и антиангиогенных: VEGF, PDGF, Tie-1, ангиопоэтины [28].

Следует добавить, что установленные при иммуногистохимическом исследовании изменения уровней экспрессии про- и антиангиогенных факторов роста в ткани гемангиомы, несомненно, могут лежать в основе или способствовать развитию ряда осложнений, в частности, преэклампсии, характеризующейся нарушением васкуляризации ворсин плаценты с дисбалансом экспрессии факторов роста их структур [29–31].

Существенным моментом гистологического исследования ткани гемангиомы плаценты считается вариабельность структурных изменений, которая ранее являлась основной причиной различных названий исследованных опухолей (капиллярные, эндотелиоматозные, фиброзированные, фиброзно-кистозные) [32]. По мнению ряда авторов [4, 8], подобное обозначение исследованных гемангиом плаценты специальными, отдельными, терминами нецелесообразно; такие опухоли рекомендуется называть гемангиомами с наличием тех или иных выявленных изменений. Важным же этапом микроскопического исследования является дифференциальная диагностика гемангиомы, хорангиоматоза и хорангиоза. При хорангиоматозе аномальные ворсины локализуются между нормальными ворсинами, а не в виде отдельного образования. При хорангиозе поражаются терминальные ворсины, которые характеризуются наличием четкой базальной мембраны в их капиллярах при отсутствии MSA-положительных перицитов и сетчатого вида ретикулиновой стромы в отличие от гемангиомы [4].

Следует также указать, что наличие повышенной клеточности, признаки полиморфизма и атипии, митозы, повышенные иммуногистохимические индексы пролиферации не являются критериями злокачественности гемангиомы плаценты [33]. Имеющиеся же в литературе описания хорангиокарцином [34, 35] указывают на отсутствие их злокачественного поведения, вследствие чего такие опухоли, по мнению Khong T.Y. et al. [11], лучше обозначать термином хорангиома (гемангиома) с пролиферацией трофобласта.

Осложнения

Согласно данным литературы, наличие гемангиомы плаценты в ряде случаев сопровождается развитием осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Более выраженные и тяжелые осложнения развиваются при больших гемангиомах. Так, по данным [36, 37], около 70% гемангиом размером более 3 см могут вызывать различные клинические осложнения. Гемангиомы, наибольший диаметр которых превышает 4 см, практически всегда сопровождаются неблагоприятными исходами у матерей и новорожденных [24, 36].

Казачков Е.Л. и соавт. [38] в 2013 г. представили наблюдение гигантской хориоангиомы плаценты (225×109×70 мм), имеющей строение капиллярной гемангиомы, которая на 33-й неделе беременности привела к существенным нарушениям плацентарно-плодного кровотока с формированием неиммунной водянки и правожелудочковой сердечной недостаточности у плода, а также к развитию выраженного многоводия. Это послужило показанием к досрочному оперативному родоразрешению пациентки путем кесарева сечения. В данном случае эхографический контроль в динамике позволил своевременно определить увеличение размеров опухоли плаценты и нарушение состояния плода, вовремя поставить вопрос о родоразрешении [38].

При ретроспективном анализе медицинской документации 102 399 беременных, поступивших в акушерское отделение клиники West China Second University, и результатов морфологического исследования их 8704 плацент в 175 наблюдениях была диагностирована гемангиома плаценты [39]. В 15 наблюдениях при гемангиоме плаценты отмечались тяжелые осложнения у матери и плода. У 12 беременных наблюдалось многоводие с максимальным значением индекса амниотической жидкости 41,3 см, двум из которых была проведена амниоредукция. У одной беременной развилась преэклампсия, еще у одной – признаки внутриутробной инфекции. В 9 наблюдениях имела место гибель плода (в 3 – летальная индукция родов по поводу порока сердца и неиммунной водянки плода, в 5 – внутриутробная гибель), включая смерть одного новорожденного [39].

К грозным осложнениям гемангиомы плаценты следует отнести и стойкое состояние гипердинамического кровообращения, которое считается предрасполагающим фактором развития нарушений нервной системы у новорожденных и детей [40, 41].

На основании анализа 56 наблюдений, в которых фигурировали гемангиомы плаценты диаметром не менее 2,2 см, Dong T. et al. [41] установили, что частота многоводия, преэклампсии, дистресса плода, преждевременных родов, гибели плода или искусственного прерывания беременности составила 16,1, 8,9, 8,9, 23,2 и 10,7% соответственно. Среди других осложнений гемангиомы плаценты фигурируют развитие маточно-плацентарной недостаточности и дистресса плода [42].

На основании клинико-морфологических сопоставлений 77 наблюдений гемангиомы плаценты Sun X. et al. [24] в 25% (19/77) отметили развитие преэклампсии, в 18% (14/77) – гестационного сахарного диабета, в 19 случаях (25%, 19/77) – преждевременного разрыва плодных оболочек, в 4 случаях (5%, 4/77) – задержки роста плода, в 3 случаях (4%, 3/77) – маловодия, в 3 случаях (4%, 3/77) – многоводия, в 3 случаях (4%, 3/77) – отслойки плаценты и в 1 случае (1%, 1/77) – отека плаценты. У 8 пациентов было 2 или более сопутствующих заболевания. Состояние плаценты: 9 случаев (12%, 9/77) перекрута пуповины и 1 случай (1%, 1/77) короткого пуповинного отростка; 8 случаев (10%, 8/77) ракеткообразной (гитароподобной) плаценты, 3 случая (4%, 3/77) веламентозной плаценты, 2 случая (3%, 2/77) маргинальной плаценты, 2 случая (3%, 2/77) дополнительных плацент и 1 случай (1%, 1/77) *circumvallata* плаценты, 1 случай неонатальной гипогликемии. У одной пациентки произошла гибель плода из-за самой большой опухоли (максимальный диаметр 16 см) на 33-й неделе беременности [24].

Необходимо отметить, что у 5 живорожденных, в плаценте которых была диагностирована гемангиома, был отмечен неонатальный доброкачественный гемангиоматоз, включая одиночные гемангиомы [39].

Несомненно, наиболее доказательными являются данные систематических обзоров и метаанализов. Так, Buca D. et al. [20] в январе 2019 г. провели метаанализ результатов 28 работ, опубликованных с 2000 г. и содержащих сведения об исходах 161 одноплодной беременности с пренатально диагностированной гемангиомой плаценты при отсутствии сопутствующей патологии. В результате проведенного анализа авторы установили, что в наблюдениях гемангиом плаценты, которые не подвергались оперативному лечению, в 11,1% (95% доверительный интервал (ДИ): 5,0–19,4%) случаев зарегистрирована перинатальная смертность, включая внутриутробную гибель плода и смерть в неонатальном периоде в 8,2% (95% ДИ: 3,8–15,0%) и 3,8% (95% ДИ: 1,0–8,1%) соответственно. В 34,1% (95% ДИ: 21,1-48,3%) случаев роды были преждевременные (до 37 недель); при этом малая для гестационного срока масса (масса тела при рождении менее 10-го процентиля для соответствующего гестационного срока) отмечалась у 24,0% (95% ДИ: 13,5–36,5%) новорожденных. Совокупная неонатальная заболеваемость составила 12,0% (95% ДИ: 4,5–22,3%) среди всех новорожденных.

На основании проведенного исследования Buca D. et al. [20] пришли к заключению, что основными факторами, определяющими перинатальный исход при беременностях с гемангиомой плаценты, являются размеры опухоли и наличие водянки плода. Действительно, авторы [20] показали повышение частоты развития водянки плода при увеличении размеров гемангиомы плаценты: частота водянки плода составила 15,2, 16,2, 20,3, 27,8 и 51,6% при размерах гемангиомы ⩾2, ⩾4, ⩾6, ⩾8 и ⩾10 см соответственно.

В основе развития водянки плода лежит феномен обкрадывания крови в результате формирования сосудистых анастомозов между системой кровообра-

шения плода и растущей опухолью с перекачиванием крови из сосудистого русла с высоким сопротивлением в сосудистое русло с низким сопротивлением. Дополнительными звеньями патогенеза неиммунной водянки плода и многоводия при гемангиоме плаценты являются транссудация жидкости вследствие механического препятствия кровотоку опухолью вблизи места прикрепления пуповины, а также повышенное образование мочи, вызванное гипердинамической циркуляцией плода [43].

В свою очередь, наличие в гемангиоме шунтов между сосудами плода и матери закономерно проявляется поступлением крови плода в материнский кровоток, приводит к прогрессирующим анемии плода и увеличению содержания фетального гемоглобина в крови матери, обозначаемых как плодно-материнское кровоизлияние [37, 44]. Усугубляющим фактором является формирование крупных артерио-венозных шунтов в толще опухоли, а также расположение гемангиомы в непосредственной близости с пуповиной, затрудняющее проведение эмболизации и лазерной коагуляции питающих опухоль сосудов [45].

Соответственно, чем больше размеры опухоли, тем больше размеры шунтов и выше риск развития анемии, сердечной недостаточности и водянки плода [39, 46]. Гемангиомы больших размеров не только приводят к нарушениям плацентарно-плодного кровообращения, но и за счет механического давления могут явиться причиной отслоения и преждевременного разрыва плодных оболочек, а также преждевременной отслойки плаценты [47, 48].

Лечение и прогноз

Гемангиомы плаценты малых размеров, как правило, не требуют лечения [49]. Большие и гигантские гемангиомы (более 4–5 см) могут потребовать медицинских вмешательств, направленных на деваскуляризацию опухоли.

Считается, что пренатальное лечение может быть проведено, когда имеются ультразвуковые признаки нарушения внутриутробного развития плода и опасения о прекращении беременности. Лечебные пособия включают прямое введение различных химических веществ и лазерную коагуляцию питающих опухоль сосудов [50, 51]. Однако введение таких веществ для лечения гемангиомы сопряжено с риском токсического их воздействия на плод и даже развития неонатальной смерти, о чем указывает Sepulveda W. et al. [50].

Лазерная коагуляция питающих гемангиому сосудов может быть выполнена либо фетоскопически [51], либо с использованием внутритканевого доступа под контролем ультразвука [36, 52]. Существует также инвазивный экстраамниотический подход, технически аналогичный кордоцентезу, с микроспиральной эмболизацией питающего сосуда [53].

Заключение

Гемангиома плаценты относится к редким нетрофобластическим доброкачественным опухолям. Пренатальная диагностика и прогноз течения зависят от ее размеров. Опухоли диаметром 4 см и более характеризуются высоким риском осложнений как со стороны матери, так и плода. Ультразвуковая диагностика в динамике беременности позволяет проследить за изменениями размеров гемангиомы плаценты и связанного с этим состояния плода, выбрать соответствующую тактику ведения беременности, предотвратить возможные осложнения, решить вопрос о возможных способах и сроках родоразрешения, что закономерно снизит частоту осложнений и неблагоприятных исходов.

Литература/References

1. *Cheung A.N., Hui P., Shih I.*, eds. Gestational trophoblastic disease. Lokuhetty D., White V.A., Watanabe R. Female genital tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC). 2020: 309-33.
2. *Fox H., Sebire N.J.* Pathology of the placenta. Elsevier Health Sciences; 2007: 401-30.
3. *Vogel M., Turowski G., Horn L.C.* Clinical Pathology of the placenta. Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston; 2019. 470 p.
4. *Baergen R.N., Matrai C.* Chorangiotic lesions, benign tumors, and heterotopias. In: Baergen R.N., Burton G.J., Kaplan C.G. eds. Benirschke's pathology of the human placenta. Springer Nature Switzerland AG; 2022: 821-36. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-84725-8_30.
5. *Kraus F.T., Raymond W., Redline M.D., Gersell M.D., Michael D., Nelson Ph.D.* et al. Placental pathology. American Registry of Pathology; 2004. 331 p.
6. *Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.* Pathology of the human placenta. 5th ed. Springer New York; 2006: 863-76. https://dx.doi.org/10.1007/b 13792.
7. *Baergen R.N.* Manual of pathology of the human placenta. Second ed. Springer Science+Business Media, LLC; 2011: 415-26. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7494-5_22.
8. *Barry F.E., McCoy C.P., Callahan W.P.* Hemangioma of the umbilical cord. Am. J. Obstet. Gynecol. 1951; 62(3): 675-80.
9. *Дан В.Н., Щеголев А.И., Сапелкин С.В.* Современные классификации врожденных пороков развития сосудов (ангиодисплазий). Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 12(4): 28-33. [Dan V.N., Shchegolev A.I., Sapelkin S.V. Presentday classifications of congenital vascular malformations (angiodysplasias). Angiology and vascular surgery. 2006; 12(4): 28-33. (in Russian)].
10. *Redline R.W.* Fetal stromal-vascular developmental abnormalities. In: Raymond W. Redline, ed., Theonia K., Roberts D.J. Placental and gestational pathology. University Press; 2018: 79-114. https://dx.doi.org/10.1017/9781316848616.
11. *Khong T.Y., Mooney E.E., Nikkels P.G.J., Morgan T.K., Gordijn S.*, eds. Pathology of the placenta: a practical guide. Springer Nature; 2019. 395 p. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5.
12. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Фритц Э., Перси К., Джек Э., Шанмугаратнам К., Собин Л., Паркин Д.М. и др. Пер. с англ. Филочкиной А.В., под ред. Беляева А.М., Чепика О.Ф., Артемьевой А.С., Барчука А.А., Комарова Ю.И. СПб.: Издательство «Вопросы онкологии»; 2017. 352 с. [International classification of diseases for oncology (ICD-O), 3rd edition, 1st revision. Fritz A., Percy C., Jack A., Shanmugaratnam K., Sobin L., Parkin D.M. et al. Transl. from English Filochkina A.V., ed. Belyaeva A.M., Chepika O.F., Artemyeva A.S., Barchuka A.A., Komarova Yu.I. St. Petersburg: Publishing house "Oncology Issues"; 2017. 352 p. (in Russian)].
13. *Guschmann M., Henrich W., Entezami M., Dudenhausen J.W.* Chorioangioma - new insights into a well-known problem. I. Results of a clinical and morphological study of 136 cases. J. Perinat. Med. 2003; 31(2): 163-8. https://dx.doi.org/10.1515/JPM.2003.022.
14. *Мальков П.Г., Гриневич В.Н., Морозова М.А., Зорина Ю.В., Юдина Е.Е., Савченко Н.П.* Гигантская плацентарная гемангиома (хорангиома). Архив патологии. 2009; 71(3): 37-9. [Malkov P.G., Grinevich V.N., Morozova M.A.,

Yu.V., Yudina E.V., Savchenko N.P. Giant placental hemangioma (chorangioma). Arhiv patologii. 2009; 71(3): 37-9. (in Russian)].

Lee E.E., Coleman A., Polzin W., Jaekle R., Habli M., Van Hook J. et al. Giant chorioangiomas: perinatal outcomes and techniques in fetoscopic devascularization. Fetal Diagn. Ther. 2015; 37(1): 18-23. https://dx.doi.org/10.1159/000363600.

Kobernikova O.S., Burton G.J., Milovanov A.P., Fokin E.I. Increased incidence of placental chorioangioma in high-altitude pregnancies: hypobaric hypoxia as a possible etiologic factor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 174(2): 557-61. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70427-1.

Hanaoka L.A., Fujikura T. Significance of a single umbilical artery. Report from the collaborative study of cerebral palsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 94(2):274-9. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(66)90476-5.

Ibrainov B., Ibraimova K., Nurmanova A. Chorioangioma and pregnancy. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2017; 3 (45 suppl. 3): 73-6. https://dx.doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00493.

Germano Ch., Pilloni E., Rolfo A., Botta G, Parpinel G., Cortese P. et al. Consecutive chorioangiomas in one pregnancy: clinical case and literature review. Health Science Reports. 2022; 5(13): 556. https://dx.doi.org/10.1002/hsr2.566.

Buca D., Khalil A., Rizzo G., Sirotkina M., Makatsariya A., Liberati M. et al. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placental chorioangioma: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(4): 441-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20304.

Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Kozlova A.V., Bychenko V.G., Sukhikh G.T. Complex method of CT and morphological examination of placental angioarchitechtonics. Bull. Exp. Biol. Med. 2020; 163(3): 405-11. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-020-04897-4.

Kataria N., Singh A., Bedi P.K. Giant placental chorangioma: a rare case report. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10(4): ED03-4. https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/17222.7540.

Buch F., Salernitano D., Patella A. Il corionangioma placentare [Placental chorioangioma]. Minerva Ginecol. 2002; 54(5): 417-33.

Sun X., Zhao H., Hao J., Lu L., Gu Y. Clinicopathological characteristics of placental chorioangioma: A clinicopathological study of 77 cases. Ann. Diagn. Pathol. 2022; 57: 151873. https://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151873.

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Белоконева Т.С., Тезикова Т.А., Каганова М.А., Азаматов А.Р. Гестационные и перинатальные исходы при гигантской хориангиоме. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(4): 72-6. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Belokoneva T.S., Tezikova T.A., Kaganova M.A., Azamatov A.R., Gor'kova A.V. Gestational and perinatal outcomes in a giant chorioangioma. Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019; 19(4): 72-6. (in Russian)].

Massa G.D., Stabile G. CD133 expression in the chorioangioma of the placenta, manifested as a giant asymptomatic mass. Medicina (Kaunas). 2021; 57(2): 162. https://dx.doi.org/10.3390/medicina57020162.

Кондрихов Н.И., Баринова И.В. Патология матки. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2019. 352с. [Kondrikov N.I., Barinova I.V. Pathology of the uterus. Guide for doctors. Moscow: Practical Medicine; 2019. 352 p. (in Russian)].

Gaschmann M., Henrich W., Dudenhausen J.W. Chorioangiomas - new insights into a well-known problem II. An immuno-histochemical investigation of 136 cases. J. Perinat. Med. 2003; 31(2): 170-5. https://dx.doi.org/10.1515/JPM.2003.023.

Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев 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)].

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

Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Shchyogolev A.I., Sukhikh G.T. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2013; 154(6): 792-5. https://dx.doi.org/10.1007/S10517-013-2058-8.

Schulz-Hetzel I. Über das chorioangiom. Arch. Gynakol. 1978; 225(2): 131-46. https://dx.doi.org/10.1007/BF00670849.

De la Ossa M.M., Cabello-Inchausti B., Robinson M.J. Placental chorangiosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2001; 125(9): 1258. https://dx.doi.org/10.5858/2001-125-1258-PC.

Trask C., Lage J.M., Roberts D.J. A second case of 'chorangiocarcinoma' presenting in a term asymptomatic twin pregnancy: Choriocarcinoma in situ with associated villous proliferation. Int. J. Gynecol. Pathol. 1994; 13(1): 87-91. https://dx.doi.org/10.1097/00004347-199401000-00011.

Faes T., Pecceu A., Van Calenbergh S., Moerman P. Chorangiocarcinoma of the placenta: a case report and clinical review. Placenta. 2012; 33(8): 658-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.04.012.

Zanardini C., Papageorghiou A., Bhide A., Thilaganathan B. Giant placental chorioangioma: Natural history and pregnancy outcome. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2010; 35(3): 332-6. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7451.

Kinoshita Y., Inoue M., Sekiguchi K., Maeda T., Ihara K. Feto-maternal hemorrhage with placental chorioangioma: Two case reports. Pediatr. Int. 2022; 64(1): 15196. https://dx.doi.org/10.1111/ped.15196.

Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Семенов Ю.А., Пастернак А.Е. Гигантская хорангиома плаценты. Архив патологии. 2013; 5: 52-4. [Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Semenov Y.A., Pasternak A.E. Giant chorangioma of the placenta. Arhiv patologii. 2013; 5: 52-4. (in Russian)].

Ma H., Liu Z., Ruan J. Placental chorioangioma and pregnancy outcome: a ten-year retrospective study in a tertiary referral centre. BMC Pregnancy Childbirth. 2023; 23(1): 381. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05719-x.

Iacovella C., Chandrasekaran N., Khalil A., Bhide A., Papageorghiou A., Thilaganathan B. Fetal and placental vascular tumors: persistent fetal hyperdynamic status predisposes to poorer long-term neurodevelopmental outcome. Ultrasound Obstet. Gynecol 2014; 43(6): 658-61. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13272.

Dong T., Sher D., Luo Q. Pregnancy complications and adverse outcomes in placental chorioangioma: a retrospective cohort analysis. J. Matern. Fetal. Neonatal Med. 2020; 33(13): 2269-73. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1548598.

Nikolopoulos M., Otigbah C., Kalidindi M. Chorioangiomas in pregnancy - case report. J. Obstet. Gynaecol. 2019; 39(7): 1015-6. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1576602.

Wu Z., Hu W. Clinical analysis of 26 patients with histologically proven placental chorioangiomas. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 199: 156-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.009.

Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 54-62. [Shchegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 54-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.54-62.

Arora S., Khera N., Kaul A. Three-dimensional color Doppler acquisition of a highly vascular giant placental chorioangioma. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(2): 259-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.021.

Kesrouani A.K., Safi J., El Hajj M.A. Rapid evolution of placental chorioangioma: natural progression and outcome. J. Ultrasound. Med. 2013; 32(3): 545-7. https://dx.doi.org/10.7863/jum.2013.32.3.545.

Eom H.M., Kim Y.N., Choi B.H., Jeong E.J., Byun J.M., Jeong D.H. et al. Chorioamniotic membrane separation caused by the seromucinous collection from a placental chorioangioma. Obstet. Gynecol. Sci. 2016; 59(3): 233-7. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2016.59.3.233.

Kim A., Economidis M.A., Stohl H.E. Placental abruption after amnioreduction for polyhydramnios caused by chorioangioma. BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr2017222399. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-222399.

49. *Shrivastava M., Firdous. F., Murty Ch.V.R., Jaweria.* Chorangioma - A rare case report. Scholars J. Med. Case Rep. 2017; 5(9): 517-20. https://dx.doi.org/10.36347/sjmcr.2017.v05i09.001.
50. *Sepulveda W., Wong AE., Herrera L., Dezerega V., Devoto J.C.* Endoscopic laser coagulation of feeding vessels in large placental chorioangiomas: report of three cases and review of invasive treatment options. Prenat. Diagn. 2009; 29(3): 201-6. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2197.
51. *Hosseinzadeh P., Shamshirsaz A., Javadian P., Espinoza J., Gandhi M., Ruano R.* et al. Prenatal therapy of large placental chorioangiomas: case report and review of the literature. Am. J. Perinatol Rep. 2015; 5(2): 196-202. https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558829.
52. *Papaioannou G.K., Evangelinakis N., Kourtis P., Konstantinidou A., Papantoniou N.* Giant chorioangioma treated with interstitial laser coagulation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 2(2): 280-1. https://dx.doi.org/10.1002/uog.18941.
53. *Emery S.P., D'Orons Ph., Bonadio J.F.* Successful management of giant placental chorangioma by microcoil embolization. AJP Rep. 2018; 8(4): 230-3. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1669944.

Поступила 11.09.2023
Принята в печать 10.11.2023
Received 11.09.2023
Accepted 10.11.2023

Сведения об авторах:
Фролова Екатерина Александровна, врач-патологоанатом 2-го патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0003-2976-7128, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Туманова Ульяна Николаевна, д.м.н., в.н.с. 2-го патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, u.n.tumanova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ekaterina A. Frolova, pathologist of the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0003-2976-7128, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Uliana N. Tumanova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, u.n.tumanova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alexander I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОГИЯ № 12 /2023
MOSCOW) № 12 /2023

dou A., Papantoniou N.
gulation. Ultrasound
1002/uog.18941.
anagement of giant
ep. 2018; 8(4): 230-3.

ступила 11.09.2023
в печать 10.11.2023
Received 11.09.2023
Accepted 10.11.2023

нтр акушерства,
инекологии и
й центр
and Perinatology,
Obstetrics,
Parina str., 4.
bstetrics,
arina str., 4.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации,
федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,
федеральное государственное бюджетное учреждение «ЦКБ с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации,
Региональная общественная организация поддержки развития
медицинских технологий и стандартов качества медицинской помощи,
Российская ассоциация эндометриоза, Российская ассоциация гинекологов- эндоскопистов,
кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского Университета Медицины

МОСКВА

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА.
ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ

2024

XVIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ»

15 ЯНВАРЯ 2024

Г. МОСКВА,
УЛ. МАРШАЛА ТИМОШЕНКО 15,
ФГБУ «ЦКБ С ПОЛИКЛИНИКОЙ» УДП РФ

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

А.А. ЧЕРНЯКОВ[1], А.Л. ЧЕРНЫШОВА[1], Л.А. КОЛОМИЕЦ[1], Ю.М. ТРУЩУК[1], О.С. ДИЛЬ[1], С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ[2], В.А. АНТИПОВ[2], А.О. ШУМЕЙКИНА[2], А.Е. ЧЕРНЫШОВА[3]

РАК ЭНДОМЕТРИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

[1]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Цель: *Обобщить современные данные о сочетании рака эндометрия и беременности, включая факторы риска, патогенетические механизмы и опции ведения пациенток.*
Материалы и методы: *Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Wiley, Scopus и Google scholar за последние 12 лет касательно ассоциации беременности и рака эндометрия.*
Результаты: *В статье представлен современный анализ литературы о частоте встречаемости, возможных механизмах патогенеза и особенностях клинического течения рака эндометрия, ассоциированного с беременностью. Приведены основные факторы риска, характерные для данной патологии, рассмотренные в различных исследованиях. Проанализированы работы зарубежных авторов, обозревающие молекулярно-генетические и транскрипционные профили злокачественных новообразований эндометрия в период беременности, а также высказана роль хорионического гонадотропина в патогенезе рака эндометрия. Так как данная патология поражает орган, необходимый для вынашивания беременности, и фактически напрямую снижает репродуктивный потенциал женщины, становится очевидным, что рак тела матки является не только важнейшей медицинской, но и социальной проблемой в современном мире. Сочетание рака эндометрия и беременности является, по сути, казуистическим случаем, частота встречаемости составляет 1% и характеризуется благоприятным течением и прогнозом.*
Заключение: *Рак эндометрия, ассоциированный с беременностью, является достаточно редкой патологией и характеризуется благоприятным течением и прогнозом. В литературе не представлено ни одного случая прогрессирования на фоне беременности. Однако механизмы протективного влияния данного физиологического состояния изучены недостаточно, что, очевидно, требует дальнейших исследований в данном направлении.*

Ключевые слова: *рак эндометрия, беременность, прогноз, выживаемость.*

Вклад авторов: Черняков А.А. – работа с литературой, написание статьи; Чернышова А.Л. – формулировка тематики обзора, написание статьи, работа с литературой; Коломиец Л.А. – работа с литературой, внесение ценных интеллектуальных замечаний; Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Антипов В.А., Шумейкина А.О. – работа с литературой; Чернышова А.Е. – анализ и перевод статей.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Черняков А.А., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Антипов В.А., Шумейкина А.О., Чернышова А.Е. Рак эндометрия и беременность. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 40-46
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.178

©A group of authors, 2023

A.A. CHERNYAKOV[1], A.L. CHERNYSHOVA[1], L.A. KOLOMIETS[1], YU.M. TRUSCHUK[1], O.S. DIL[1], S.E. KRASILNIKOV[2], V.A. ANTIPOV[2], A.O. SHUMEIKINA[2], A.E. CHERNYSHOVA[3]

ENDOMETRIAL CANCER AND PREGNANCY

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
[2]E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia
[3]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Objective: *To summarize the current data on the combination of endometrial cancer and pregnancy, including risk factors, pathogenetic mechanisms and management options for patients.*
Materials and methods: *The databases and services, namely PubMed, Wiley, Scopus and Google scholar have been searched for the articles on the association of pregnancy and endometrial cancer over the past 12 years.*
Results: *The article presents the analysis of the modern literature on the incidence, possible mechanisms of pathogenesis and characteristics of the clinical course of endometrial cancer associated with pregnancy. The main risk factors typical for this pathology which were highlighted in various studies are presented. The studies*

of foreign scientists reviewing the molecular genetic and transcriptional profiles of endometrial malignancies during pregnancy are analyzed. The role of chorionic gonadotropin in the pathogenesis of endometrial cancer is also identified. Since this pathology affects the organ necessary for pregnancy and actually reduces a woman's reproductive potential, it becomes obvious that cancer of the uterine body is not only an important medical problem, but it is also a social issue in the modern world. The combination of endometrial cancer and pregnancy is a rare case, its incidence is 1% and it is characterized by a favorable course and prognosis.

Conclusion: *Endometrial cancer associated with pregnancy is rather a rare pathology and it is characterized by a favorable course and prognosis. There are no cases of cancer progression during pregnancy in the literature. However, the mechanisms of the protective effect of this physiological condition have not been studied enough, thus, it is necessary to continue research in this direction.*

Keywords: *endometrial cancer, pregnancy, prognosis, survival.*

Authors' contributions: Chernyakov A.A. – work with literature, writing an article; Chernyshova A.L. – developing the subject of the review, writing an article, working with literature; Kolomiets L.A. – work with literature, adding relevant comments; Truschuk Yu.M., Dil O.S., Krasilnikov S.E., Antipov V.A., Shumeikina A.O. – work with literature; Chernyshova A.E. – analysis and translation of the articles.

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

Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Chernyakov A.A., Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Truschuk Yu.M., Dil O.S., Krasilnikov S.E., Antipov V.A., Shumeikina A.O., Chernyshova A.E. Endometrial cancer and pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 40-46 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.178

Рак эндометрия (РЭ) традиционно находится на первых позициях среди злокачественных новообразований у женщин. Так, согласно данным статистики, рак тела матки занимает 3-е ранговое место в структуре всех онкологических нозологий среди женщин в Российской Федерации, а также 6-е место во всем мире [1, 2]. Заболеваемость данной онкологической патологией с каждым годом неуклонно растет. Если в 2011 г. было зарегистрировано 143,2 случая РЭ на 100 тыс. населения, то в 2021 г. данный показатель составил 191,6 случая на 100 тыс. населения [1]. Возможности органосохраняющего лечения данной локализации достаточно ограничены. Также в связи с тем, что данная патология поражает орган, необходимый для вынашивания беременности, то есть напрямую снижает репродуктивный потенциал женщины, можно утверждать, что рак тела матки является не только важнейшей медицинской, но и социальной проблемой в современном мире.

РЭ, ассоциированный с беременностью, встречается не более чем в 1% случаев и является, скорее, казуистическим случаем, как и рак вульвы и саркома тела матки [3]. В настоящий момент в литературе не отмечено случаев прогрессирования РЭ на фоне беременности, что, очевидно, обусловлено протективным влиянием прогестерона в отношении развития эпителиальных злокачественных опухолей тела матки. Общеизвестен тот факт, что прогестерон является антагонистом эстрогенов (эстрадиола, эстриола, эстрона) по части пролиферативного эффекта на эндометрий [4, 5]. Нормальное соотношение гестагенов и эстрогенов у небеременных женщин необходимо для физиологической эутрофии эндометрия и, как следствие, препятствует развитию фонового процесса для РЭ – атипической гиперплазии эндометрия. В период беременности на протяжении первых двух триместров преобладает синтез прогестерона, причем после 7-й недели гестации приоритетным местом синтеза является плацента; затем соотношение меняется, и синтез эстрогенов, главным образом эстриола, преобладает над прогестинами. Высокий уровень эстрогенов к концу беременности стимулирует образование щелевых контактов между клетками миометрия, способствуя проведению возбуждения и родовой деятельности [6]. Данные физиологические изменения гормональной активности в период гестации отображены на рисунке.

Тем не менее некоторые авторы считают роль гормональной теории переоцененной и рассматривают другие защитные механизмы беременности в отношении РЭ. В 1983 г. Я.В. Бохманом была предложена патогенетическая классификация РЭ, согласно которой различают два типа: I патогенетический тип является эстрогензависимым, встречается чаще у женщин с ожирением, преимущественно высокодифференцированный; II тип, напротив, считается эстрогеннезависимым, возникает на фоне атрофичного эндометрия и является низкодифференцированным. Следовательно, можно предположить, что эстрогенное и антиэстрогенное воздействие не будет связано с риском развития РЭ II типа. Однако многочисленные исследования недавно показали, что увеличение паритета является защитным фактором от развития обоих типов РЭ [7, 8]. Кроме того, не было обнаружено различий в уровнях циркулирующих эстрадиола и прогестерона между подтипами РЭ у женщин в пременопаузе и постменопаузе, и это соотношение не влияет на уровни половых гормонов независимо от менопаузального статуса [9]. Недавно в ряде исследований сообщалось, что беременности, осложненные такими патологиями, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет и преждевременные роды, значительно повышают риск развития у женщины РЭ [10]. Несмотря на повышенный риск развития РЭ, который связан с преэклампсией, у женщин с преэклампсией уровень эстрогена ниже, чем у женщин с нормотензивной беремен-

Рисунок. Изменения гормонального статуса женщины в период беременности



ностью [11–13]. Кроме того, сообщалось, что уровень прогестерона у многорожавших женщин на протяжении всей беременности значительно ниже, чем у первородящих [14]. Все эти данные еще раз подтверждают предположение о том, что защитный эффект беременности от РЭ может быть опосредован не только эндокринными механизмами.

Существует интересное сходство между плацентой и опухолями. Как трофобласты, так и раковые клетки проявляют пролиферативные, мигрирующие и инвазивные свойства. Трофобласты могут мигрировать от своей базальной мембраны, терять свою поляризованную структуру, проникать в здоровый эндометрий, реконструировать спиральные артерии матки матери и избегать обнаружения материнской системой [15]. Таким образом, плацента человека растет, как высокоинвазивный опухолевидный орган, который проникает в стенку матки. Однако в отличие от опухолей этот инвазивный процесс строго контролируется как пространственно, так и во времени. Факторы, контролирующие инвазию трофобластов, изучены недостаточно. Тем не менее стоит отметить возросший в последнее время интерес исследовательских групп к внеклеточным везикулам, которые, как оказалось, представляют собой одно из звеньев физиологической системы контроля данного процесса. Внеклеточные везикулы представляют собой заключенное в липидный бислой клеточное содержимое. Они высвобождаются из каждой клетки организма и, как известно, участвуют в межклеточных, межклеточно-органных и межклеточно-организменных коммуникациях и передаче сигналов. Плацента является щедрым источником внеклеточных везикул, которые, высвобождаясь из плаценты, влияют на функцию клеток-мишеней путем доставки переносимых ими биологически активных веществ [16].

Недавние работы показали, что внеклеточные везикулы, выделенные из плаценты беременных, содержат микроРНК, задействованную в биологических путях, ассоциированных с канцерогенезом. Pillay P. et al. идентифицировали 3 микроРНК (miR-302d-3p, miR-223-3p и miR-451a) во внеклеточных везикулах из материнской циркуляции, которые играют роль в предотвращении метастазирования опухоли. В частности, miR-302d-3p, известный агент для передачи сигналов эстрогена и протеогликанов, который при аберрантной экспрессии может способствовать росту, выживанию и миграции опухолевых клеток [17]. Еще одно недавнее исследование показало, что до 7 микроРНК (miR-519a-5p, miR-199b-3p, miR-199a-3p, miR-148a-3p, miR-26a-5p, miR-512-3p и miR-143-3p), идентифицированных в плацентарных внеклеточных везикулах, подавляли пролиферацию и миграцию раковых клеток эндометрия и способствовали гибели раковых клеток [18]. Интересно, что сообщалось также о снижении регуляции большинства из этих микроРНК в тканях или клеточных линиях РЭ [19].

В 2019 г. группой датских исследователей было опубликовано объемное ретроспективное исследование, которое включало в себя 2 311 332 женщины, рожденные в период с 1935 по 2002 гг. Забор информации осуществлялся из данных Датской системы регистрации гражданских состояний, а также национального реестра абортов, медицинского регистра рождений и ракового регистра. Было зарегистрировано 3 947 650 беременностей с различными исходами, а также 6743 случая РЭ. После сложных статистических корректировок, а также поправок на возраст, период наблюдения, социально-экономические факторы было установлено, что первая беременность была связана с заметным снижением риска развития РЭ, независимо от того, закончилась ли она искусственным абортом (скорректированный относительный риск (СОР) 0,53, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,64) или родами (СОР 0,66, 95% ДИ 0,61–0,72). Каждая последующая беременность была связана с дополнительным снижением риска, независимо от того, закончилась ли она искусственным абортом (СОР 0,81, 95% ДИ 0,77–0,86) или родами (СОР 0,86, 95% ДИ 0,84–0,89). Авторы сделали вывод, что имеют место определенные механизмы протекции, существующие в I триместре беременности [20]. Исследования, подтверждающие вышеуказанные данные, присутствуют в достаточном количестве. К примеру, Lundberg F.E. et al. в своей работе анализировали данные популяционной когорты из 2 882 847 женщин. Регрессионный анализ Кокса был использован для изучения заболеваемости раком среди бесплодных женщин. В целом бесплодие было связано с более высокой частотой развития рака яичников (СОР 1,53; 95% ДИ 1,38–1,71) и эндометрия (СОР 1,25; 95% ДИ 1,11–1,40), но не рака молочной железы (СОР 0,96; 95% ДИ 0,92–1,01) [21]. Схожие исследования и результаты были продемонстрированы группой авторов из Южной Кореи [22]. Протективное влияние беременности и грудного вскармливания было показано китайскими коллегами. Исследование 2015 года помимо беременности указывает на снижение риска развития РЭ при грудном вскармливании (СОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,94). Причем с каждым месяцем грудного вскармливания риск снижается на 1,2% [23].

Отдельно стоит отметить взаимосвязь риска развития РЭ с наличием метаболического синдрома (МС)

...и беременных. Данный факт ... являлся предметом многих исследо... работ, как российских, так и зарубеж... Проведенные исследования доказывают ... беременности и риска возникновения ... Было также показано, что отдельные ком... или МС в целом напрямую увеличивают ... целого ряда злокачественных ... РЭ, рака поджелудочной железы, ... рака, рака молочной железы [25, ... было убедительно доказано, что суще... двусторонняя взаимосвязь высокого риска возник... РЭ и МС [27, 28]. Данная корреляция неу..., ведь МС является не только фактором ... РЭ, но и непосредственно вовлечен ... данной опухоли через различные меха... влияния на регуляцию ключевых функций, ... пролиферация и клеточная подвижность ... клеток, апоптоз, метастазирование и ... [29]. Были также отдельно рассмотрены ... каскады биохимических и метаболи... взаимодействий, приводящие к канцерогене... Ключевым путем влияния МС на канцерогене... является система инсулиноподобных факторов ... (IGF): IGF-I, IGF-II, а также 6 связывающих ... белков (IGF BPs) и тирозинкиназный рецептор ... (IGF-RI). Не подлежит сомнению тот факт, что ... развивается инсулинорезистентность ... компенсаторная гиперинсулинемия [29–33]. ... около 95–97% половых стероидов нахо... в связанном состоянии в комплексе с глобу..., связывающим половые стероиды. В усло... гиперинсулинемии, опосредованной состоя... инсулинорезистентности при МС, в печени ... снижается синтез глобулина, связывающего ... стероиды, а также IGFBPs. Следствием ... процесса является увеличение в плазме ... биологически доступных фракций половых ..., в основном тестостерона и эстрадиола, ... IGF, что, безусловно, приводит к увеличе... их воздействия на органы и ткани-мишени. ... этого, в жировой ткани происходит актив... конверсия стероидных гормонов. При участии ... происходит превращение андрогенов ... эстрогены, преимущественно андростендиона в ... Таким образом, при МС за счет повышения ... биодоступных фракций эстрогенов ... состояние относительной гиперэстро... Длительное воздействие эстрогенов на эндо... в условиях отсутствия прогестерона спо... развитию пролиферативных процессов в ... Вдобавок к этому повышенные концентрации ... опосредованно увеличивают синтез IGF-I ... эндометрии, а персистирующий низкий уровень ... увеличивает биодоступность данного фак... роста. IGF-I напрямую без участия эстрогенов ... пролиферацию эндометрия. Подводя ..., следует сказать, что сочетание изменений гор... фона при МС, увеличение локального ... IGF и эстрогенов создают благоприятные ... для развития гиперплазии эндометрия [34].

Неоднозначно отношение исследователей к роли ...-хорионического гонадотропина (ХГЧ) в пато... РЭ. Так, ранние исследования трактовали результаты экспрессии в опухолевой ткани РЭ рецепторов к β-ХГЧ как благоприятные факторы для опухолевого роста, однако биохимические и молекулярные механизмы, задействованные в этом процессе, рассмотрены не были [35, 36]. Позднее в печать вышло несколько статей, детально объясняющих механизмы воздействия β-ХГЧ на соответствующие рецепторы и пути активации. Было продемонстрировано, что помимо β-ХГЧ важную роль также играет и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Связывание ЛГ/β-ХГЧ с соответствующими рецепторами приводит к активации цАМФ-киназы (протеинкиназы А) и последующей активации рецепторов β-1-интегрина и экспрессии матричных металлопротеиназ-2, которые, как известно, играют одну из ключевых ролей в неоангиогенезе и метастатических процессах при злокачественных новообразованиях [37]. Кроме того, было продемонстрировано, что ХГЧ также усиливает передачу сигналов через рецепторы эпидермального фактора роста. Этот процесс обычно играет роль в имплантации эмбриона, однако, кроме того, занимает не последнее место в механизмах канцерогенеза [37, 38]. Тем не менее исследователи опасаются громких заключений касательно роли β-ХГЧ в канцерогенезе РЭ, так как, во-первых, не все исследования показывают подтверждающие результаты, а во-вторых, имеется еще много невыясненных механизмов действия данного гормона беременности в отношении пула опухолевых клеток [39–41].

Переходя непосредственно к теме влияния беременности на течение и прогноз РЭ, необходимо отметить, что все исследователи сходятся во мнении касательно благоприятного прогноза. В 2020 г. вышла работа Korenaga T.K., в которой были четко и ясно изложены стратегии ведения пациенток с гинекологическим раком, а также продемонстрированы клинические случаи и статистические данные встречаемости каждой из патологий в период гестации. Было выяснено, что на момент публикации сообщалось о 25 случаях РЭ, диагностированного во время беременности или через 12 месяцев после нее; при этом 16 случаев были обнаружены после аборта в I триместре, 9 были диагностированы в течение 12 месяцев после родов и один случай был обнаружен случайно при гистерэктомии по поводу приращения плаценты [42, 43]. Преобладали G1- и G2-степени дифференцировки (n=23), и прогноз у этих пациенток был благоприятным [43].

Eriksson A.G. et al. сообщают о крайне интересном клиническом наблюдении. Так, у 41-летней женщины с первичным бесплодием, множеством безуспешных попыток ЭКО в течение 4 лет на контрольной гистероскопии визуализировали полип эндометрия, была взята биопсия. По данным патоморфологического исследования – эндометриоидная аденокарцинома G1 с участками светлоклеточной аденокарциномы ст. Ia по FIGO T1aNxMo. От предложенного лечения отказалась ввиду наличия желания реализовать репродуктивные намерения. Через 3 месяца тест на беременность оказался положительным. Вследствие стойких намерений

пациентки сохранить беременность, на врачебном консилиуме было принято решение пролонгировать беременность с последующим определением тактики после родоразрешения. Ребенок родился путем кесарева сечения на сроке 37 недель. Было принято решение выполнить стандартный объем оперативного вмешательства при данной патологии, однако с учетом светлоклеточного компонента были добавлены лимфодиссекция и резекция большого сальника. По настоятельному желанию пациентки была выполнена лишь односторонняя аднексэктомия. В результате послеоперационного патоморфологического исследования диагноз эндометриоидной аденокарциномы ст. II по FIGO T2N0M0 подтвердился. Светлоклеточного компонента обнаружено не было. Адъювантное лечение не проводилось. На момент публикации пациентка прошла 4 контрольных обследования, данных за рецидив или отдаленные метастазы не получено. Таким образом, авторы демонстрируют крайне благоприятный вариант течения РЭ в данном конкретном случае [44]. Этот факт подтверждается также и другими клиническими наблюдениями [45, 46].

Обширные сведения о влиянии паритета родов на редукцию риска РЭ можно также найти в исследованиях зарубежных коллег. Wu Q.J. et al. сообщают о значимом снижении риска развития РЭ с каждой последующей беременностью; при этом не столь важно, закончилась она успешным родоразрешением или нет [47].

Заключение

Таким образом, РЭ, ассоциированный с беременностью, является достаточно редкой патологией и характеризуется благоприятным течением и прогнозом. В литературе не представлено ни одного случая прогрессирования на фоне беременности. Однако механизмы протективного влияния данного физиологического состояния изучены недостаточно, что, очевидно, требует дальнейших исследований в данном направлении.

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.*, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., ed. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022; 239 p. (in Russian)].
2. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]: Электрон. журн. Режим доступа: http://www.who.int/topics/ru (дата обращения: 08.07.2023). [World Health Organization (WHO) [Electronic resource]: Electron. journal. Access mode: http://www.who.int/topics/ru (accessed: 08.07.2023) (in Russian)].
3. *Новикова О.В., Новикова Е.Г., Авасова Ч.А., Мокина В.Д.* Рак эндометрия на фоне беременности. Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19–21 мая 2016 года, Москва). М.: КВАЗАР; 2016. 194с. [Novikova O.V., Novikova E.G., Avasova Ch.A., Mokina V.D. Endometrial cancer during pregnancy. Theses of the I National Congress "Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment" (May 19–21, 2016, Moscow). Moscow: KVAZAR; 2016. 194 p. (in Russian)].
4. *Gompel A.* Progesterone and endometrial cancer. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 69: 95-107. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003.
5. *Pu H., Wen X., Luo D., Guo Z.* Regulation of progesterone receptor expression in endometriosis, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2023; 227: 106199. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106199.
6. *Леонтьева Н.В.* Особенности гормонального статуса во время беременности. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022; (1): 22-7. [Leontieva N.V. Features of hormonal status during pregnancy. Actual problems of theoretical and clinical medicine. 2022; (1): 22-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24412/2790-1289-2022-1-2227].
7. *Jordan S.J., Na R., Weiderpass E., Adami H.O., Anderson K.E., van den Brandt P.A.* at al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of individual participant data in the epidemiology of endometrial cancer consortium. Int. J. Cancer. 2021; 148(9): 2068–78. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33360.
8. *Chen Q., Tong M., Guo F., Lau S., Zhao M.* Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. J. Cancer. 2015; 6 (11): 1087-92. https://dx.doi.org/10.7150/jca.12736.
9. *Wan J., Gao Y., Zeng K., Yin Y, Zhao M, Wei J.* et al. The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. Sci. Rep. 2016; 6: 39744. https://dx.doi.org/10.1038/srep39744.
10. *Trabert B., Troisi R., Grotmol T., Ekbom A., Engeland A., Gissler M.* et al. Associations of pregnancy-related factors and birth characteristics with risk of endometrial cancer: a Nordic population-based case-control study. Int. J. Cancer. 2020; 146(6): 1523-31. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32494.
11. *Wan J., Hu Z., Zeng K., Yin Y., Zhao M., Chen M.* et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018; 11: 18-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.003.
12. *Shu C., Han S., Xu P., Wang Y., Cheng T., Hu C.* Estrogen and preeclampsia: potential of estrogens as therapeutic agents in preeclampsia. Drug. Des. Devel Ther. 2021; 15: 2543-50. https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S304316.
13. *Lan K.C., Lai Y.J., Cheng H.H., Tsai N.C., Su Y.T., Tsai C.C., Hsu T.Y.* Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. Reprod. Biol. Endocrinol. 2020; 18(1): 12. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-0569-5.
14. *Schock H., Zeleniuch-Jacquotte A., Lundin E., Grankvist K., Lakso H.Å., Idahl A.* et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16(1): 146. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5.
15. *Menkhorst E., Winship A., Van Sinderen M., Dimitriadis E.* Human extravillous trophoblast invasion: intrinsic and extrinsic regulation. Reprod. Fertil. Dev. 2016; 28(4): 406-15. https://doi.org/10.1071/RD14208.
16. *Sadovsky Y., Ouyang Y., Powell J.S., Li H, Mouillet J.F., Morelli A.E.* et al. Placental small extracellular vesicles: current questions and investigative opportunities. Placenta. 2020; 102: 34-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.03.002
17. *Pillay P., Moodley K., Vatish M., Moodley J.* Exosomal microRNAs in pregnancy provides insight into a possible cure for cancer. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(15): 5384. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21155384.
18. *Main C., Chen X., Zhao M., Chamley L.W., Chen Q.* Understanding how pregnancy protects against ovarian and endometrial cancer development: fetal antigens may be involved. Endocrinology. 202211; 163(11): bqac141. https://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqac141.
19. *Liu Y., Cai Y., Chang Y.* Dual inhibition of RNAi therapeutic miR-26a-5p targeting cMet and immunotherapy against EGFR in endometrial cancer treatment. Ann. Transl. Med. 2021; 9(1): 5. https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3166.

22. *Olsen J., Wohlfahrt J., Melbye M.* Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. BMJ. 2019; 366: l4693. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4693.
23. *Gaudet M.M., Gierach G.L., Carter B.D., Rodriguez-Wallberg K., Gemzell-Danielsson K., Lacey J.V.* The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. Eur. J. Epidemiol. 2018; 33(5): 499-507. https://dx.doi.org/10.1007/s10654-018-0474-9.
24. *Lee H.W., Park Y.T., Lee K.M., Han S.W., Lee J.K., Cho G.J.* at al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study. PLoS One. 2019 28; 14(3): e0214600. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214600.
25. *Zhao R., Liu X., Li F., Zhang D.* Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2015; 6(35): 38398-409. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.5049.
26. *Lima M.D.C.P., Melo A.S.O., Sena A.S.S., Barros V.O., Amorim M.M.R.* Metabolic syndrome in pregnancy and postpartum: prevalence and associated factors. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2019; 65(12): 1489-95. https://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1489.
27. *Bellastella F., Montorsi F., Martini A.* Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. Curr. Opin. Urol. 2022; 32(6): 594-97. https://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000001041.
28. *Uzunlulu M., Telci Caklili O., Oguz A.* Association between Metabolic Syndrome and Cancer. Ann Nutr. Metab. 2016; 68(3): 173-9. https://dx.doi.org/10.1159/000443743.
29. *Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D.* Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2012; 35(11): 2402-11. https://dx.doi.org/10.2337/dc12-0336.
30. *Mili N., Paschou S.A., Goulis D.G., Dimopoulos M.A., Lambrinoudaki I., Psaltopoulou T.* Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. Endocrine. 2021; 74(3): 478-97. https://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02884-x.
31. *Черныша А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В, Асадчикова О.Н.* Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2008; 5(29): 68-74. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interraction with endometrial carcinogenesis. Siberian Oncological Journal. 2008; 5(29): 68-74. (in Russian)].
32. *Jenkins H.N., Rivera-Gonzalez O., Gibert Y., Speed J.S.* Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. Obes. Rev. 2020; 21(12): e13086. https://dx.doi.org/10.1111/obr.13086.
33. *De Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E.* Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. Can. J. Cardiol. 2020; 36(5): 671-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066.
34. *Goharie A.O., Vasques A.C., Zambon M.P., Barros Filho Ade A., Hessel G.* Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. Rev. Paul. Pediatr. 2014; 32(1): 55-62. https://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822014000100010.
35. *Yang X., Li X., Dong Y., Fan Y., Cheng Y., Zhai L., Zhang S., Zhou J., Wang J.* Effects of metabolic syndrome and its components on the prognosis of endometrial cancer. Front. Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 780769. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.780769.
34. *Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л.* Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск: Типография «Иван Федоров»; 2010. 228 с. [Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Chernysheva A.L. Endometrial cancer and metabolic syndrome. Tomsk: Ivan Fedorov Printing House; 2010. 228 p. (in Russian)].
35. *Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N., Warchol P.J.* Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia. Int. J. Gynecol. Cancer. 2010; 20(1): 92-101. https://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181bbe933.
36. *Cole L.A., Butler S.* Hyperglycosylated h.C.G, hCGβ and Hyperglycosylated hCGβ: interchangeable cancer promoters. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 349(2): 232-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.029.
37. *Kölbl A.C., Schlenk K., Behrendt N., Andergassen U.* The importance of hCG in human endometrial adenocarcinoma and breast cancer. Int. J. Biol. Markers. 2018; 33(1): 33-9. https://dx.doi.org/10.5301/ijbm.5000290.
38. *Chen L., Xie Y., Fan J., Sui L., Xu Y., Zhang N.* et al. HCG induces β1,4-GalT I expression and promotes embryo implantation. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8(5): 4673-83.
39. *Arcangeli A., Noci I., Fortunato A., Scarselli G.F.* The LH/hCG axis in endometrial cancer: a new target in the treatment of recurrent or metastatic disease. Obstet. Gynecol. Int. 2010; 2010: 486164. https://dx.doi.org/10.1155/2010/486164.
40. *Cole L.A., Butler S.* Hyperglycosylated hCG, hCGβ and hyperglycosylated hCGβ: interchangeable cancer promoters. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 349(2): 232-38. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.029.
41. *Daggez M., Dolanbay M., Akgun H., Gülseren V., Keklikcioglu S.A., Ozcelik B., Serin I.S.* Human chorionic gonadotropin expression in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: could it be a new marker? Int. J. Gynecol. Cancer. 2023; 33(5): 707-12. https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-004279.
42. *Shiomi M., Matsuzaki S., Kobayashi E., Hara T., Nakagawa S., Takiuchi T.* et al. Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 425. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2489-y.
43. *Korenaga T.K., Tewari K.S.* Gynecologic cancer in pregnancy. Gynecol. Oncol. 2020; 157(3): 799-809. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.015.
44. *Eriksson A.G., Fallaas Dahl G., Nesbakken A.J., Lund K.V., Amant F.* Endometrial cancer during pregnancy: management strategies. Int. J. Gynecol. Cancer. 2019; 29(7): 1221-24. https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000756.
45. *Trabert B., Troisi R., Grotmol T., Ekbom A., Engeland A., Gissler M.* at al. Associations of pregnancy-related factors and birth characteristics with risk of endometrial cancer: a nordic population-based case-control study. Int. J. Cancer. 2020; 146(6): 1523-31. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32494.
46. *Troisi R., Bjørge T., Gissler M., Grotmol T., Kitahara C.M., Myrtveit Saether S.M.* et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. J. Intern. Med. 2018; 283(5): 430-45. https://dx.doi.org/10.1111/joim.12747.
47. *Wu Q.J., Li Y.Y., Tu C., Zhu J., Qian K.Q., Feng T.B.* at al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. Sci. Rep. 2015; 5: 14243. https://dx.doi.org/10.1038/srep14243.

Поступила 25.07.2023
Принята в печать 04.12.2023
Received 25.07.2023
Accepted 04.12.2023

Сведения об авторах:
Черняков Александр Алексеевич, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, a.cherniackow@yandex.ru, Author ID (Scopus): 1172939, SPIN-код: 6269-5998. https://orcid.org/0000-0003-0829-0340, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.
Чернышова Алена Леонидовна, д.м.н., профессор РАН, главный н.с. отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, alacher@list.ru, Author ID (Scopus): 55220758100, Reseacher ID (WOS): C-8608-2012, SPIN-код: 2522-7513, https://orcid.org/0000-0002-8194-2811, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.
Коломиец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Author ID (Scopus): 7004921120. Reseacher ID (WOS): C-8573-2012, https://orcid.org/0000-0002-6854-8940, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.
Трещук Юлия Михайловна, врач отделения онкологии №4, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, julija-bilina@mail.ru, Author ID (Scopus): 1142135, SPIN-код: 9852-3387, https://orcid.org/0000-0001-5926-2601, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.

Диль Ольга Сергеевна, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, lyabisheva.os@mail.ru, Author ID (Scopus): 1142135, SPIN-код: 7265-4352, https://orcid.org/0000-0001-6562-7574, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.
Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, professorkrasilnikov@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-0687-0894, 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Антипов Виталий Александрович, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Author ID (Scopus): 7005104470; https://orcid.org/0000-0003-3522, 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Шумейкина Анастасия Олеговна, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(999)464-01-63, nashum99@mail.ru, 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Чернышова Арина Евгеньевна, студентка, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9.
Автор, ответственный за переписку: Алена Леонидовна Чернышова, alacher@list.ru

Authors' information:
Alexander A. Chernyakov, resident physician, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, a.cherniackow@yandex.ru, Author ID (Scopus): 1172939, SPIN Code: 6269-5998. https://orcid.org/0000-0003-0829-0340, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny per. 5.
Alena L. Chernyshova, Dr. Med. Sci., Professor of the RAS, Chief Researcher, Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, alacher@list.ru, Author ID (Scopus): 55220758100, Reseacher ID (WOS): C-8608-2012, SPIN code: 2522-7513, https://orcid.org/0000-0002-8194-2811, 634009, Russia, Tomsk, per. Kooperativny, 5.
Larisa A. Kolomiets, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Author ID (Scopus): 7004921120. Reseacher ID (WOS): C-8573-2012, https://orcid.org/0000-0002-6854-8940, 634009, Russia, Tomsk, per. Kooperativny, 5.
Yulia M. Trushuk, doctor, Oncology Department No. 4, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, julija-bilina@mail.ru, Author ID (Scopus): 1142135, SPIN code: 9852-3387, https://orcid.org/0000-0001-5926-2601, 634009, Russia, Tomsk, per. Kooperativny, 5.
Olga S. Dil, resident physician, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, lyabisheva.os@mail.ru, Author ID (Scopus): 1142135, SPIN code: 7265-4352, https://orcid.org/0000-0001-6562-7574, 634009, Russia, Tomsk, per. Kooperativny, 5.
Sergey E. Krasilnikov, Dr. Med. Sci., Professor, Director, Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, professorkrasilnikov@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-0687-0894, 630055, Russia, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15.
Vitaly A. Antipov, Dr. Med. Sci., Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Author ID (Scopus): 7005104470; https://orcid.org/0000-0003-3522, 630055, Russia, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15.
Anastasia O. Shumeikina, oncologist, Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(999)464-01-63, nashum99@mail.ru, 630055, Russia, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15.
Arina E. Chernyshova, student, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya naberezhnaya, 7/9.
Corresponding author: Alena L. Chernyshova, alacher@list.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.Е. СОЛОПОВА[1], Б.Б. БЕНДЖЕНОВА[2]

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЛАНИРОВАНИИ И МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения во всем мире. Прогноз заболевания, а также выбор терапии зависят от первоначальной оценки и распространенности опухолевого процесса. Последнее во многом определяется использованием методов лучевой диагностики – магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии.
Изучена актуальная информация о возможностях и ограничениях, месте МРТ в комплексном диагностическом алгоритме на этапе первичной оценки опухолевого процесса, выборе тактики и анализа эффективности лечения РШМ. Был проведен поиск литературы по базам данных PubMed/MEDLINE, eLibrary, Scopus, в ресурсах NCCN, ESUR, ACR. Изучены опубликованные работы по использованию неинвазивных методов визуализации на этапе первичной диагностики, в оценке эффективности лечения и его прогнозировании у пациенток с РШМ. Обобщены диагностические возможности и ограничения МРТ в диагностике РШМ. Благодаря высокому контрастированию мягких тканей МРТ является методом выбора в оценке местного распространения опухолевого процесса и ответа на противоопухолевую терапию. Представлены опубликованные подходы к прогнозированию эффективности лечения и возможности дальнейшего мониторинга пациенток.
***Заключение:** Неинвазивная визуализация играет ведущую роль в первичной диагностике РШМ. Необходимы дальнейшие исследования в преодолении трудностей стадирования, мониторинга ответа на терапию и выявления рецидива заболевания.*

***Ключевые слова:** рак шейки матки, магнитно-резонансная томография, эффективность лечения, прогнозирование ответа на терапию.*

Вклад авторов: Солопова А.Е. – разработка концепции публикации; Бенджснова Б.Б., Солопова А.Е. – сбор и анализ источников, написание, редактирование текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках реализации гранта «Разработка технологии объективной оценки потенциала опухолевой прогрессии при раке шейки матки с целью создания новых подходов к изучению индивидуальных патогенетических механизмов возникновения резистентности к терапии с помощью количественных методов визуализации, поиска маркеров эффективности лечения с применением математического моделирования на реальных клинических данных» Российского научного фонда № 23-25-00445 от 24.01.2023.

Для цитирования: Солопова А.Е., Бенджснова Б.Б. Возможности магнитно-резонансной томографии в планировании и мониторинге лечения рака шейки матки. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 47-58
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.253

©A group of authors, 2023

A.E. SOLOPOVA[1], B.B. BENDZHENOVA[2]

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PLANNING AND MONITORING OF THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Cervical cancer remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality among the female population worldwide. The prognosis as well as the choice of therapy depends on the initial assessment of the extent of the tumor spread. The latter is mainly determined with the use of methods of radiologic diagnostics: magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography and multispiral computed tomography. These methods also play one of the leading roles in assessing the treatment response. The updated classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2018) recognizes the value of imaging in cervical cancer, in particular MRI, before, during and after antitumor treatment. The development of medical imaging and the search for new biomarkers will increase the prognostic value in assessing the response to therapy, identifying residual tumors and relapse of the disease.

This review presents the relevant information on the possibilities and limitations, the place of MRI in the complex diagnostic algorithm at the stage of primary assessment of the tumor process, the choice of tactics and analysis of the effectiveness of cervical cancer treatment. Different data bases, including PubMed/MEDLINE, eLibrary, Scopus, NCCN, ESUR, ACR, were searched. We analyzed the studies results on the use of noninvasive imaging techniques at the stage of primary diagnosis, assessing the effectiveness of treatment and its prognosis in patients with cervical cancer. The diagnostic opportunities and limitations of MRI in the cervical cancer diagnosis are summarized in our review. Due to the high soft tissue contrast, MRI is the method of choice in assessing the response to therapy, predicting treatment and further monitoring.

Conclusion: *Noninvasive imaging plays a leading role in the primary diagnosis of cervical cancer. Further research is needed to overcome the difficulties of staging, monitoring the response to therapy and detecting relapse of the disease.*

Keywords: *cervical cancer, magnetic resonance imaging, treatment effectiveness, prognosis of response to therapy.*

Authors' contributions: Solopova A.E. – developing the concept of the study; Solopova A.E., Bendzhenova B.B. – collecting and analyzing sources, writing, editing the text of the article.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was carried out as a part of the Russian Science Foundation grant "Development of technology for objective assessment of the potential of tumor progression in cervical cancer for proposing new approaches to investigate individual pathogenetic mechanisms of therapeutic resistance by using quantitative imaging methods, a search for signs of therapeutic effectiveness based on mathematical modeling of real-life clinical data" (No. 23-25-00445 dated of 24.01.2023).

For citation: Solopova A.E., Bendzhenova B.B. Magnetic resonance imaging in the planning and monitoring of the treatment of cervical cancer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 47-58 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.253

По данным ВОЗ 2020 г., рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место по распространенности среди злокачественных образований женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире регистрируется более 50 млн новых случаев и 27 млн смертей, связанных с РШМ [1]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР), оценка стадии РШМ проводится по рекомендациям Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO, 2018) и Международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM, 2016).

Стандартом ранней диагностики РШМ являются цитологическое исследование цервикальных мазков и гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Выживаемость пациенток с РШМ тесно связана с распространенностью опухолевого процесса, а стадия заболевания определяет метод лечения [2]. Благодаря усовершенствованию диагностических инструментов все чаще РШМ выявляется на ранних стадиях у более молодых пациенток, желающих сохранить фертильность, позволяя проводить менее радикальные операции. Лучевая неинвазивная визуализация играет важную роль в планировании лечения.

Наиболее часто используемые методы диагностики при РШМ – ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Современные методы лучевой диагностики дают возможность с высокой достоверностью оценивать распространенность опухолевого процесса на дооперационном этапе [3, 4].

Обновленная версия стадирования FIGO (2018) по возможности позволяет определять/изменять стадию заболевания на основе результатов визуализации. Руководство ESUR (European Society of Urogenital Radiology, Европейское общество урогенитальной радиологии) 2019 г. определяет место и роль МРТ в диагностике РШМ с учетом этих изменений.

Многие авторы подчеркивают значимость МРТ как предпочтительного метода в диагностике РШМ ввиду его высокой информативности в оценке распространенности опухолевого процесса, наличия и глубины инфильтрации стромы шейки матки, поражения параметральной клетчатки, инфильтрации мочевого пузыря и прямой кишки, а также наличия метастатически измененных лимфатических узлов (ЛУ) [5].

Визуализация на этапе первичной диагностики рака шейки матки

УЗИ является широкодоступным методом визуализации в диагностике РШМ. При этом надежность ультразвуковой диагностики зависит от опыта и навыков специалиста; проводится трансвагинальным, трансабдоминальным и трансректальным способом. Общепризнанным является преимущество трансвагинального метода.

В проспективном многоцентровом клиническом исследовании Epstein E. et al. определили диагностическую точность УЗИ в предоперационной оценке РШМ. В работе проанализировали следующие параметры: размер опухоли, глубину инвазии, параметральную инвазию. УЗИ продемонстрировало хорошие результаты в выявлении опухоли, оценке стромальной и параметральной инвазий (kappa values 0,82, 0,81 и 0,75 соответственно) и показало высокую информативность в оценке остаточной опухоли после проведенного лечения (p<0,001) [6]. При этом УЗИ имеет ограничения в выявлении глубокого поражения таза, метастатических ЛУ. Так, в исследовании Testa A.C. et al. УЗИ не выявило до 91% метастазов в ЛУ [7].

...рекомендациям мировых сообществ ESGO, ESMO, ESR, ASTRO, ... является «золотым стандартом» оценки ...распространенности РШМ при первичном ...планировании и оценке эффектив... терапии.

... имеет ограниченную информативность в ... опухолевого процесса, локального ... и метастатических ЛУ ввиду низкого раз... мягких тканей, основанной на рентгено... плотности (шкала единиц Хаунсфилда). ...ительность и специфичность МСКТ в оцен... инвазии и поражения ЛУ не ... 54–55% (77–100%) и 31–58% (92–97%) ... [8, 9]. При этом установлено, что ... при выявлении инвазии мочевого ... с чувствительностью 100% и специфично... [10].

...данных диагностической эффективности ... и МРТ с целью изучения параметраль... инвазии мочевого пузыря и пря... кишки, а также поражения ЛУ показал более ... чувствительность в оценке параметраль... инфильтрации с использованием МРТ, чем ... МСКТ: 74% (95% ДИ: 68–79%) и 55% (95% ДИ: ...) соответственно; чувствительность МРТ ... при поражении ЛУ по сравнению с МСКТ: ... (95% ДИ: 52–68%) и 43% (95% ДИ: 37–57%) ... соответственно; чувствительность МРТ в оценке ... мочевого пузыря и прямой кишки также ... выше, чем при МСКТ: 75% (95% ДИ: 66–83%) ... (95% ДИ: 53–83%) для МРТ по сравнению с ... (95% ДИ: 39–82%) и 45% (95% ДИ: 20–73%) ... МСКТ [11].

...ограниченного пространственного разре... ПЭТ-КТ имеет значительные ограничения ... локальной распространенности опухоли ... стадирования РШМ, но рекомендуется ...ткам с размером опухоли более 4 см ...) в связи с высоким риском метастатического ...ражения ЛУ и наличия отдаленных метастазов. ПЭТ-КТ обладает более высокими показателями ...ностической информативности для первичной ...ки отдаленного опухолевого процесса по срав... с МСКТ. Около 15% пациенток с РШМ ...ют отдаленные метастазы на этапе первичного ...явления, наиболее распространенными локали...ями являются легкие, кости, печень и голов... мозг. Диагностические показатели ПЭТ-КТ в ...ературе варьируют от умеренных до высоких, ...этом показатели специфичности стабильно ...оки; так, в исследовании Gee M.S. et al. специ...ичность ПЭТ-КТ составила 98%, положительная ...гностическая ценность – 79% при чувствитель...сти 55% в выявлении отдаленных метастазов ...ражение злокачественным процессом брюшной ...сти, легких костей и т.д.) у пациенток с местно ...пространенным РШМ.

Эти показатели были стратифицированы по ста...ии заболевания, чувствительность и специфич...сть на поздних стадиях заболевания составляют 75% и 95% соответственно, в отличие от 53–73% и 90–97% на ранней стадии заболевания [12].

Возможности магнитно-резонансной томографии в первичной оценке рака шейки матки

Задачами МРТ в диагностике РШМ являются: уточнение распространенности опухолевого процесса для первичного планирования лечения, контроль эффективности проводимого лечения, динамическое наблюдение после его окончания.

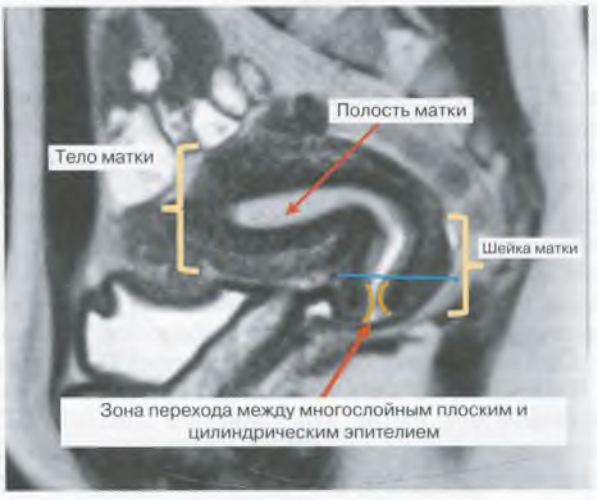
В силу высокого естественного мягкотканного контраста МРТ является наиболее информативным методом визуализации в оценке первичной опухоли, а также в оценке промежуточного результата в период лечения [13].

Европейской ассоциацией урогенитальных радиологов (ESUR) (2019) [14] разработаны рекомендации по проведению МР-исследований у пациенток с РШМ. Т2-взвешенные изображения (Т2-ВИ) являются одной из основных последовательностей в протоколе сканирования и выполняются в трех плоскостях (сагиттальной, аксиальной, корональной, последние по оси цервикального канала), что позволяет четко отграничивать опухолевую ткань от стромы шейки матки и окружающих тканей при распространенных процессах. На Т2-ВИ шейка матки характеризуется гиперинтенсивным сигналом слизистой оболочки цервикального канала и гипоинтенсивным сигналом от внутренней фиброзно-мышечной стромы шейки (рис. 1).

При этом реактивные изменения шейки матки, например, перитуморальный отек, характеризуются гиперинтенсивным сигналом на Т2-ВИ и могут быть схожи с опухолью, что приводит к переоценке размеров и определению неправильной стадии заболевания.

Использование диффузно-взвешенных изображений (ДВИ) позволяет дифференцировать злокачественный процесс и реактивные изменения вследствие более выраженного, истинного ограничения диффузии в опухолевой ткани [15].

Рис. 1. МР-изображение нормальной анатомии шейки матки (отмечена зона перехода между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием) [из архива Солоповой А.Е.]



Характеристику активности диффузии (движения молекул воды) в тканях отражает измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). В неизмененных тканях молекулы воды свободно диффундируют, что отражается в виде зон высокой интенсивности на ИКД-картах, следовательно, низкого МР-сигнала на ДВИ с высоким b-фактором. Опухолевая же ткань ввиду компактности расположения клеток, высокого ядерно-цитоплазматического индекса характеризуется ограничением движения молекул воды и зонами пониженной интенсивности на ИКД-картах [16]. Следует помнить, что геморрагический и септический компоненты, а также гранулематозное воспаление тоже характеризуются зонами истинного ограничения диффузии [17, 18].

Для оценки максимального размера опухоли рекомендуется использовать Т2-ВИ и ДВИ. Опухоль следует измерять в плоскости, которая отражает наибольший ее размер. В оценке распространенности опухолевого процесса одним из ключевых критериев помимо определения размеров новообразования является вовлечение верхней и средней трети влагалища и параметральной клетчатки. В оценке параметральной инвазии чувствительность и специфичность МРТ составляют 71–75% и 91–99% соответственно. Интактный ободок стромы шейки матки с низкой интенсивностью сигнала (ИС) вокруг опухоли на Т2-ВИ с высокой достоверностью свидетельствует об отсутствии параметральной инвазии. Специфичность оценки инвазии в параметрий в комбинации Т2-ВИ и ДВИ выше, чем при Т2-ВИ (97–99% и 85–89% соответственно) [19, 20]. Благодаря этому различию можно дифференцировать опухоль в пределах параметрия от перитуморального отека или фиброза [21, 22].

Вовлечение в опухолевый процесс верхней и средней третей влагалища классифицируется как IIA стадия, тогда как поражение нижней трети влагалища – как IIIA стадия. МР-признаком поражения влагалища считается визуализация опухолевой инфильтрации с более высокой ИС по сравнению со стенкой влагалища, имеющей низкую ИС на Т2-ВИ [23]. Для детальной оценки вовлечения и глубины инфильтрации стенки влагалища можно использовать контрастирование ультразвуковым гелем, при этом, согласно рекомендациям ESUR, его применение опционально.

Распространение опухоли на стенку таза и/или гидронефроз и нефункционирующая почка свидетельствуют о IIIB стадии. Поражение стенки таза определяется при наличии гидронефроза (вследствие нарушения оттока, вызванного опухолевой инфильтрацией мочеточника, с формированием супрастенотического расширения) либо инфильтрации опухолью мышц таза или подвздошных сосудов, визуализация контура опухоли на расстоянии 3 мм и менее от стенки. Инвазия слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки соответствует IVA стадии.

Вовлечение ЛУ является важным прогностическим фактором при РШМ, что привело к изменениям в системе стадирования FIGO (2018) – выделению стадии IIIC, которая отражает поражение парааортальных и/или тазовых ЛУ, независимо от размера опухоли и степени локальной инвазии, и подразделяется на IIIC1 – поражение тазовых ЛУ и IIIC2 – поражение парааортальных ЛУ. Индексы «r» и «p», внедренные в обновленную версию классификации, свидетельствуют о способе оценки ЛУ («r» – при визуализации, «p» – при патоморфологическом исследовании) [24].

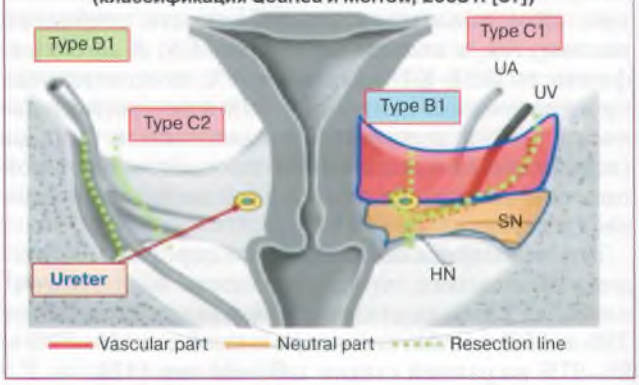
Невзирая на то, что МРТ является наиболее надежным методом в оценке размера опухоли и локальной инвазии, она имеет ограниченную чувствительность в выявлении метастатических ЛУ. В оценке ЛУ обращают внимание на форму и контуры узла, толщину и однородность кортекса, наличие некроза. Причиной умеренной чувствительности МРТ является то, что изменения структуры не всегда специфичны, достоверно пораженные ЛУ можно оценить по их размеру, который может быть нормальным при начальной инфильтрации [25]. Чувствительность и специфичность МРТ в выявлении опухолево-измененных ЛУ варьирует в широких пределах и составляет 38–89% и 78–99% соответственно, существенно уступая ПЭТ-КТ [26].

Виды, критерии выбора метода лечения, оценка возможности выполнения органосохраняющей операции

Лечение пациенток с РШМ включает в себя изолированное использование и различные комбинации хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии. В большинстве случаев пациентки с ранними стадиями заболевания (IAI–IIAI) имеют хорошие результаты лечения как при радикальных хирургических методах, так и при использовании сочетанной лучевой терапии; показатель общей 5-летней выживаемости составляет более 93% [27].

При этом, согласно данным современной литературы, проведение радикального хирургического лечения при ранних стадиях РШМ имеет значительные преимущества перед лучевой терапией. Ведущие мировые онкологические сообщества рекомендуют хирургическое вмешательство на первом этапе лечения при ранних стадиях РШМ [28, 29]. Стандартом хирургического лечения является расширенная экстирпация матки (операция Вертгейма), целью которой является полное удаление опухоли с окру-

Рис. 2. Варианты расширенной экстирпации матки (классификация Qeurleu и Morrow, 2008 г. [31])

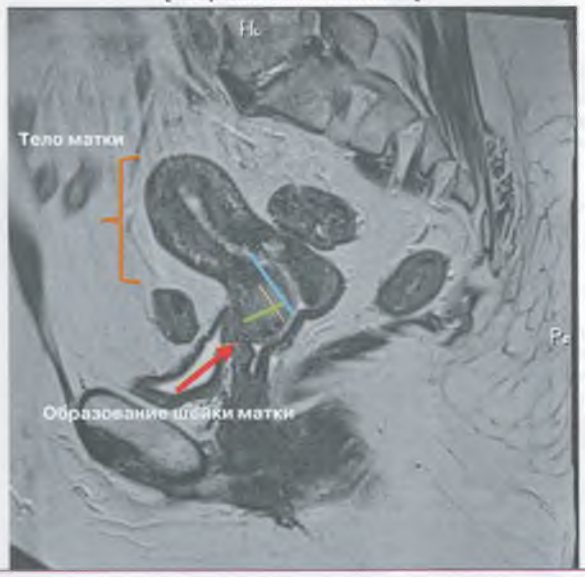


жающей соединительной тканью и клетчаточными структурами [30]. Классификация Qeurleu D. и Morrow C.P. (2008) подразделяет гистерэктомии на 4 типа (тип A – минимальная резекция параметриев, тип B – резекция параметриев на уровне мочеточников, тип C – резекция параметриев на уровне внутренних подвздошных сосудов, тип D – расширенная резекция параметриев, рис. 2) [31].

Выбор тактики лечения определяется индивидуально и зависит от распространенности опухолевого процесса, сопутствующей патологии, возраста и желания сохранить репродуктивную функцию [32]. Возможность сохранения фертильности является одной из важных тем в онкогинекологии, и в частности при РШМ (таблица). Так, у пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, возможно проведение органосохраняющих операций, которые могут быть выполнены без ущерба для онкологических и акушерских исходов. При РШМ *in situ* и IA1 стадии возможно проведение петлевой электроэксцизии или ножевой конизации с последующим выскабливанием цервикального канала при условии, что максимальная глубина инвазии опухоли составляет ⩽3 мм, при отсутствии инвазии в лимфоваскулярное пространство [33].

При наличии лимфоваскулярной инвазии возможно проведение радикальной трахелэктомии с удалением тазовых ЛУ. Критериями отбора при РШМ для проведения органосохраняющего лечения являются размер опухоли ⩽2 см при длине шейки матки >2,5 см, расстояние от опухоли до внутреннего зева ⩾1 см, гистологический тип опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный рак) (рис. 3).

Рис. 3. МР-томограммы пациентки репродуктивного возраста с оценкой критериев отбора для возможности проведения органосохраняющего лечения (длина шейки матки, вертикальный размер опухоли, глубина инвазии стромы, отсутствие признаков инфильтрации параметральной клетчатки, расстояние от верхнего полюса образования до внутреннего зева) [из архива Солоповой А.Е.]



Оценка эффективности и мониторинг после проведенного лечения

Оценка эффекта от проведенного лечения во многом зависит от его характера, причем точные сроки определены не для всех его вариантов. Согласно рекомендациям ESUR, NCCN, после проведения органосохраняющего хирургического лечения МР-контроль проводится каждые 6 месяцев. При оценке маточно-влагалищного анастомоза после расширенной абдоминальной трахелэктомии помимо исключения рецидива заболевания необходимо исключить наличие осложнений, наиболее важными из которых являются: формирование свищей, стеноз неоцервикса; кроме того – исключение возникновения лимфокист в зоне подвздошной лимфаденэктомии (рис. 4.) В ряде случаев (как один из возможных методов терапии при IB2, IIA2, IIB стадиях) тактика лечения подразумевает проведение НАХТ с последующим выполнением радикального лечения. На рисунках 5–7 представлены варианты ответа опухоли на полихимиотерапию.

Оценка эффективности химиолучевой терапии

Пациенткам, отобранным для химиолучевой терапии (ХЛТ), выполнение МРТ облегчает пла-

Таблица. Стадия заболевания, лечение и возможности сохранения фертильности

Стадия заболевания	Лечение	Возможность сохранения фертильности
IAI	Конизация шейки матки	Конизация шейки матки
IA2, IB, IIA	Комбинированная ЛТ и брахитерапия, радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией ХТ в сочетании с ЛТ (при наличии признаков высокого риска)	Радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией
IIB, III, IVA	ХТ в сочетании с ЛТ	Супрессия яичников на фоне ХТ (при помощи ГРГ, транспозиция яичников перед ЛТ и НАХТ), забор ткани кортекса с последующим дозреванием *in vitro*
[illegible] рецидив заболевания	ХТ, ЛТ, системная ХТ при диссеминированном заболевании	Суррогатное материнство

Примечание. ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон, НАХТ – неоадъювантная [illegible]

Рис. 4. МР-томограммы пациентки после радикальной трахелэктомии, без признаков рецидива (A – постконтрастное T1-ВИ в режиме FatSat, B – T2-ВИ – оба в сагиттальной плоскости. Зона маточно-влагалищного анастомоза без признаков наличия инфильтрации, полость матки сомкнута, данных о нарушении оттока не получено) [из архива Солоповой А.Е.]

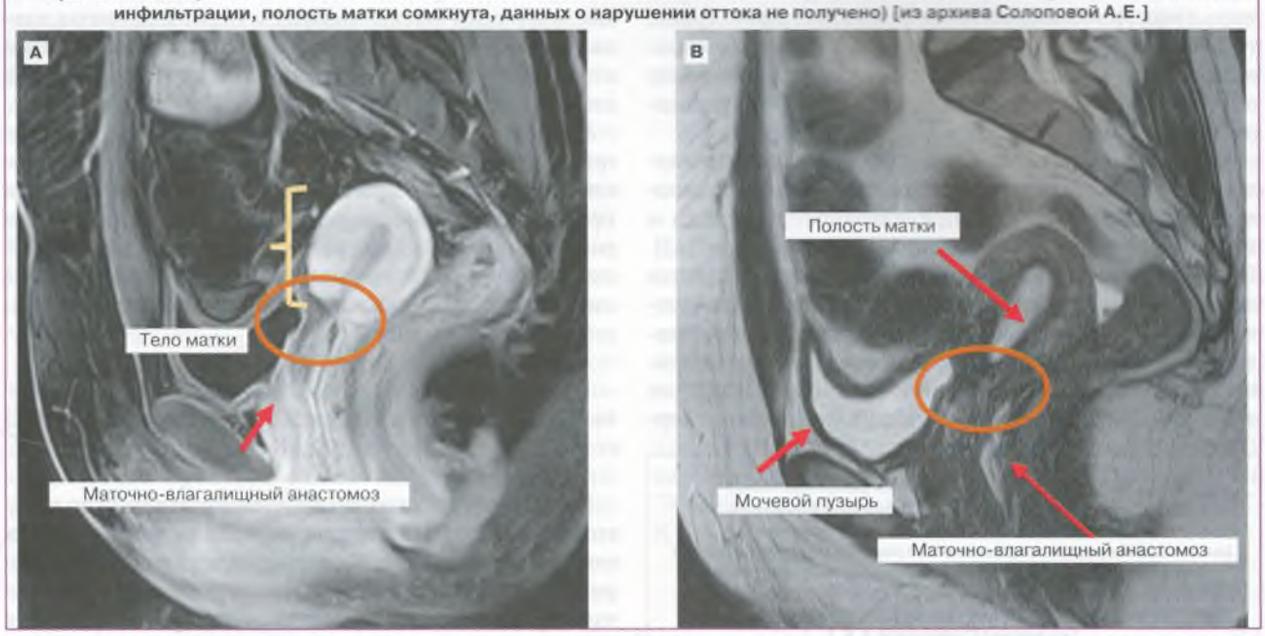


Рис. 5. РШМ T1b3 (FIGO). На T2-ВИ в процессе ПХТ, частичный ответ (интервал наблюдения 3 месяца), Partial Response, PR-RECIST 1.1. Отмечается уменьшение размеров опухоли, степени инфильтрации окружающих тканей. (A, C – T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях до начала лечения; B, D – T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях через 3 месяца после лечения) [из архива Солоповой А.Е.]

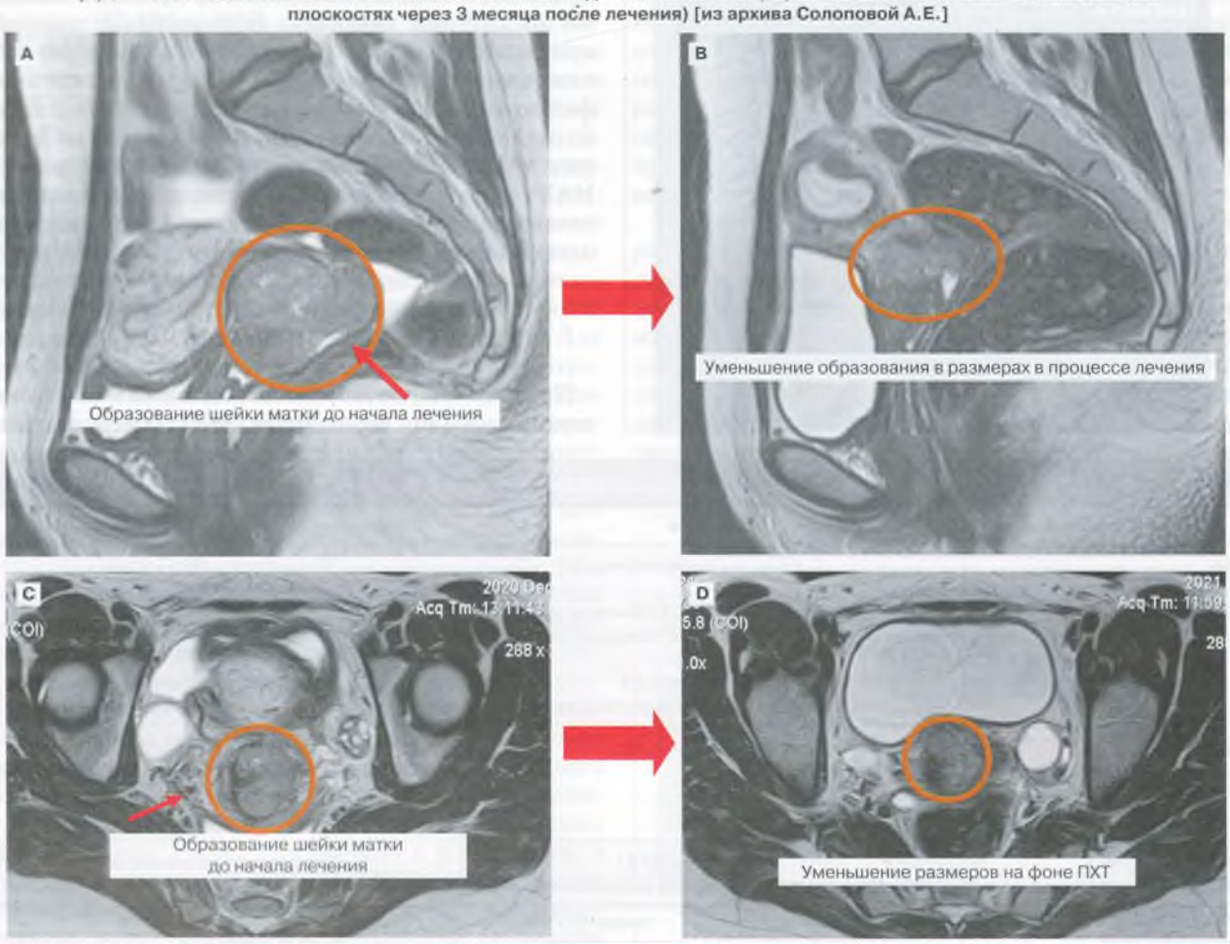


Рис. 6. РШМ T1b3 (FIGO). На Т2-ВИ в процессе ПХТ, полный ответ (интервал наблюдения 2 месяца), CR-RECIST 1.1. Во второй временной точке МР-признаков наличия резидуальной опухоли не определяется. Полностью прослеживается инволютивно измененная строма ШМ, недеформированный гиперинтенсивный цервикальный канал сохранен на всем протяжении. (A, C – Т2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях до лечения; B, D – Т2-ВИ в саггитальной и аксиальной плоскостях во время лечения) [из архива Солоповой А.Е.]

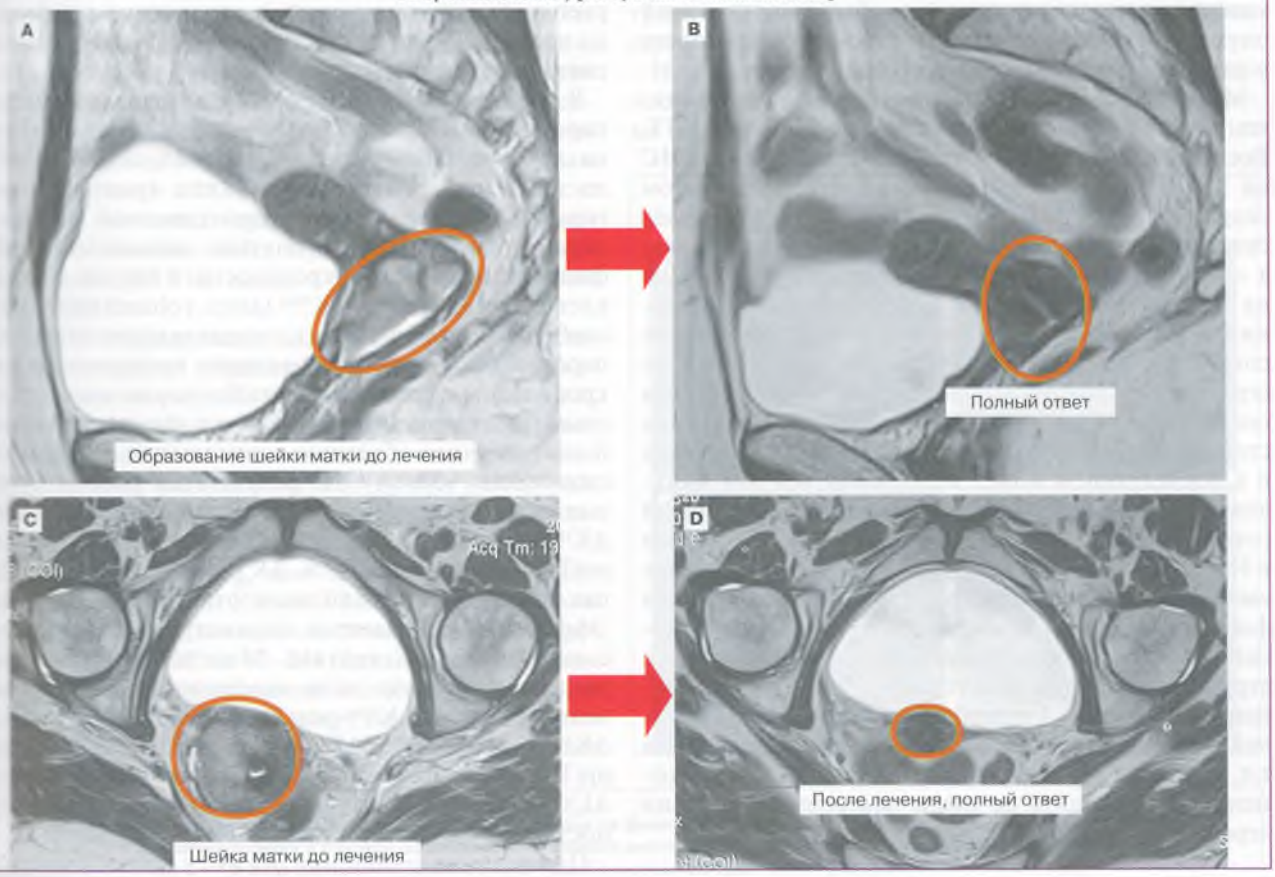
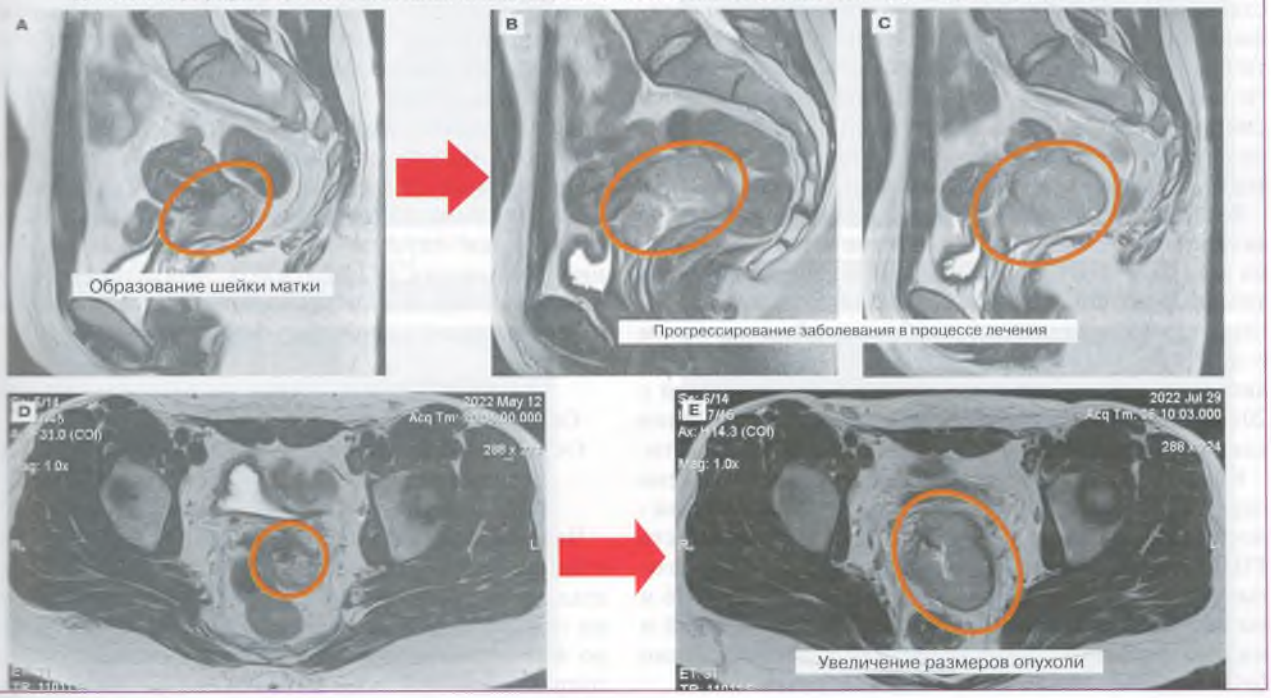


Рис. 7. РШМ. T1b3. МР-томограммы пациентки на Т2-ВИ в процессе ПХТ, прогрессирование (интервал наблюдения 2,5 месяца), PD-RECIST 1.1. Отмечается выраженное увеличение преимущественно экзофитной опухоли, появление признаков инвазии заднего параметрия, появление мелких л/у в мезоректальной клетчатке. (A, D – Т2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях до лечения; B, C, E – Т2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях во время лечения) [из архива Солоповой А.Е.]



нирование лучевой терапии. МРТ в период ХЛТ (после 5 недель одновременной химиотерапии цисплатином с внешней лучевой терапией, перед брахитерапией) позволило корректировать дозу брахитерапии пропорционально объему остаточной опухоли. Такая возможность снижает токсичность и улучшает выживаемость [34].

МРТ после проведения ХЛТ выполняют через 3–6 месяцев после завершения ХЛТ. Восстановление стромы шейки матки с низкой ИС на Т2-ВИ указывает на полный ответ; при этом сохраняющаяся повышенная ИС в ряде случаев свидетельствует не о наличии остаточной опухоли, а о присутствии отека, реактивного воспаления на фоне развивающихся некротических изменений после проведения лечения, которая может сохраняться до и более 6 месяцев, что определяет ограничения по срокам оценки ответа [35, 36]. При оценке ответа на ХЛТ МРТ позволяет на ранних стадиях прогнозировать неэффективность терапии и в последующем может использоваться для выявления местного рецидива опухоли. Объективный ответ определяется путем оценки размера опухоли и ИС шейки матки. Ответившая на лечение опухоль шейки матки сокращается и замещается зонами фиброзирования и некрозов, что отражается изменением ИС, отсутствием ограничений диффузии в структуре. Некоторые авторы рекомендуют выполнение МРТ через 4 недели после ХЛТ с целью ранней оценки ответа, но большинство учреждений, в т.ч. согласно рекомендациям ESUR, NCCN, рекомендуют проводить ее после завершения лечения через 3–6 месяцев [37].

Прогнозирование ответа на терапию

Эффективность лечения РШМ зависит от многих прогностических факторов, к которым относятся стадия заболевания, размер опухоли, наличие лимфоваскулярной и стромальной инвазий, метастатически измененные ЛУ. Влияние гистологического типа опухоли на течение заболевания остается спорным вопросом, однако доказано, что редкие опухоли, например, нейроэндокринный рак, характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Возможности ДВИ МРТ являются областью активных исследований в оценке ответа опухоли на лечение. ДВИ может улучшить выявление остаточной опухоли, которая проявляется высокой ИС (при оценке нативных изображений с высоким b-фактором) и низким ИКД. На сегодняшний день авторами опубликован ряд работ (9 исследований с 2013 г.) об оценке значения ИКД до начала лечения как предиктора развития рецидива и выживаемости.

Крайне ограниченными в количестве, но очень перспективными являются исследования возможностей прогнозирования непосредственного ответа РШМ на лечение. В одном из них (2021 г.) пороговые значения ИКД до начала лечения ниже 0,936 и выше 1,197 достоверно коррелировали с высокой и низкой чувствительностью к ПХТ соответственно (p<0,05) [38].

Параметры динамического контрастного усиления (ДКУ) также имеют прогностическое значение – низкая перфузия опухоли (отражающая гипоксию) как до, так и во время лечения коррелирует с худшим прогнозом, а увеличение перфузии во время ХЛТ, по сравнению с исходным уровнем, связано с благоприятным исходом.

В исследовании Lu H. et al. проводилась оценка параметров ДКУ и их изменений в раннем ответе на лечение. Пациенткам выполнялась ДКУ-МРТ до (pre), во время (mid) и после (post) лучевой терапии с последующей количественной оценкой параметров перфузии в опухоли: объемный коэффициент переноса из кровеносного сосуда во внеклеточный матрикс – K^{trans} (англ. volumetric transfer coefficient), коэффициент, определяющий обратное перераспределение контрастного препарата между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством, – K_{ep} (англ. the rate constant) и внеклеточное объемное соотношение – V_e (англ. extracellular volume). По результатам работы были выявлены значительные различия в показателях ΔK^{trans}-post-preTx, ΔK^{trans}-post-midTx, ΔK_{ep}-post-preTx, ΔK_{ep}-mid-preTx и ΔK_{ep}-post-midTx в группах с полным и неполным ответом на лечение. Эффективность данных параметров оценивалась с помощью ROC-анализа. Модель логистической регрессии анализа роли комбинированных параметров, включая K^{trans}-postTx, K_{ep}-postTx, V_e-midTx, ΔK^{trans}-post-preTx, ΔK^{trans}-post-midTx, ΔK_{ep}-post-preTx, ΔK_{ep}-mid-preTx и ΔK_{ep}-post-midTx, показала AUC 0,952 с чувствительностью 87,1% и специфичностью 96,1% соответственно [39].

Однако на сегодняшний день нет единого мнения о стандартизации параметров и анализа ДКУ; в связи с этим использование ДКУ является опциональным (ESUR, 2021).

В настоящее время проводятся работы по оценке потенциала радиомики как новой области научных интересов, которая обеспечивает выделение множественных количественных характеристик, визуальных характеристик тканей на основе клинических изображений. Развитие радиомики может способствовать повышению воспроизводимости и точности использования данных: от технических аспектов непосредственно к клиническим исходам, в перспективе дополняя фундаментальные знания о биологии опухоли и ее молекулярном окружении и позволяя разрабатывать персонализированные стратегии лечения на основе прогнозирования ответа опухоли на терапию [40].

Характеристика рецидивов опухолевого процесса и оценка осложнений после лечения рака шейки матки

Частота возникновения рецидивов при IB и IIA стадиях РШМ составляет 11–22%, а при IIB и IVA стадиях – 30–64%. Большая их часть приходится на первые 2 года после первоначального лечения, до 40% – на первый год [41]. К факторам неблагоприятного прогноза и высокого риска развития

рецидива РШМ относятся: распространенная стадия опухолевого процесса, наличие метастазов в регионарных и отдаленных ЛУ, гистологический вариант опухоли (такие редкие опухоли, как нейроэндокринный рак), глубина стромальной инвазии, размер опухоли, состояние линии резекции, наличие параметральной инвазии, наличие периневральной, лимфоваскулярной инвазии, особенности проведенного лечения [27]. Для выявления тазовых рецидивов наиболее предпочтительным методом является МРТ. Сроки проведения зависят от метода лечения: через 6 месяцев после хирургического лечения либо через 3–6 месяцев после завершения ХЛТ и далее 1 раз в год в течение 3 лет [36].

Выделяют следующие виды рецидивов: локальный центральный рецидив РШМ (рис. 8), возникающий в месте расположения первичной опухоли; локорегиональный и отдаленное метастазирование. Наиболее частыми локализациями рецидивов являются свод влагалища/купол культи влагалища, шейка матки (после лучевой терапии), ЛУ и отдаленные метастазы.

Рецидивная опухоль, как правило, характеризуется промежуточной ИС на Т2-ВИ, в то время как фиброз/рубцовые изменения после лечения определяют низкую ИС на Т2-ВИ (близкую к скелетным мышцам). Отек, воспаление и постнекротические изменения после лечения могут сохраняться в течение нескольких месяцев после ХЛТ, что затрудняет интерпретацию Т2-ВИ. Комбинация Т2-ВИ и ДВИ может обеспечить более надежную диагностику рецидива опухоли по сравнению только с Т2-ВИ, при визуализации мелких рецидивных зон инфильтрации значение приобретают постконтрастные серии.

Не менее актуальными задачами лучевой диагностики являются исключение и корректная оценка осложнений после лечения. Одним из важных

Рис. 8. МР-томограммы локального рецидива РШМ (зона выделена стрелкой) [из архива Солоповой А.Е.]

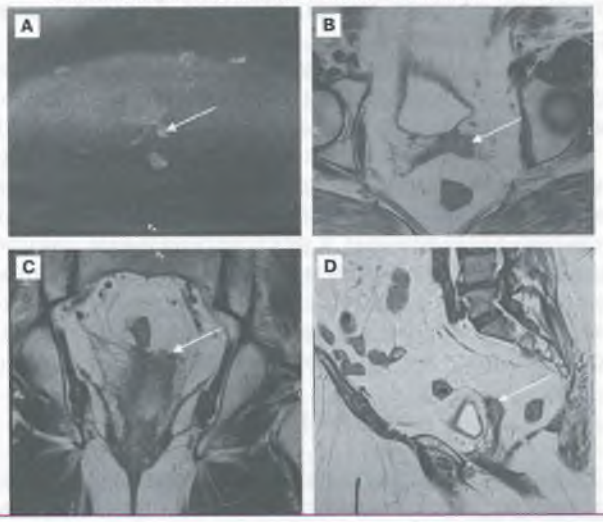
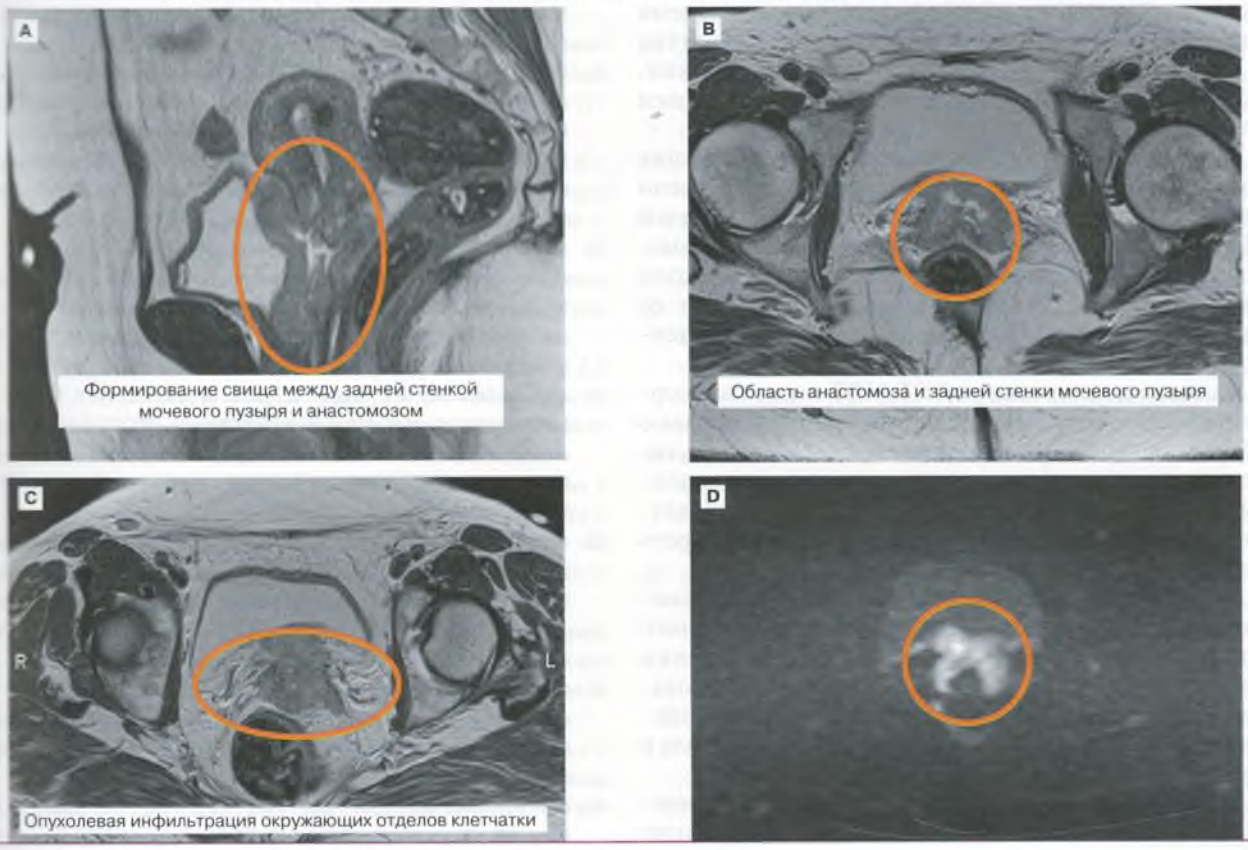


Рис. 9. Формирование пузырно-влагалищного свища на фоне опухолевой инфильтрации (между задней стенкой мочевого пузыря и стенкой маточно-влагалищного анастомоза). (A – Т2-ВИ в сагиттальной плоскости, B, C – Т2-ВИ в аксиальной плоскости, D – ДВИ с высоким b-фактором) [из архива Солоповой А.Е.]



осложнений после лучевой терапии является цервикальный стеноз; как правило, это случается через 6–9 месяцев после начала лечения и проявляется болями в животе и выделениями из влагалища. Стеноз цервикального канала, как правило, является результатом фиброзирования стромы шейки матки после лучевой терапии, что характеризуется диффузно низкой интенсивностью Т2-взвешенного сигнала без ограничения диффузии в структуре в отличие от стеноза ввиду инфильтрации опухолью. Цервикальный канал определяется парциально или не визуализируется вовсе, развивается нарушение оттока из полости матки, вызывая формирование гемато/серозометры.

Фиброз и некротические изменения в зоне воздействия лучевой терапии могут привести к образованию свищей; их также важно дифференцировать с рецидивом заболевания и инфильтрацией соседних органов. Наиболее распространенными типами свищей после лучевой терапии РШМ являются пузырно-влагалищные и ректовагинальные свищи. При этом МРТ является методом выбора для точного определения течения, степени и сложности вагинальных свищей, а также для определения основной причины их формирования (рис. 9).

Заключение

Неинвазивная визуализация занимает одну из ключевых ролей в комплексном диагностическом алгоритме до и в процессе противоопухолевого лечения больных РШМ. Задачи МРТ на этапе первичной диагностики состоят в оценке местного распространения опухолевого процесса и метастатического поражения на уровне малого таза, в то время как роль ПЭТ-КТ определяется оценкой наличия и характеристикой отдаленного метастазирования, поражения ЛУ для выбора оптимальной тактики ведения пациенток.

Вместе с тем у молодых женщин, желающих сохранить фертильность, может быть выполнено органосохраняющее лечение; основной задачей МРТ при этом становится детальная оценка размеров, степени инфильтрации, локализации опухоли для определения возможностей радикального ее удаления и условий для формирования полноценного маточно-влагалищного анастомоза.

На этапе планирования ХЛТ МРТ позволяет корректировать дозу брахитерапии пропорционально объему опухоли, что снижает токсичность и влияет на выживаемость; кроме того, помимо оценки эффективности, перспективной представляется возможность прогнозировать неэффективность терапии на ранних этапах лечения.

Пересмотренная версия FIGO (2018) предусматривает детальную оценку опухоли с целью точного определения распространения заболевания, оценки факторов прогноза, необходимой для планирования лечения. В соответствии с внесенными изменениями визуализация приобретает ведущую роль в определении стадии процесса.

Кроме того, дальнейшее изучение диагностических возможностей, и в частности прогнозирование ответа на проводимую терапию до ее начала, определяет новые перспективы использования, однако требует дальнейшего всестороннего изучения.

Литература/References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A.* et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021:71:209-49. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660.
2. *Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R.* Cancer of the cervix uteri. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 143 Suppl 2: 22-36. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12611.
3. *Berek J.S., Matsuo K., Grubbs B.H., Gaffney D.K., Lee S.I., Kilcoyne A.* et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J. Gynecol. Oncol. 2019; 30(2): e40. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e40.
4. *Bhatla N., Berek J.S., Cuello Fredes M., Denny L.A., Grenman S., Karunaratne K.* et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 145(1): 129-35. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12749.
5. *Shrestha P., Poudyal B., Yadollahi S., Wright D.E., Gregory A.V., Warner J.D.* et al. A systematic review on the use of artificial intelligence in gynecologic imaging - Background, state of the art, and future directions. Gynecol. Oncol. 2022;166(3): 596-605. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.024.
6. *Epstein E., Testa A., Gaurilcikas A., Di Legge A., Ameye L., Atstupenaite V.* et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. Gynecol. Oncol. 2013; 128(3): 449-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.025
7. *Testa A.C., Di Legge A., De Blasis I., Moruzzi M.C., Bonatti M., Collarino A.* et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28(5): 741-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.009.
8. *Lee S.I., Catalano O.A., Dehdashti F.* Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. J. Nucl. Med. 2015; 56(3): 436-43. https://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.145011.
9. *Cibula D., Pötter R., Planchamp F., Avall-Lundqvist E., Fischerova D., Haie Meder C.* et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. 2018; 28(4): 641-55. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216.
10. *Sharma D.N., Thulkar S., Goyal S., Shukla N.K., Kumar S., Rath G.K.* et al. Revisiting the role of computerized tomographic scan and cystoscopy for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Cancer. 2010; 20(3): 368-72. https://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181d02d2d.
11. *Meva J., Chaudhary R.K., Bhaduri D., Bhatia M., Hatti S., Ba R.* Lacunae in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for cervical carcinoma: observational study using TNM classification as comparator. Int. J. Gynecol. Cancer. 2013; 23(6):1071-7. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829783c4.
12. *Gee M.S., Atri M., Bandos A.I., Mannel R.S., Gold M.A., Lee S.I.* Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 multicenter trial. Radiology. 2018; 287(1): 176-84. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017170963.
13. *Balcacer P., Shergill A., Litkouhi B.* MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. Abdom. Radiol. (NY). 2019; 44(7): 2557-71. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-01984-7.
14. *Hou B., Xiang S.F., Yao G.D., Yang S.J., Wang Y.F., Zhang Y.X., Wang J.W.* Diagnostic significance of diffusion-weighted MRI in patients

with cervical cancer: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014; 35(12):11761-9. https://dx.doi.org/10.1007/s13277-014-2290-5.

7. *Cusnir C., Ordeanu C., Nagy V.M., Pop D.C., Bolboaca S.D., Badea R.* et al. A prospective study of the value of pre- and post-treatment magnetic resonance imaging examinations for advanced cervical cancer. Clujul. Med. 2016; 89(3): 410-8. https://dx.doi.org/10.15386/cjmed-558.

8. *Stoker S.M., Bipat S., Spijkerboer A.M., van der Velden J., Stoker J., Kenter G.G.* The negative predictive value of clinical examination with or without anesthesia versus magnetic resonance imaging for parametrial infiltration in cervical cancer stages IB1 to IIA. Int. J. Gynecol. Cancer. 2013; 23(1):193-8. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827a4ad8.

9. *Sandrasi T., Schaarschmidt B.M., Wetter A., Kirchner J., Aktas B., Forsting M.* et al. Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018; 45(1):67-76. https://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3809-y.

10. *Balcacern I.S., Lura N., Blaakær J., Fischerova D., Werner H.M.J.* What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? Curr. Oncol. Rep. 2019; 21(9): 77. https://dx.doi.org/10.1007/s11912-019-0824-0.

11. *Nasir-Lippmann K., Robbins J.B., Barroilhet L., Anderson B., Sadowski E.A., Bhosale P.* MR Imaging of cervical cancer. Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2017;25(3):635-49. https://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.007.

12. *Woo S., Atun R., Ward Z.J., Scott A.M., Hricak H., Vargas H.A.* Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Eur. Radiol. 2020;30(10):5560-77. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06909-3.

13. *Xiao M., Yan B., Li Y., Lu J., Qiang J.* Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Eur. Radiol. 2020;30(3):1405-18. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06461-9.

14. *Woo S., Suh C.H., Kim S.Y., Cho J.Y., Kim S.H.* Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. Eur. Radiol. 2018;28(2):530-41. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4958-x.

15. *Sala E., Rockall A.G., Freeman S.J., Mitchell D.G., Reinhold C.* The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology. 2013; 266(3): 717-40. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.12120315.

16. *Leblanc E., Narducci F., Frumovitz M., Lesoin A., Castelain B., Baranzelli M.C.* et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. Gynecol. Oncol. 2007;105(2): 304-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.012.

17. *McMahon C.J., Rofsky N.M., Pedrosa I.* Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. Radiology. 2010; 254(1): 31-46. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2541090361.

18. *Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R.* et al. Cervical cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2019; 17(1): 64-84. https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001.

19. *Lucia F., Visvikis D., Desseroit M.C., Miranda O., Malhaire J.P., Robin P.* et al. Prediction of outcome using pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018; 45(5): 768-86. https://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3898-7.

20. *Bae J.M., Kim C.K., Park J.J., Park B.K.* Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging predict tumor recurrence of uterine cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy? Abdom. Radiol. (NY). 2016; 41(8):1604-10. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-016-0730-y.

21. *Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradfield L., Erickson B.A., Fields E.C.* et al. The ASTRO clinical practice guidelines in cervical cancer: Optimizing radiation therapy for improved outcomes. Gynecol. Oncol. 2020; 159(3): 607-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.015.

30. *Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Макарова А.С., Шешко П.Л., Санникова М.В., Пирогова М.С., Голицына Ю.С., Мамедов Ш.Я., Григорьев В.Ю., Ашрафян Л.А.* Лапароскопическая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки стадий Ia2–IIb. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 104-7. [Ovodenko D.L., Khabas G.N., Makarova A.S., Sheshko P.L., Sannikova M.V., Pirogova M.S., Golitsyna Yu.S., Mamedov Sh.Ya., Grigoryev V.Yu., Ashrafyan L.A. Laparoscopic radical hysterectomy for Stages IA2 and IB cervical cancer. Obstetrics and Gynecology. 2018; (4): 101-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.101-107.

31. *Querleu D., Morrow C.P.* Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008; 9(3): 297-303. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3.

32. *Cibula D., Pötter R., Planchamp F., Avall-Lundqvist E., Fischerova D., Haie Meder C.* et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radjotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. 2018; 28(4): 641-55. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216.

33. *Silvestris E., Paradiso A.V., Minoia C., Daniele A., Cormio G., Tinelli R.* et al. Fertility preservation techniques in cervical carcinoma. Medicine (Baltimore). 2022; 101(17): e29163. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000029163.

34. *Nie H., Bu F., Xu J., Li T., Huang J.* 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. Sci. Rep. 2020; 10(1):14152. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70500-5.

35. *Paik E.S., Lim M.C., Kim M.H., Kim Y.H., Song E.S., Seong S.J.* et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). Cancer Res. Treat. 2020;52(1):320-33. https://dx.doi.org/10.4143/crt.2019.124.

36. *Солопова А.Е., Украинцев Н.И., Рубцова Н.А.* Магнитно-резонансная томография в первичном стадировании и мониторинге рака шейки матки: обновление рекомендаций ESUR (2021). Акушерство и гинекология. 2022; 8: 36-46. [Solopova A.E., Ukraintsev N.I., Rubtsova N.A. Magnetic resonance imaging in the initial staging of cervical cancer: updating the 2021 ESUR guidelines. Obstetrics and Gynecology. 2022; (8): 36-46 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.36-46.

37. *Kamimori T., Sakamoto K., Fujiwara K., Umayahara K., Sugiyama Y., Utsugi K.* et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging. Int. J. Gynecol. Cancer. 2011; 21(2): 349-54.

38. *Manganaro L., Lakhman Y., Bharwani N., Gui B., Gigli S., Vinci V.* et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. Eur. Radiol. 2021; 31(10): 7802-16. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07632-9.

39. *Lu H., Wu Y., Liu X., Huang H., Jiang H., Zhu C.* et al. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting treatment response for cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer Manag. Res. 2021; 13: 6065-78. https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S314289.

40. *Jung E.J., Byun J.M., Kim Y.N., Lee K.B., Sung M.S., Kim K.T., Jeong D.H.* Cervical adenocarcinoma has a poorer prognosis and a higher propensity for distant recurrence than squamous cell carcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 2017; 27(6): 1228-36. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001009.

41. *de Foucher T., Hennebert C., Dabi Y., Ouldamer L., Lavoué V., Dion L.* et al. Recurrence pattern of cervical cancer based on the platinum sensitivity concept: a multi-institutional study from the FRANCOGYN Group. J. Clin. Med. 2020; 9(11): 3646. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113646.

Поступила 08.11.2023
Принята в печать 12.12.2023
Received 08.11.2023
Accepted 12.12.2023

Сведения об авторах:
Солопова Алина Евгеньевна, д.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, dr.solopova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4768-115X, 117997, Россия, Москва, ул. академика Опарина, д. 4.
Бенджженова Бова Батнасановна, врач акушер-гинеколог, онколог гинекологического отделения, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», https://orcid.org/0009-0004-4744-0422, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5.
Автор, ответственный за переписку: Солопова Алина Евгеньевна, dr.solopova@mail.ru

Authors' information:
Alina E. Solopova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Radiology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Sechenov University, Ministry of Health of Russia, dr.solopova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4768-115X, Scopus Author ID: 24460923200. Researcher ID: P-8659-2015, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Bova B. Bendzhenova, MD, obstetrician-gynecologist, Gynecological Department, Botkin City Clinical Hospital, https://orcid.org/0000-0003-4768-115X, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 5.
Corresponding author: Alina E. Solopova, dr.solopova@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

И.Э. ГРИГОРЯН, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, Н.В. ДОЛГУШИНА,
Н.Е. КАН, А.В. НИКОЛАЕВА, Н.Е. ШАБАНОВА

ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ В, В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

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

В данной статье описан международный опыт организации профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В (СГВ), и скрининговые программы по профилактике СГВ-инфекции в акушерстве и неонатологии. Выделяют две ключевые национальные стратегии: оценка факторов риска и скрининг. Начиная с 1996 г., когда впервые были созданы первые клинические рекомендации в профилактике СГВ-инфекций с применением оценки факторов риска, и до сих пор ряд стран, таких как Великобритания и Нидерланды, придерживаются этой стратегии. Программа скрининга используется в Соединенных штатах Америки, Канаде, Италии, Франции, Германии, с 2020 г. – и в Российской Федерации. В отечественных клинических рекомендациях указаны основные этапы алгоритма диагностики пациенток для выявления носительства СГВ и предотвращения передачи микроорганизма от матери плоду. Несмотря на эффективность скрининговой программы, в отечественной нормативно-правовой документации существует ряд ограничений и неточностей, в том числе связанных с маршрутизацией пациентов, преаналитическим этапом диагностики и ведением пациенток при многоплодной беременности.

Нами была проанализирована отечественная нормативно-правовая документация, регламентирующая профилактику СГВ-инфекций в акушерстве и неонатологии, и определены рекомендации для усовершенствования отечественной скрининговой программы.

Проведенный нами анализ международного опыта и отечественной нормативно-правовой документации был учтен при написании обновленных версий клинических рекомендаций и подготовки практических рекомендаций для специалистов лабораторной диагностики.

***Заключение:** Для эффективной и результативной борьбы с СГВ-инфекциями в акушерстве и неонатологии необходимо разработать клинические рекомендации, в которых будут подробно указаны все этапы и нюансы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, для снижения неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности, повышения демографических показателей.*

***Ключевые слова:** стрептококк группы В, скрининг, инфекции в акушерстве, неонатальные инфекции, здравоохранение.*

Вклад авторов: Григорян И.Э. – концепция и дизайн исследования, проведение обзора литературы, анализ данных, написание текста; Припутневич Т.В. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование; Долгушина Н.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Кан Н.Е. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование; Николаева А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Шабанова Н.Е. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Григорян И.Э., Припутневич Т.В., Долгушина Н.В., Кан Н.Е., Николаева А.В., Шабанова Н.Е. Путь создания эффективной системы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, в акушерстве и неонатологии. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 59-67
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.216

©A group of authors, 2023

I.E. GRIGORIAN, T.V. PRIPUTNEVICH, N.V. DOLGUSHINA, N.E. KAN,
A.V. NIKOLAEVA, N.E. SHABANOVA

CREATING AN EFFECTIVE SYSTEM FOR THE PREVENTION OF GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN OBSTETRICS AND NEONATOLOGY

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

This article describes the international experience of prevention of group B streptococcal (GBS) infections and screening programs for the prevention of GBS infection in obstetrics and neonatology. Two key national strategies have been identified: risk factor assessment and screening. Since 1996, when the first clinical guidelines for the

prevention of GBS infections were first developed, risk factor assessment has been used and a number of countries, such as the United Kingdom and the Netherlands, have followed this strategy to date. Screening programs are used in the United States of America, Canada, Italy, France, Germany and, since 2020, in the Russian Federation. The national clinical guidelines specify the main stages of the algorithm for diagnosing patients to identify the carrier of group B streptococcus and prevention of mother-to-fetus transmission of the microorganism. Despite the effectiveness of the screening program, there are several limitations and inaccuracies in the national regulatory documentation, including those related to patient routing, the preanalytical stage of diagnosis and management of patients with multiple pregnancies.

The recommendations for the improvement of the national screening program were offered after the analysis of the national legal documentation regulating the prevention of GBS infections in obstetrics and neonatology.

Our analysis of the international experience and national regulatory documentation was taken into account in making updated versions of clinical recommendations and preparing practical recommendations for laboratory medicine specialists.

***Conclusion:** In order to resist GBS infections in obstetrics and neonatology effectively, it is necessary to develop clinical recommendations that will specify all the stages and aspects of the prevention of group B streptococcal infections in detail to reduce neonatal morbidity, disability and mortality, and increase demographic indicators.*

***Keywords:** group B streptococcus, screening, obstetric infections, neonatal infections, healthcare.*

Authors' contributions: Grigorian I.E. – developing the concept and design of the study, conducting a literature review, data analysis, writing the text; Priputnevich T.V. – developing the concept and design of the study, data analysis, editing; Dolgushina N.V. – developing the concept and design of the study, writing the text, editing; Kan N.E. – developing the concept and design of the study, data analysis, editing; Nikolaeva A.V. – developing the concept and design of the study, editing; Shabanova N.E. – editing.

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

Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Grigorian I.E., Priputnevich T.V., Dolgushina N.V., Kan N.E., Nikolaeva A.V., Shabanova N.E. Creating an effective system for the prevention of group B streptococcal infections in obstetrics and neonatology. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 59-67 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.216

Стратегическим направлением работы службы охраны материнства и детства в обеспечении демографической безопасности страны следует считать снижение неонатальной и младенческой смертности и детской инвалидности [1]. В Российской Федерации первое место в структуре перинатальных потерь занимают дыхательные нарушения различного типа (48,9–19,9%), второе – пороки развития (21,5–13,3%), третье инфекционные процессы (5,3%). Внутриутробные инфекции составляют 65,6% в структуре причин перинатальной смертности. При этом мертворождаемость от инфекций достигает 16% [2]. По данным зарубежной литературы, внутриутробное инфицирование новорожденных составляет 27–36%, из которых более 60% детей рождаются преждевременно. Запоздалая диагностика и, как следствие, неадекватная антимикробная терапия, а также отсутствие программ профилактики неонатальных инфекций, часто приводят к дальнейшему распространению инфекции у новорожденных и/или к развитию генерализованных форм [3–5].

К инфекционным заболеваниям новорожденных, которые приводят к длительной госпитализации, чрезмерным затратам ресурсов здравоохранения и к инвалидизации и летальным исходам, относятся пневмония, менингит, энтероколит и сепсис. С конца XX в. и до настоящего времени большинство отечественных и зарубежных ученых отмечают, что основным возбудителем внутриутробной инфекции является стрептококк группы В (СГВ, *S. agalactiae*). По данным метаанализа Оксфордской академии (2017), 18% всех беременных женщин являются носителями СГВ и 60–75% из них имеют данный микроорганизм в родовых путях к моменту родоразрешения [6].

S. agalactiae является представителем микробиоты кишечника и мочеполовой системы, и в подавляющем большинстве случаев такое носительство носит бессимптомный характер. В 50–60% случаев новорожденные инфицируются *S. agalactiae* во время родов от матери, причем при естественных родах инфицированность максимальная и составляет более 65% [7].

Эволюция программы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, в акушерстве и неонатологии. Мнение профессиональных сообществ

Внедрение управленческих мер для профилактики неонатальных СГВ-инфекций, берет начало с 1996 г., когда Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) совместно с Американской академией педиатрии (AAP) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (ACOG), впервые опубликовали клинические рекомендации по данной теме [8].

В клинических рекомендациях впервые были определены необходимость взятия вагино-ректального мазка у пациентки для проведения диагностики на носительство СГВ и следующие факторы риска внутриутробного инфицирования плода:

- преждевременные роды (<37 недель);
- лихорадка в родах выше 38°C;

- излитие околоплодных вод более 18 ч;
- в анамнезе – рождение ребенка с СГВ-инфекцией;
- выявление СГВ-бактериурии в течение настоящей беременности.

Диагностика СГВ-носительства проводилась только для пациенток, у которых установлен один или несколько факторов риска, и им при выявлении носительства рекомендована антибиотикопрофилактика в родах [8].

В 2002 г. клинические рекомендации были обновлены [9] с учетом данных многоцентрового ретроспективного когортного исследования, проведенного CDC. В данном исследовании отмечено, что эффективность скрининга беременных женщин выше на 50%, по сравнению с риск-ориентированным подходом и селективной диагностикой в родах [10].

В 2010 г. клинические рекомендации вновь были пересмотрены, и в них были включены алгоритмы тактики врача акушера-гинеколога по ведению пациенток с преждевременными родами и/или с преждевременным разрывом плодных оболочек и алгоритмы тактики врача-неонатолога для вторичной профилактики раннего неонатального сепсиса, вызванного стрептококком группы В. Также в диагностику СГВ-носительства включены молекулярно-генетические исследования с применением тестов амплификации нуклеиновых кислот и мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для быстрой диагностики в родах [11].

В 2017 г. представители CDC, AAP, ACOG и других международных организаций пересмотрели рекомендации по профилактике СГВ 2010 г. AAP пересмотрели рекомендации по уходу за новорожденными, а ACOG представили современные данные по акушерской тактике при ведении пациенток с СГВ-носительством. В данных клинических рекомендациях были представлены вопросы эпидемиологии, микробиологии, патогенеза заболевания и стратегии лечения ранней и поздней неонатальной СГВ-инфекции. Акушерский протокол ведения беременных, родильниц и рожениц имеется в резолюции комитета ACOG № 782 «Профилактика стрептококковых заболеваний с ранним началом у новорожденных» [12]. Этот клинический отчет одобрен ACOG в июле 2019 г., и его следует рассматривать как клиническое руководство ACOG.

Программа профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В: международный опыт

В мировой практике существуют различные скрининговые программы по профилактике СГВ-инфекции в акушерстве и неонатологии. Распространенность СГВ-носительства среди беременных в США и Канаде достигает 30% случаев, в странах Европы – до 20%, странах Азии – до 12% случаев [13]. Уровень материнской колонизации СГВ в Китае колеблется от 3,7 до 14,5% [14]. Следует отметить, что в странах Азии не распространены скрининговые программы по выявлению данного микроорганизма. Во-первых, это связано с низкой распространенностью носительства в популяции; во-вторых, штаммы, которые превалируют в азиатских странах, в меньшей степени вызывают генерализованные неонатальные инфекции; чаще всего носительство у матери и новорожденного проходит бессимптомно [15].

В США, Канаде, Германии, Италии всем беременным женщинам предлагается тестирование на носительство СГВ на 36–37-й неделях беременности путем взятия вагинально-ректального мазка на селективную питательную среду, за исключением случаев, когда антибактериальная терапия была показана для бактериурии СГВ, или известно из анамнеза об инфицировании ребенка стрептококком группы В при предыдущих беременностях [12, 16]. При стрептококковой бактериурии с уровнем колонизации бактерией 10^5 или больше бактерий в 1 мл мочи, независимо от наличия клинической или лабораторной картины мочевой инфекции, требуется обязательная антибактериальная терапия. Женщинам с положительным результатом на СГВ-носительство при запланированной операции путем кесарева сечения и с целыми плодными оболочками не требуется проведение антибиотикопрофилактики [17]. Особого внимания и оценки рисков требуют женщины с преждевременными родами, которые поступают в родовое отделение без результата лабораторного скрининга, так как это происходит, как правило, ранее сроков проведения скрининга. Таким женщинам, независимо от СГВ-статуса, проводится антибиотикопрофилактика в родах, и она соответствует по наименованию препарата, дозам и кратности той схеме, которая проводится при СГВ-носительстве; но обязательно в шкалу рисков для такой женщины необходимо внести результат микробиологического исследования околоплодных вод или последа, а также анализ отделяемого зева и мекония у ее новорожденного ребенка, с целью исключения СГВ-инфекции и определения статуса матери по данному микроорганизму [18]. В ряде клиник практикуется применение «быстрых» тестов в родах на СГВ. Это могут быть иммунохроматографические тесты или тесты на основе мультиплексной ПЦР, с применением которых результат анализа можно получить в течение 30–60 минут. Преимущества таких методов велики, хотя стоимость теста выше, по сравнению с классической культуральной диагностикой [12].

Во Франции также существует программа скрининга на определение стрептококка группы В в промежутке между 34 и 38 неделями беременности. Отличием французских рекомендаций является взятие не вагино-ректального мазка, а мазка отделяемого из влагалища [19].

В Великобритании нет единого обследования всех беременных женщин на СГВ-носительство. Тестирование проводится при наличии симптоматического СГВ-носительства или при наличии в анамнезе у данной женщины инфицирования новорожденного при предыдущих родах. Культуральное исследование вагино-ректального мазка проходит также на сроке 35–37 недель беременности. Важным

замечанием в рекомендациях Великобритании является особенности тестирования при многоплодной беременности, которое следует проводить на 32–34-й неделях гестации. Необходимо отметить, что в Великобритании ежегодно в среднем у 33% беременных женщин без факторов риска и, соответственно, без прохождения скрининга в итоге рождается СГВ-положительный новорожденный ребенок [13].

Национальная стратегия в Нидерландах (Голландская стратегия) основана на выявлении факторов риска неонатальной СГВ-инфекции. Антибиотикопрофилактика назначается в случае наличия в анамнезе у женщины СГВ-инфекции у предыдущего ребенка, СГВ-бактериурии во время беременности или лихорадки у матери более 38°С. Вагино-ректальный мазок берется у женщины при высокой вероятности наступления преждевременных родов или при разрыве плодных оболочек более 18 ч до родоразрешения. В этих случаях, а также при положительном результате теста на стрептококк, проводится введение антибиотиков во время родов [20]. В таблице 1 представлены основные критерии по стратегиям профилактики СГВ-инфекции, основанные на выявлении факторов риска, программе скрининга и смешанной стратегии (Голландская стратегия).

Важным аспектом в профилактике акушерских и неонатальных инфекций, связанных с *Streptococcus agalactiae*, является приверженность рекомендациям по скринингу. Так, во Франции в 89–96% случаев ведение беременности и родов соответствует клиническим рекомендациям, а в Германии этот показатель равен 23%. Также важным этапом в профилактике стрептококковой инфекции у новорожденных является антибиотикопрофилактика роженицы. Роженицам с СГВ-носительством в 11% случаев в Германии и в 36% – в Италии не была проведена антибиотикопрофилактика в родах. Среди этой группы пациенток распространенность передачи СГВ новорожденному выше, чем в общей популяции. Некорректное соблюдение клинических рекомендаций и протоколов ведения беременности и родов увеличивает финансовые затраты, так как финансируются и проведенный скрининг, и лечение генерализованных неонатальных инфекций, возникших вследствие неправильного соблюдения протокола [16].

Пути создания эффективной системы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, в акушерстве и неонатологии в Российской Федерации: проблемы и перспективы

Несмотря на то что научные исследования о важности выявления СГВ у беременной женщины активно проводились на территории Российской Федерации еще с 90-х гг. XX в. [4], нормативно-правовая документация, регламентирующая порядки обследования родильниц и рожениц, появилась совсем недавно.

В Национальном руководстве «Акушерство» (2019) [21] и в учебном пособии «Стрептококк группы В у беременных и новорожденных» (2018) [3] представлена информация о ведении беременности и родов у пациенток с СГВ-носительством с целью снижения передачи бактерии от матери к новорожденному. Сама тактика отбора когорты пациенток, которым необходим скрининг на СГВ, основана на определении одного и более факторов риска, утвержденных CDC [8].

В 2016 г. группа авторов из ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России», ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» совместно с ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» подготовили проект Клинических рекомендаций специалистов

Таблица 1. Сравнительная характеристика программ профилактики неонатальных инфекций, вызванных стрептококком группы В

Виды стратегии. Страны / Этапы программ профилактики	Стратегия, основанная на выявлении факторов риска	Стратегия скрининга	Голландская стратегия
	Великобритания	США, Германия, Франция, Россия	Нидерланды
Выявление факторов риска	Да	Да	Да
Скрининг беременных женщин на СГВ-носительство	Скрининг не проводится	Для всех женщин на 35–37-й неделе беременности	У женщин с преждевременными родами (ПР) или преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) ⩾18 ч
Проведение антибиотикопрофилактики в родах	Все женщины с наличием 1 и более факторов риска	Женщинам с СГВ-носительством. Если нет результатов скрининга, оценка факторов риска (с наличием 1 и более)	Женщинам: - с ребенком с СГВ-носительством при предыдущих родах; - с СГВ-бактериурией; - с лихорадкой (>38°С); - женщины с СГВ при высокой вероятности наступления ПР или ПРПО ⩾18 ч
Тестирование новорожденного на СГВ-носительство	Да	Да	Да

лабораторной диагностики «Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В у беременных и новорожденных» [22]. В документе были представлены все разделы и главы, соответствующие написанию клинических рекомендаций, но, несмотря на то, что документ прошел этапы обсуждения и правок со стороны профессионального сообщества, он не был принят в окончательном варианте и не вступил в силу, так как клинические рекомендации могут быть написаны и представлены для утверждения только профессиональными сообществами клинических специальностей, в данном случае акушеров-гинекологов или неонатологов. Данный документ был представлен профессиональным сообществом по лабораторной диагностике.

26 февраля 2019 г. Департаментом здравоохранения города Москвы был принят приказ № 130 «Об утверждении Регламента работы при подозрении на внутриутробную инфекцию и постановке диагноза внутриутробная инфекция у новорожденного» (далее, Приказ ДЗМ № 130) [23], согласно которому «всем беременным на сроке гестации 34–36 недель необходимо проведение посева отделяемого из влагалища на выявление СГВ, с указанием результата исследования в обменной карте, для принятия решения об антибиотикопрофилактике в родах врачом родильного отделения».

Начиная с 2020 г. Российским обществом акушеров-гинекологов был разработан ряд профильных клинических рекомендаций, которые регламентировали процессы ведения беременности и родов с указанием мер профилактики СГВ-инфекции в акушерстве.

В 2020 г. были выпущены клинические рекомендации «Нормальная беременность» [24], в которых указано: «рекомендовано направлять беременную пациентку на определение антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в отделяемом цервикального канала в 35–37 недель беременности». В комментариях к данной рекомендации указано: «обследование на носительство стрептококка группы В и последующая терапия во время беременности приводит к уменьшению колонизации стрептококком родовых путей женщин и рождению детей с признаками внутриутробной инфекции. При положительном результате исследования пациенткам назначается антибиотикопрофилактика в родах». При этом рекомендуемые антимикробные препараты, дозы и пути введения в рекомендациях не указаны.

В клинических рекомендациях «Многоплодная беременность» от 2021 г. [25] указано, что лабораторное обследование проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [24]. В клинических рекомендациях также указано, что осложнением многоплодной беременности являются преждевременные роды. Так, при двойне роды, как правило, наступают в 36–37 недель гестации, при тройне – в 33–34, при четверне – в 31–32 [25]. Анализируя международный опыт проведения тестирования на определение СГВ-носительства при многоплодной беременности, особые указания отражаются во французских клинических рекомендациях, в соответствии с которым целесообразно проведение данного обследования всем женщинам при многоплодной беременности за 5 недель до вероятного родоразрешения [19].

В клинических рекомендациях «Преждевременные роды» [18] указано: «При угрожающих, начавшихся преждевременных родах и при преждевременном разрыве плодных оболочек рекомендовано определение антигена стрептококка группы В в отделяемом цервикального канала или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (оптимально – в вагино-ректальном посеве) для своевременной диагностики и профилактики септических осложнений». Сроки получения результата при применении «быстрых» методов диагностики и тактика акушера-гинеколога в клинических рекомендациях не указаны [18].

В клинических рекомендациях «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021) указано о рекомендации «определения антигена (дезоксирибонуклеиновая кислота-ДНК) стрептококка группы В в отделяемом цервикального канала методом ПЦР или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (оптимально в вагино-ректальном посеве), если не было проведено ранее в 35–37 недель беременности» [26]. Несмотря на то, что в комментариях указано о необходимости проведения антибиотикопрофилактики в родах, в клинических рекомендациях также указано о необходимости введения антимикробного препарата перед кесаревым сечением. Таким образом, все пациентки при родоразрешении путем операции кесарева сечении получают антибактериальную терапию в родах, в то время как в зарубежных клинических рекомендациях в последние годы указывается на нецелесообразность проведения антибиотикопрофилактики при плановом оперативном родоразрешении [12, 13, 16].

В клинических рекомендациях 2021 г. «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» рекомендована антибактериальная профилактика в 1-м и 2 -м периоде родов. Антибактериальную терапию следует проводить при целом плодном пузыре, а также при преждевременном излитии вод до начала родовой деятельности [27].

Важным аспектом является обязательное наличие полученного результата микробиологического исследования в амбулаторной обменной карте и внесение (наличие) данной информации в стационарную историю болезни при поступлении роженицы в приемное отделение медицинской организации родовспоможения. Информация должна быть в доступной форме для определения дальнейшей тактики ведения роженицы в родах с учетом положительного или отрицательного результата исследования. Также весьма важным аспектом является комплаентность врача к правильной тактике назначения антибактериального препарата с учетом

выбора антибиотика в соответствии с аллергологическим статусом пациентки, дозы, кратности ведения в зависимости от длительности родов.

Еще одним важным нормативно-правовым документом является Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» [28]. В данном приказе нет упоминания о скрининге на СГВ-носительство, но в приложении № 2 (образец «Индивидуальной медицинской карты беременной и родильницы») и в приложении № 3 (образец «Обменной карты беременной, роженицы и родильницы»), включающих «Лист обследования», имеется пункт для указания результата и даты сдачи мазка на определение СГВ в отделяемом цервикального канала или ректо-вагинальном отделяемом (в 35–37 недель беременности).

В таблице 2 представлены основные разделы профилактики СГВ-инфекции в акушерстве и неонатологии согласно действующим нормативно-правовым документам Российской Федерации.

Проводя анализ отечественной нормативно-правовой документации, регламентирующей профилактику СГВ-инфекций, следует обратить внимание на ряд проблемных аспектов. В отечественных регламентирующих документах, представленных в таблице 2, указаны разные методы лабораторного обследования. Чаще упоминается взятие мазка из цервикального канала, хотя в зарубежных клинических рекомендациях и международной литературе не рекомендуется взятие мазка из данного локуса. Также в представленных документах указан метод исследования, который не существует и его технически невозможно выполнить – это определение антигена при микробиологическом (культуральном) исследовании. Гены микроорганизмов можно определить с помощью молекулярно-генетических и иммунохромотографических и иммунологических тестов. Данная ошибка методологическая, не согласована со специалистами лабораторной диагностики и возникла в связи с установленным форматом написания клинических рекомендаций. В клинических рекомендациях необходимо указывать лабораторные методы исследования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 804н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями 24.09.2020) [29]. В данной редакции приказа был представлен лишь один код услуги, а именно А26.20.021 «Определение антигена (ДНК) стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в отделяемом цервикального канала методом ПЦР». В связи с этим невозможно было рекомендовать взятие других биологических материалов при иных лабораторных исследованиях. В 2020 г. была пересмотрена номенклатура медицинских услуг и расширен перечень кодов услуг по данной тематике. В соответствии с приказом Минздрава России от

Таблица 2. Сравнение методических основ проведения профилактики СГВ-инфекций в акушерстве и неонатологии, указанных в нормативно-правовых документах

Нормативно-правовой документ	Биоматериал для исследования	Метод лабораторного исследования	Сроки гестации, при которых проводится скрининг	Тактика акушера-гинеколога	Схемы антибиотико-профилактики
Клинические рекомендации «Нормальная беременность»	Отделяемое цервикального канала	Определение антигена СГВ	35–37 недель	Не указано	Не указано
Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения»	Отделяемое цервикального канала (оптимально вагино-ректальный посев)	Определение антигена (ДНК) методом ПЦР или микробиологическое (культуральное) исследование	35–37 недель	Не указано	Всем при родоразрешении путем операции кесарева сечения
Клинические рекомендации «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)»	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Представлена схема антибиотико-профилактики в родах
Клинические рекомендации «Преждевременные роды»	Отделяемое цервикального канала (оптимально вагино-ректальный посев)	Микробиологическое (культуральное)	Угрожающие/начавшиеся ПР или ПРПО	Не указано	Не указано
Приказ ДЗМ №130	Отделяемое из влагалища	Посев на выявление СГВ	34–36 недель	Да	Не указано
Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»	Отделяемое цервикального канала или вагино-ректального мазка	Не указано	35–37 недель	Не указано	Не указано

24 сентября 2020 г. № 1010н «О внесении изменений в раздел II «Номенклатура медицинских услуг», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н в номенклатуру добавлены коды: A26.20.049 «Определение ДНК стрептококка группы B (*S. agalactiae*) во влагалищном мазке и ректальном мазке методом ПЦР», A26.20.050 «Бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала на стрептококк группы B (*S. agalactiae*)» и A26.20.051 «Бактериологическое исследование вагинального отделяемого и ректального отделяемого на стрептококк группы B (*S. agalactiae*)» [30]. Данное дополнение не отражено в действующих клинических рекомендациях и будет актуализировано в их новой версии.

Современное технологическое оснащение лабораторий позволяет выполнить исследование на определение СГВ с помощью микробиологического (культурального) исследования или при использовании молекулярного-биологических тестов, в том числе ПЦР [31]. Также доступны быстрые тесты: иммунохроматографические тесты и мультиплексная ПЦР. Важной организационной задачей является отсутствие нормативной документации для медицинских микробиологов, регламентирующей проведение идентификации *S. agalactiae*. При проведении лабораторного исследования в рамках программы скрининга, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, необходимо учитывать чувствительность и специфичность теста, финансовые затраты на данный метод исследования. Следовательно, необходимо определить, каким лабораторным методом необходимо проводить исследование на определение СГВ при проведении амбулаторного скрининга и какие методы более актуальны и обоснованы для обследования новорожденных или рожениц с неизвестным СГВ-статусом.

Важным этапом при профилактике СГВ-инфекций является информированность пациентов об их СГВ-статусе. Просветительскую беседу необходимо провести после получения положительного лабораторного результата, подготовить пациентку к антибиотикопрофилактике в родах для эмоционального спокойствия и готовности к данной процедуре. Важно помнить и про поздние неонатальные инфекции, вызванные СГВ, которые могут появиться в течение трех месяцев после рождения ребенка, когда мать и ребенок уже выписаны и находятся дома. При понимании риска развития СГВ-инфекций и информировании родителей повышается возможность ранней медицинской помощи новорожденному, уже выписанному из стационара [32].

Следующим важным этапом и риском некачественного исполнения программы скрининга является информированность беременной женщины на всех этапах наблюдения. Пациентки за период беременности проходят через различных специалистов и различные медицинские организации. Здесь важным аспектом является организация процесса и процедур информационного обмена.

Врач акушер-гинеколог амбулаторного звена через обменную карту передает информацию врачу, который принимает роды в стационарных условиях. Необходимо оперировать электронной медицинской картой, но на сегодня форматы передачи подобной медицинской информации не до конца стандартизованы, и часто электронная обменная карта невозможна для загрузки в медицинскую информационную систему стационара. В свою очередь врач акушер-гинеколог должен проинформировать врача-неонатолога, которому необходимо знать о СГВ-статусе матери и о проведенной терапии в родах. В конечном итоге, информация о СГВ-носительстве новорожденного должна быть указана в выписке, в т.ч. в виде электронного документа, доступного в личном кабинете здоровья пациента Единой государственной системы в здравоохранении, чтобы участковый педиатр знал о СГВ-носительстве у ребенка (так как поздние неонатальные инфекции, вызванные данным микроорганизмом, могут проявиться в течение первых трех месяцев жизни). Однако, учитывая данную сложную цепочку текущей неавтоматизированной и не регламентированной по форматам передачи информации, между электронными (бумажными) медицинскими картами (истории болезни в стационаре) и бумажной документацией (обменной карты) в амбулаторно-поликлиническом звене медицинской организации системы родовспоможения (женские консультации, консультативно-диагностические отделения, частные амбулаторные центры, а также поликлиники детские), существует высокая вероятность потери информации на одном из перечисленных этапах. Неотрегулированным этапом в программе профилактики СГВ-инфекций также является передача информации от врачей акушеров-гинекологов врачам-неонатологам, так как нет общепринятой формы передачи информации о состоянии здоровья матери (наличие хронических заболеваний, инфекционного статуса, аллергоанамнез) в медицинскую стационарную карту новорожденного. На практике врачи-неонатологи самостоятельно изучают обменные карты и истории болезни матерей или в устной беседе получают от акушеров-гинекологов информацию, которая не фиксируется в документациях.

Заключение

Программа профилактики инфекций, вызванных СГВ, в акушерстве и неонатологии нуждается в стандартизации нормативно-правовой документации и устранении системных ошибок. В рамках программы скрининга на СГВ-носительство основной задачей врачей акушеров-гинекологов является назначение и взятие анализа на стрептококк у беременной женщины на 35–37-й неделе беременности и при получении положительного результата – проведение антибиотикопрофилактики в родах. Но, несмотря на простоту и прозрачность данного алгоритма, существует множество «подводных камней». Действующие регламентирующие документы частично и неструктурированно освещают тактику

врача акушера-гинеколога при ведении пациенток с СГВ-носительством, а врачи медицинские микробиологи и вовсе не снабжены руководствами по проведению лабораторной диагностики носительства СГВ. Проведенный нами анализ международного опыта и отечественной нормативно-правовой документации был учтен при написании обновленных версий клинических рекомендаций и подготовке практических рекомендаций для специалистов лабораторной диагностики.

Учитывая сложившуюся ситуацию, для эффективной и результативной борьбы с СГВ-инфекциями в акушерстве и неонатологии необходимо разработать клинические рекомендации, в которых будут подробно указаны все этапы и нюансы профилактики инфекций, вызванных СГВ, для снижения неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности, повышения демографических показателей.

Литература/References

1. *Кравченко Е.Н., Куклина Л.В.* Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (3): 97-100. [Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Prenatal infections in the structure of early neonatal mortality. Siberian Medical Review. 2020; (3): 97-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20333/2500136-2020-3-97-100.
2. *Куклина Л.В., Кравченко Е.Н.* Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(5): 245-50. [Kuklina L.V., Kravchenko E.N. The role of intrauterine infection in perinatal mortality. Healthcare of the Russian Federation. 2019; 63(5): 245-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0044-197x-2019-63-5-245-250.
3. *Припутневич Т.В., Кан Н.Е., Мелкумян А.Р., Тютюнник В.Л., Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Любасовская Л.А., Зубков В.В., Дубровина Н.В., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Павлович С.В.* Стрептококк группы В у беременных и новорожденных. Учебное пособие. М.: ООО «Центр полиграфических услуг "Радуга"»; 2018. 56 с. [Priputnevich T.V., Kan N.E., Melkumyan A.R., Tyutyunnik V.L., Kafarskaya L.I., Efimov B.A., Lyubasovskaya L.A., Zubkov V.V., Dubrovina N.V., Dolgushina N.V., Kalinina E.A., Pavlovich S.V. Group B Streptococcus in pregnant women and newborns. Textbook. Moscow: LLC "Centre of polygraphic services "Raduga"; 2018. 56 p. (in Russian)].
4. *Анкирская А.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Мелкумян А.Р., Чубаров В.В., Калакуцкая А.Н.* Дискуссионные вопросы профилактики внутриутробных инфекций, вызванных стрептококками группы В: какую стратегию выбираем? Акушерство и гинекология. 2015; 7: 9-14. [Ankirskaya A.S., Priputnevich T.V., Muravyeva V.V., Lyubasovskaya L.A., Karapetyan T.E., Melkumyan A.R., Chubarov V.V., Kalakutskaya A.N. Debatable problems in the prevention of intrauterine infections caused by group B streptococci: what strategy do we choose? Obstetrics and Gynecology. 2015; (7): 9-14. (in Russian)].
5. *Noah F.N., Doya L.J., Jouni O.* Perinatal risk factors and early onset of neonatal sepsis. Int. J. Pediatr. Res. 2022; 8(1): 088. https://dx.doi.org/10.23937/2469-5769/1510088.
6. *Russell N.J., Seale A.C., O'Driscoll M., O'Sullivan C., Bianchi-Jassir F., Gonzalez-Guarin J.* Maternal colonization investigator group. Maternal colonization with group B streptococcus and serotype dstribution worldwide: systematic review and meta-analyses. Clin. Infect. Dis. 2017 6; 65(suppl): 100-11. https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix658.
7. *Gaidai N., Syusyuka V., Deinichenko E.* Modern view on the rationale for way to prevent early neonatal infection. XVI International Scientific and Practical Conference "Multidisciplinary Academic Notes. Theory, Methodology and Practice". Tokyo, Japan. May 03-06, 2022. p. 420. https://dx.doi.org/10.46299/ISG.2022.1.17.
8. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep. 1996; 45(RR-7): 1-24.
9. *Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm. Rep. 2002; 51(RR-11): 1-22.
10. *Schrag S.J., Zell E.R., Lynfield R., Roome A., Arnold K.E., Craig A.S.* Active bacterial core surveillance team. a population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N. Engl. J. Med. 2002; 347(4): 233-9. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020205.
11. *Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm. Rep. 2010; 59(RR-10): 1-36.
12. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. Obstet. Gynecol. 2020; 135(2): e51-e72. https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003668.
13. *Hughes R.G., Brocklehurst P., Steer P.J., Heath P.* Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease: green-top guideline no. 36. BJOG. 2017; 124(12): e280-e305. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14821.
14. *Liu Z., Jiang X., Li J., Ji W., Zhou H., Gong X.* et al. Molecular characteristics and antibiotic resistance mechanisms of clindamycin-resistant Streptococcus agalactiae isolates in China. Front. Microbiol. 2023; 14: 1138039. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2023.1138039
15. *Huang J., Lin X.Z., Zhu Y., Chen C.* Epidemiology of group B streptococcal infection in pregnant women and diseased infants in mainland China. Pediatr Neonatol. 2019; 60(5): 487-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.07.001.
16. *Iadeluca L., Farrington E., McLean T., Rousseau B., Agosti Y., Absalon J., Anderson A.S.* Maternal screening and treatment for Group B Streptococcus (GBS) are associated with non-adherence to guidelines, false-negative results and high management costs in the United Kingdom, Italy, France, Spain and Germany. Value in Health. 2017; 20(9): A797-A798. https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2362.
17. *Arif F.* Updated Recommendations of rcog on prevention of early onset neonatal group b streptococcus infection. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2018; 30(3): 490.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Preterm birth". 2020. (in Russian)].
19. *Mereghetti L., Lanotte P., Rochoux A., Sauget A.S., Chevillot M., Perrotin F.* et al. Application of the french guidelines for preventing neonatal group B streptococcal disease in a university hospital. Clin. Microbiol. Infect. 2007;13(3): 322-4. https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01619.x.
20. *Achten N.B., Dorigo-Zetsma J.W., Van Rossum A.M.C., Oostenbrink R., Plötz F.B.* Risk-based maternal group B Streptococcus screening strategy is compatible with the implementation of neonatal early-onset sepsis calculator. Clin. Exp. Pediatr. 2020; 63(10): 406-10. https://dx.doi.org/10.3345/cep.2020.00094.
21. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Национальное руководство. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1080с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. National Guide. Obstetrics. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 1080p. (in Russian)].
22. *Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В., Кочетов А.Г., Любасовская Л.А., Анкирская А.С., Дубоделов Д.В, Цибин А.Н., Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Зубков В.В., Рюмина И.И., Шмаков Р.Г., Павлович С.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т.* Микробиологическая диагностика инфекций, вызванная стрептококком группы В у беременных и новорожденных. Лабораторная служба. 2016; 6(2): 54-69. [Melkumyan A.R., Priputnevich T.V., Kochetov A.G., Lyubasovskaya L.A., Ankirskaya A.S., Dubodelov D.V., Tsibin A.N., Kafarskaya L.I., Efimov B.A., Zubkov V.V., Ryumina I.I., Shmakov R.G., Pavlovich S.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Sukhikh G.T. Microbiological diagnosis of infections caused by Streptococcus group B in pregnant women and newborns. Laboratory service. 2016; 6 (2): 54-69. (in Russian)].

23. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 26.02.2019 №130 «Об утверждении Регламента работы при подозрении на внутриутробную инфекцию». [Order of the Department of Health of the city of Moscow dated 26.02.2019 No. 130 "On approval of the Regulations for work in case of suspected intrauterine infection". (in Russian)].
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Normal pregnancy". 2020. (in Russian)].
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Многоплодная беременность». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Multiple pregnancy". 2021. (in Russuan)].
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Childbirth is singular, delivery by caesarean section". 2021. (in Russian)].
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Childbirth is singular, spontaneous delivery in the occipital presentation (normal childbirth)". 2021. (in Russian)].
28. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.10.20 No. 1130n "On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology". (in Russian)].
29. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 804н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями 24.09.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 804n dated 13.10.2017 "On Approval of the Nomenclature of Medical Services" (as amended 24.09.2020). (in Russian)].
30. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 сентября 2020 г. № 1010н «О внесении изменений в раздел II «Номенклатура медицинских услуг». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated September 24, 2020 No. 1010n "On Amendments to Section II" Nomenclature of Medical Services". (in Russian)].
31. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями на 23 ноября 2021 г). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 18, 2021 No. 464n "On Approval of the Rules for Laboratory Tests" (as amended on November 23, 2021). (in Russian)].
32. *Raybould G., Plumb J., Stanley A., Walker K.F.* Impact of late-onset group B streptococcus infection on families: an observational study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 256: 51-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.022.

Поступила 07.09.2023
Принята в печать 05.12.2023
Received 07.09.2023
Accepted 05.12.2023

Сведения об авторах:
Григорян Ирэн Эдуардовна, м.н.с., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(909)912-59-66, irengrigorian96@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4675-9568, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Припутневич Татьяна Валерьевна, член-корр. РАН, д.м.н., доцент, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0003-1116-138X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Николаева Анастасия Владимировна, к.м.н., главный врач, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0002-0012-6688, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шабанова Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0001-6838-3616, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Iren E. Grigorian, Junior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(909)912-59-66, irengrigorian96@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4675-9568, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Tatiana V. Priputnevich, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Director of the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalia V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0003-1116-138X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalia E. Kan, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Anastasia V. Nikolaeva, Ph.D, Head Physician, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0002-0012-6688, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalia E. Shabanova, Ph.D, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology of Antimicrobial and Immunobiological Agents, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0002-0012-6688, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.М. САВИЧЕВА[1,2,5], А.А. КРЫСАНОВА[1,2,5], К.В. ШАЛЕПО[1,2,5], Е.В. СПАСИБОВА[1,2,5], О.В. БУДИЛОВСКАЯ[1,2,5], Т.А. ХУСНУТДИНОВА[1,2,5], Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ[1,2], И.Ю. КОГАН[1,3], А.В. СВИДЗИНСКИЙ[4,5,6], С. СВИДЗИНСКАЯ[4,5]

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ *IN SITU* В ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
[4]Лаборатория молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета имени Гумбольдта, госпиталь Шарите, Берлин, Германия
[5]Международный центр по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок
[6]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Бактериальный вагиноз (БВ) – полимикробный биопленочный вагинальный синдром, характеризующийся высокой распространенностью, частотой рецидивов и связанных с ними осложнений, включая преждевременные роды, бесплодие и более высокий риск развития инфекций, передаваемых половым путем. Традиционные методы диагностики, используемые для выявления заболевания, не дают полной информации о морфологии, количестве и пространственном расположении микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) сочетает в себе точность молекулярной генетики и информативность микроскопии, что позволяет визуализировать взаимосвязи между бактериями в их естественной микросреде обитания, такой как биопленка при БВ. Персистенция биопленки, состоящей из ассоциированных с БВ микроорганизмов, является одним из самых вероятных путей возникновения рецидивов и является важным диагностическим маркером заболевания. В обзоре литературы представлены данные по истории использования метода FISH, приведены основные принципы данного метода и показаны преимущества в диагностике БВ, особенно его рецидивирующих форм.

***Заключение:** Использование метода FISH позволит не только изменить представление о патогенезе БВ, но и выявить этиологический агент у каждой конкретной женщины, диагностировать биопленочный/небиопленочный вагиноз, определив пространственное отношение бактерий друг к другу и к эпителиальным клеткам, прогнозировать развитие рецидива заболевания и с учетом этого подбирать соответствующую терапию.*

***Ключевые слова:** рецидивирующий бактериальный вагиноз, биопленка, FISH, Gardnerella spp.*

Вклад авторов: Савичева А.М., Крысанова А.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание рукописи, одобрение окончательной версии статьи; Шалепо К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В., Хуснутдинова Т.А., Тапильская Н.И., Свидзинская С. – редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи; Коган И.Ю., Свидзинский А.В. – финальное редактирование текста и одобрение окончательной версии статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках инициативной темы.

Для цитирования: Савичева А.М., Крысанова А.А., Шалепо К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В., Хуснутдинова Т.А., Тапильская Н.И., Коган И.Ю., Свидзинский А.В., Свидзинская С. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ в диагностике бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 68-77
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.129

©A group of authors, 2023

A.M. SAVICHEVA[1,2,5], A.A. KRYSANOVA[1,2,5], K.V. SHALEPO[1,2,5], E.V. SPASIBOVA[1,2,5], O.V. BUDILOVSKAYA[1,2,5], T.A. KHUSNUTDINOVA[1,2,5], N.I. TAPILSKAYA[1,2], I.YU. KOGAN[1,3], A.V. SWIDSINSKI[4,5,6], S. SWIDSINSKI[4,5]

APPLICATION OF FLUORESCENT *IN SITU* HYBRIDIZATION IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia
[3]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
[4]Molecular-Genetic Laboratory for Polymicrobial Infections and Biofilms, Charit, Hospital, Berlin, Germany
[5]International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms
[6]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Bacterial vaginosis (BV) is a polymicrobial biofilm vaginal syndrome characterized by a high prevalence, recurrence rate and associated complications, including preterm birth, infertility and a higher risk of sexually transmitted infections. Traditional diagnostic methods used to detect the disease do not provide complete information on the morphology, number, and spatial arrangement of microorganisms associated with BV. Fluorescence in situ hybridization (FISH) combines the accuracy of molecular genetics with the informative power of microscopy to visualize the relationships between bacteria in their natural microhabitat, such as the biofilm in BV. The persistence of biofilm composed of BV-associated microorganisms is one of the most likely pathways for recurrence and is an important diagnostic marker for the disease. The review of the literature presents the history of the use of FISH, outlines its basic principles and demonstrates its advantages in the diagnosis of bacterial vaginosis, especially its recurrent forms.

Conclusion: *The use of the FISH method may not only change the understanding of BV pathogenesis, but it can also identify the etiological agent in each particular case, diagnose biofilm/non-biofilm vaginosis by determining the spatial relationship of bacteria to each other and to epithelial cells, predict the recurrence of the disease and choose the appropriate therapy.*

Keywords: *recurrent bacterial vaginosis recurrent, biofilm, FISH, Gardnerella spp.*

Authors' contributions: Savicheva A.M., Krysanova A.A. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing of the manuscript, approval of the final version of the article; Shalepo K.V., Spasibova E.V., Budilovskaya O.V., Khusnutdinova T.A., Tapilskaya N.I., Swidsinski S. – manuscript editing, approval of the final version of the article; Kogan I.Yu., Swidsinski A.V. – final manuscript editing and approval of the final version of the article.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the initiative theme.

For citation: Savicheva A.M., Krysanova A.A., Shalepo K.V., Spasibova E.V., Budilovskaya O.V., Khusnutdinova T.A., Tapilskaya N.I., Kogan I.Yu., Swidsinski A.V., Swidsinski S. Application of fluorescent in situ hybridization in the diagnosis of bacterial vaginosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 68-77 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.129

Главной целью применения любого метода диагностической микробиологии является быстрая и точная идентификация бактерий в их естественной среде. Это особенно важно для диагностики бактериального вагиноза (БВ) – полимикробного биопленочного вагинального синдрома, характеризующегося высокой распространенностью, высокой частотой рецидивов и связанных с ними осложнений, включая преждевременные роды, бесплодие и более высокий риск развития инфекций, передающихся половым путем [1].

Микроскопические методы являются первым этапом диагностики инфекций репродуктивного тракта. С использованием красителей (окраска по Граму, метиленовым синим) оценивают микробиоценоз гениталий с определением количества лейкоцитов, эпителия, соотношения лейкоцитов и эпителиальных клеток, слизи и морфотипов бактерий [2]. Эти методы быстрые и дешевые, сочетающие прямую визуализацию и ориентировочную характеристику бактерий на основе строения их клеточной стенки. Из-за того, что существует малое разнообразие морфологических различий между множеством бактерий, микроскопические методы не позволяют провести надежную идентификацию микроорганизмов.

Методы на основе культивирования требуют много времени и во многом являются избирательными, особенно в отношении прихотливых или трудно культивируемых бактерий. Кроме того, данный подход не отражает точного состава смешанных бактериальных сообществ или микробного разнообразия при различных инфекциях, что является важным моментом при БВ [3]. В последние годы молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и последующая гибридизация или секвенирование, произвели революцию во всех областях микробиологии. Стало возможным количественное обнаружение и точная идентификация бактерий, в том числе и ассоции-

рованных с БВ. Эти методы уже широко и успешно используются в клинической микробиологии для обнаружения медленно растущих организмов или микроорганизмов, которые трудно культивировать (*Megasphaera spp.* типы 1 и 2, *Dialister spp.* типы 1–3, *Eggerthella spp.* тип 1). Однако эти методы не дают полной информации о морфологии, количестве и пространственном расположении микроорганизмов и клеток.

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) сочетает в себе точность молекулярной генетики и информативность микроскопии, что позволяет визуализировать взаимосвязи между бактериями в их естественной микросреде обитания, такой как биопленка при БВ.

В таблице представлены используемые методы диагностики БВ и их характеристики [4].

Метод FISH (метод флуоресцентной микроскопии) использует панель различных флуоресцентно меченных 16S рРНК зондов для визуализации биопленки *in situ* и визуализации дисбактериоза *in situ*, что позволяет быстро и точно установить диагноз биопленочного вагиноза и небиопленочного вагиноза. Иными словами, метод позволяет сразу установить диагноз рецидивирующего вагиноза с образованием биопленок, при котором нужна двухэтапная, а иногда и трехэтапная терапия с разрушением биопленок, назначением антибактериальных препаратов и далее – пробиотических препаратов. С другой стороны, если в препарате выявляются рассеянные микроорганизмы, не образующие биопленки или формирующие ложные биопленки в виде псевдоключевых клеток (что, например, образуют лактобациллы, такие как *L. iners*), это может быть небиопленочный вагиноз, который не рецидивирует, и в этой ситуации терапия будет совсем другой.

При проведении этого исследования можно определять сразу разные виды микроорганизмов, генотипы гарднерелл, например, а также их отношение друг к другу и к эпителиальным клеткам и определять, находятся они в адгезивном или рассеянном состоянии.

История изучения вопроса

Метод гибридизации *in situ*, FISH, был разработан двумя исследовательскими группами независимо друг от друга [5, 6]. Исследователи описали новый подход к окрашиванию препаратов, основанный на комплементарном связывании нуклеотидного зонда, меченного радиоактивной меткой со специфическими мишенями – последовательностями нуклеиновых кислот внутриклеточных структур. Этот метод позволил исследовать последовательности нуклеиновых кислот внутри клеток без разрушения структуры самой клетки или нарушения целостности ее органоидов. Со временем метод гибридизации *in situ* совершенствовался, сфера применения метода расширялась, его использовали как для изучения эволюции хромосом, так и для анализа хромосом в целом, в том числе и для диагностики различных онкологический заболеваний, а также метод нашел широкое применение в цитогенетических исследованиях. Окончательно метод был введен в бактериологию в 1988 г., когда были использованы радиоактивно меченные рРНК-направленные олигонуклеотидные зонды для микроскопического обнаружения бактерий [7]. С помощью этой технологии в 1990-х гг. была описана идентификация *Mycobacterium leprae* и *Helicobacter pylori* в биоптатах тканей. Кроме того, метод гибридизации *in situ* широко применялся для демонстрации вирусов внутри клеток, включая такие вирусы как: вирус папилломы человека, герпеса, ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, а также вирусы герпеса 6 и 8 типов, вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, полиомавирус человека 2 (вирус JC), аденовирусы и парвовирус В19 [8].

С введением в исследования меток, меченных флюорохромом, радиоактивные метки неуклонно были вытеснены неизотопными красителями. По сравнению с радиоактивными, флуоресцентные зонды более безопасны, они обеспечивают лучшее разрешение и не требуют дополнительных шагов в методике обнаружения. Кроме того, флуоресцентные зонды могут быть помечены красителями с различной длиной волны излучения, что позволяет обнаруживать несколько последовательностей-мишеней на одном этапе гибридизации [9].

Первое применение FISH было описано в 1980 году, когда был использован 3'-флуоресцентно-меченный РНК-зонд для специфического связывания ДНК [10]. Высокая фоновая флуоресценция из-за неспецифической конъюгации зондов с длинными фрагментами была серьезной проблемой в первые годы применения метода FISH. В 1987 г. в качестве решения этой проблемы была описана, так называемая, «гибридизация с подавлением» путем предварительной обработки немечеными зондами нуклеиновых кислот, которые конкурируют за сайты неспецифического связывания. Далее было продемонстрировано, что «отношение сигнал/шум» может быть улучшено за счет уменьшения размера зонда [11].

Позднее была продемонстрирована мультиплексная способность технологии FISH с использованием двух- и трехцветной детекции флуоресцентно-окрашенных зондов на одном препарате, расширяя спектр идентификации различных агентов, что, вероятно, и послужило причиной популяризации метода с увеличением количества цитирований в системе PubMed с пометкой «FISH» с менее чем 100 за год до более чем 2000 за такой же период [9].

Принцип и методика выполнения флуоресцентной гибридизации *in situ*

FISH – цитогенетический метод, позволяющий идентифицировать микробные организмы-мишени (бактерии, дрожжеподобные грибы и простейшие) на уровне рода или вида. Результат комплементарного связывания (гибридизации) коротких, обычно размером от 18 до 25 базовых пар олигонуклеотидных зондов-мишеней, меченных флуорохромом, с

Таблица. Методы, используемые для диагностики БВ

Диагностика	Критерии	Преимущества	Недостатки	Характеристики
		Диагностический стандарт		
Критерии Амселя	Клинический/микроскопический метод («нативный» препарат) выделения из влагалища; pH>4,5; запах выделений; ключевые клетки	Диагностика во время гинекологического осмотра	Субъективные критерии. Затратный по времени	По сравнению с критериями Ньюджента чувствительность: 37–70%; специфичность: 94–99%
Оценка Ньюджента	Лабораторно-микроскопический метод (окрашивание по Граму): 0–3 – нет признаков БВ; 4–6 – нет явных признаков БВ; 7–10 – признаки БВ	Объективные критерии	Отсроченная передача результатов. Менее трудоемкая оценка. Интерпретация промежуточных результатов (4–6) неясна, лишь морфотипы и ориентировочные заключения о микробной составляющей вагинального биотопа без учета ключевых клеток	По сравнению с критериями Амселя чувствительность: 89%; специфичность: 83%
Критерии Хей–Айсон	Лабораторно-микроскопический метод (окрашивание по Граму): 0: без бактерий; 1: нет признаков БВ; 2: нет явных признаков БВ; 3: признаки БВ; 4: исключительно грамположительные кокки	Объективные критерии	Отсроченная передача результатов. Менее трудоемкая оценка. Интерпретация промежуточных результатов неясна, лишь морфотипы и ориентировочные заключения о микробной составляющей вагинального биотопа без учета ключевых клеток	По сравнению с критериями Амселя чувствительность: 98%; специфичность: 96%; PPV: 94%; NPV: 96%
Критерии А.М. Савичевой	Микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища БВ: отношение лейкоцитов к клеткам эпителия менее чем 1:1, наличие ключевых клеток, морфотип лактобацилл в меньшинстве или отсутствует, преобладают другие микроорганизмы	Объективные критерии. Определяется клеточный состав: наличие ключевых и псевдоключевых клеток, морфотип лактобацилл, наличие базальных и парабазальных клеток как следствие десквамации эпителия. Возможность оценить локальное воспаление или его отсутствие (отношение лейкоцитов к эпителию) – другие методы этого не дают. Важный параметр – не только наличие лактобацилл, но и их соотношение с другими бактериями (преобладание лактобацилл, лактобациллы в меньшинстве или отсутствуют) Результат выдается быстро	Оцениваются морфотипы микроорганизмов, а не их видовой состав	По сравнению с критериями Амселя чувствительность: 98%; специфичность: 96%
		Молекулярно-генетические методы		
Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)	Метод флуоресцентной микроскопии, который использует панель различных флуоресцентно меченных 16S рРНК зондов	Визуализация биопленки *in situ*/ визуализация дисбактериоза *in situ*	Высокая стоимость. Дорогое оборудование. Неавтоматизируемый тест	По сравнению с критериями Ньюджента чувствительность: 84,6%; специфичность: 97,6–100%
Секвенирование	Секвенирование генов 16S рРНК	Количественное определение микробиома влагалища	Очень высокая стоимость. Дорогое оборудование	По сравнению с диагностическим стандартом чувствительность: 95%
Мультиплексная ПЦР	Количественный мультиплексный ПЦР-тест на БВ	Коммерчески доступные автоматизированные тесты	Высокая стоимость. Ограниченное количество данных. Прямого сравнения между обнаружением биопленки с помощью FISH и количественной ПЦР нет	По сравнению с диагностическим стандартом чувствительность: 91–97%; специфичность: 77–91%

рибосомальной РНК интактной клетки учитывается с помощью флуоресцентного микроскопа.

Для визуализации FISH используют флуорохромные красители. К флуорохромам первого поколения, применяемым для установления меток на зонды, относятся: производные флуоресцеина (флуоресцеин-изотиоцианат, FITC), производные родамина (тетраметил-родамин-изотиоцианат, TRITC), 5-(-6-)-карбоксифлуоресцеин-N-гидроксисукцимид-сложный эфир (FluoX) и аминометилкумаринацетат (AMCA). Современные флуорофоры, такие как цианиновые красители Cy3 или Cy5, обладают рядом преимуществ по сравнению с флуоресцирующими молекулами первого поколения. Так, зонды, меченные Cy3, обладают и достаточной интенсивностью свечения, и стойкостью к обесцвечиванию со временем. Свечение красителя Cy5 дает возможность выбора при мультиокрашивании препаратов, но находится в той спектральной части, которая не улавливается человеческим взглядом, а, значит, требует дополнительной обработки изображений. Зонды, меченные флуорохромом Cy3, легко комбинируются с зондами, меченными FluorX, хотя те и являются менее чувствительными [9].

Рис. 1. Отделяемое влагалища. Клетки многослойного плоского эпителия. FISH, DAPI А) микроорганизмы отсутствуют; Б) окраска Cy5 ato, красная флюоресценция, *Atopobium vaginae (Fannyhesia vaginae)* ×400; В) окраска Cy 3 gard, желтая флюоресценция, *Gardnerella vaginalis* рассеянная форма ×1000; Г) биопленка *Gardnerella vaginalis*, окраска Cy 3 Bif ×400 (микрофотографии из собственного архива авторов)

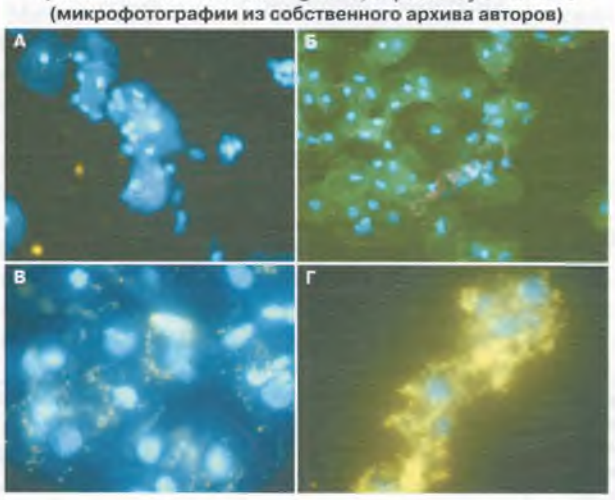
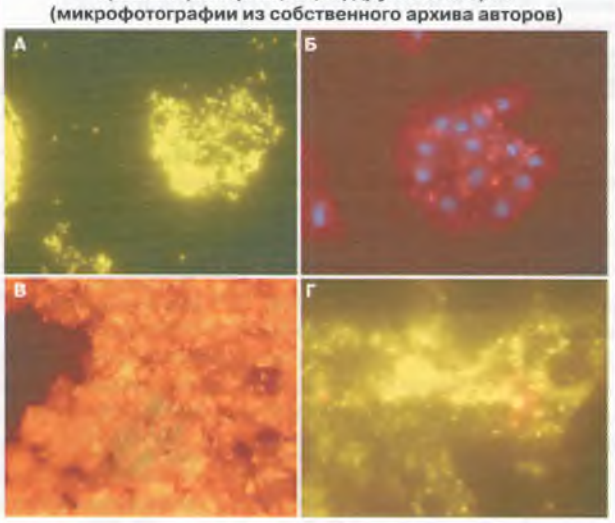


Рис. 2. Отделяемое влагалища. FISH, бактериальные пленки, ключевые клетки *Gardnerella vaginalis* А) Окраска Cy3 eub, желтая флюоресценция, *Gardnerella vaginalis*, сцепленная форма x1000; Б) Окраска Cy5 gard и DAPI, красная флюоресценция, *Gardnerella vaginalis* сцепленная форма x400; В) окраска Cy5 gard, красная флюоресценция, *Gardnerella vaginalis* сцепленная форма x 400; Г) окраска Cy 3 и Cy5 eub, желтая флюоресценция, *Gardnerella vaginalis* сцепленная форма, красная флюоресценция, другие бактерии (микрофотографии из собственного архива авторов)



В микробиологических исследованиях наиболее оптимальной является комбинация четырех флуорохромов: FITC как наиболее часто используемого, цианиновых красителей Cy3 и Cy5 как более устойчивых к выцветанию и DAPI – для контрастирования клеточных ядер эукариотов. Эти четыре флуорохрома можно применять одновременно, используя наборы специфических фильтров [12].

На рисунках 1 и 2 представлены микрофотографии с использованием разных зондов, меченных FITC, и цианиновыми красителями Cy3 и Cy5, а также DAPI – для контрастирования клеточных ядер эукариотов.

Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* для диагностики рецидивирующего бактериального вагиноза

БВ является наиболее распространенным вагинальным заболеванием, выявляющимся у 30% женщин во всем мире [13]. БВ ассоциирован с повышенным риском возникновения широкого спектра гинекологических и акушерских осложнений, включая преждевременные роды, самопроизвольный аборт, потерю беременности на ранних сроках при ЭКО, а также инфицирование и передачу ВИЧ/ИППП [14–17]. БВ характеризуется изменением состава вагинальной микрофлоры, при котором уменьшается количество протективных *Lactobacillus spp.* и происходит взрывной рост облигатных или факультативно-анаэробных микроорганизмов, которые ранее составляли меньшинство в структуре микробиома влагалища. Это такие микроорганизмы как *Gardnerella vaginalis, Fannyhessea (Atopobium) vaginae, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Prevotella, Peptoniphilus, Megasphaera, Mobiluncus*, а также некоторое количество трудно культивируемых или совсем некультивируемых бактерий (БВ-ассоциированные бактерии) [18]. Неизвестно, что является «спусковым» крючком, вызывающим характерный для БВ чрезмерный рост анаэробных бактерий, но эти изменения всегда происходят на фоне повышения pH экосистемы влагалища.

Традиционно, лечение БВ проводится препаратами группы 5-нитроимидазолов (метронидазол, клиндамицин), обладающих широким антимикроб-

ным действием. Препараты вводятся по схеме перорально и интравагинально, достаточно эффективны и излечивают около 70–85% женщин с установленным диагнозом БВ в течение 1 месяца [19, 20]. Однако более чем у 50% пациентов наблюдается рецидив симптомов БВ в течение 6 месяцев и более чем у 70% – в течение 12 месяцев [21, 22].

Частые рецидивы заболевания или рецидивирующий БВ требует особого внимания, так как до сих пор нет точного понимания развития патогенеза не только первого эпизода БВ, но также и его повторных случаев. Кроме того, повторное возникновение заболевания усугубляет стресс и разочарование женщин, вынужденных повторно обращаться в лечебные учреждения или даже заниматься самолечением [23]. К возможным предрасполагающим факторам развития рецидивов БВ относят: персистирование биопленки, связанной с БВ, неудачи в реколонизации влагалища лактобациллами, повторное заражение от не пролеченного партнера и какие-либо генетические и/или иммунные факторы организма хозяина [24].

Персистенция биопленки, состоящей из ассоциированных с БВ микроорганизмов является одним из самых вероятных путей возникновения рецидивов заболевания. Именно образованием биопленки можно объяснить нарушение гомеостаза микробиоты влагалища в виде повреждения эпителиального слоя, приводящее к повышению биодоступности тканей для различных патологических агентов, неудачи в антимикробной терапии, а также возможность передачи партнеру недолеченной биопленки. Как известно, бактериальные биопленки представляют собой скопления бактерий, которые прикреплены к поверхности и/или друг к другу и встроены в самопродуцируемый матрикс. В дополнение к защите, обеспечиваемой матриксом, бактерии в биопленках могут использовать несколько стратегий выживания для уклонения от защитных систем хозяина. Внутри биопленки бактерии приспосабливаются к ограничению питательных веществ, демонстрируя измененный метаболизм, экспрессию генов и выработку белка, что может привести к более низкой скорости метаболизма и снижению скорости деления клеток [25]. Кроме того, эти механизмы приспособления делают бактерии более устойчивыми к противомикробной терапии, инактивируя мишени противомикробных препаратов или снижая потребность в тех функциях клеток, которым эти противомикробные препараты мешают [26].

Недавно представленная обновленная концептуальная модель патогенеза БВ построена на основе потенциальной синергетической связи между *G. vaginalis, P. bivia, F. vaginae (Atopobium vaginae)* [27]. *G. vaginalis*, являясь микроаэрофилом и факультативно-анаэробным микроорганизмом, обладает способностью переносить высокий окислительно-восстановительный потенциал, создаваемый лактобациллярной вагинальной микробиотой; таким образом спокойно сосуществует вместе с ними. После полового контакта, вирулентные штаммы *Gardnerella spp.* вытесняют вагинальные *Lactobacillus spp.* и начинают формировать биопленку на вагинальном эпителии. Затем к биопленке гарднерелл присоединяется *P. bivia*, и активируется синергетическая связь между микроорганизмами. В результате протеолиза гарднерелл образуются аминокислоты, которые усиливают рост *P. bivia*, а аммиак, продуцируемый *P. bivia*, стимулирует рост *Gardnerella spp.* Кроме того, эти 2 бактерии продуцируют фермент сиалидазу, которая разрушает муциновый слой вагинального эпителия. В результате деградации защитного слизистого слоя повышается адгезия других ассоциированных с БВ бактерий к биопленке, в том числе *F. vaginae*. Роль других бактерий в патогенезе развития БВ на данный момент остается неизвестной и требует дальнейшего изучения [27].

Таким образом, наличие высокоструктурированной полимикробной биопленки на вагинальном эпителии является важным диагностическим маркером БВ. Присутствие биопленки было обнаружено у 90% вагинальных биоптатов, отобранных у женщин с установленным диагнозом БВ [28, 29]. Интересно с точки зрения диагностики БВ, что с начала 1980-х гг. одним из клинических критериев этого заболевания было наличие, так называемых, «ключевых клеток» (эпителиальных клеток, плотно покрытых бактериями) в нативном препарате [30]. И только спустя 30 лет при использовании FISH – технологий стало понятно, что «ключевые клетки» – это слущенные эпителиальные клетки, покрытые микроорганизмами, являющимися частью биопленок [31]. Именно использование методик на основе FISH помогло пониманию пространственной структуры и строения этих образований. Биопленки были описаны как сплошной слой плотно прикрепленных к поверхности вагинального эпителия коротких, почти кокковидных палочек *(Gardnerella spp.)* [31].

Совсем недавно проведенные исследования с использованием методов FISH принесли новые данные о термине «ключевая клетка» как части бактериальных пленок. Авторами была показана неоднородность среди адгезированных микроорганизмов в препаратах отделяемого влагалища, где были идентифицированы «ключевые клетки» с помощью рутинной микроскопии. На основе таксономической принадлежности бактерий методом FISH была выявлена высокая дифференциация бактериального покрова, формирующаяся принципиально различными способами. Для одной характерен адгезионный рост конгломератов гарднерелл на поверхности эпителиальных клеток, что приводит к появлению истинных «ключевых клеток», в то время как «псевдоключевые клетки» формируются в результате осадочного роста обособленно расположенных бактериальных групп в вагинальной слизи. Эти группы, как предполагают авторы, просто обволакивают эпителиальные клетки в областях избыточного роста микроорганизмов. Соответственно, только характерный рост адгезированных конгломератов гарднерелл на поверхности эпителиальных клеток представляет собой рост биопленки, и авторы предлагают называть это состояние биопленочным вагинозом, а второе состояние – БВ или дисбактериозом [32]. В результате своих исследований

авторы получили лишь 56% подтвержденных, или истинных, «ключевых клеток». Как предполагают авторы, это расхождение в выявлении «ключевых клеток» может быть объяснением наблюдаемых ранее несоответствий в результатах клинических исследований в отношении передачи заболевания половым путем, тяжести и частоты сопутствующих осложнений, а также отсутствия терапевтических результатов у женщин с БВ [27, 33].

Первые доказательства, подтверждающие роль передачи БВ половым путем, появились еще в 1950-х гг., когда Gardner H.L. и Dukes C.D. впервые охарактеризовали БВ [34]. И хотя при переносе вагинальных выделений от женщин с БВ к здоровым женщинам у большинства развились клинические признаки и микробиологические особенности заболевания, единственный «подозреваемый» на место этиологического агента – *Gardnerella vaginalis*, подтверждающий инфекционный характер заболевания, согласно постулатам Коха, этим постулатам не соответствовал [34, 35]. Несмотря на то что *Gardnerella vaginalis*, впервые описанная Gardner H.L. и Dukes C.D. как *Haemophilus vaginalis*, обнаруживается практически у всех женщин с этим заболеванием, достаточно часто ее выявляют у женщин с физиологическим микробиоценозом влагалища [27, 36]. Этот факт долгое время ставил под сомнение вирулентный потенциал гарднерелл [37]. Тем не менее, в последнее десятилетие было продемонстрировано, что *G. vaginalis* обладает значительно более высоким потенциалом вирулентности, чем многие другие виды, ассоциированные с БВ, что определяется более высокой начальной адгезией и цитотоксическим эффектом, а также большей склонностью к образованию биопленки [38, 39]. Кроме того, ключевую роль вирулентных гарднерелл в развитии БВ доказывают исследования Swidsinski A., где было обнаружено, что *G. vaginalis* может существовать в виде двух форм: связанной (конгломераты) и дисперсной формы (одиночные бактерии). В связанной форме огромное количество гарднерелл было прикреплено к эпителиальным клеткам и обнаруживалось у всех пациентов с подтвержденным БВ и их партнеров. Одиночные гарднереллы находились среди общей массы других микроорганизмов и были выявлены не только у здоровых женщин, но также и у мужчин, и даже у детей, что тоже является косвенным доказательством полового пути передачи БВ [40]. Кроме того, патогенные штаммы продемонстрировали более высокие фенотипические уровни признаков вирулентности *in vitro*, таких как цитотоксичность, адгезия и образование биопленки, чем комменсальные штаммы [37]. Это, в свою очередь, указывает на генетические различия между патогенными и комменсальными штаммами *G. vaginalis*.

Недавние разработки в области молекулярной генетики пролили новый свет на генетическую гетерогенность и таксономическое разнообразие внутри рода *Gardnerella*. Исследователи указали на существование как минимум 13 групп, достаточно отличных друг от друга, чтобы их можно было классифицировать как отдельные виды, в пределах таксона, ранее известного как *G. vaginalis*. Хотя эти виды гарднерелл могут быть близкородственны генетически, лишь некоторые из них (патогенные) могут быть ассоциированы с таким заболеванием, как БВ, а непатогенные виды могут быть обнаружены у здоровых женщин [41]. Таким образом, именно патогенные виды гарднерелл могут инициировать образование биопленки на эпителиальных клетках влагалища, а роль других микроорганизмов в развитии БВ требует дальнейшего изучения [18, 27].

Таким образом, для диагностики БВ, особенно его рецидивирующих форм, ведется поиск быстрых и надежных методов. FISH – это метод флуоресцентной микроскопии, который позволяет провести таксономическую идентификацию и оценить пространственное расположение микроорганизмов. Благодаря фоновой флуоресценции можно определить морфологию исследуемого материала, клеточный состав, структуру ткани, лейкоциты. 16S рРНК, присутствующая в рибосомах бактериальных клеток в большом количестве копий (10^3–10^5), содержит как видоспецифические, так и группоспецифические или универсальные бактериальные участки. Для диагностики БВ используется панель с различными флуоресцентно-меченными зондами, которая включает соответствующие патогены/группы патогенов, такие как *Gardnerella spp., F. vaginae, Bifidobacteriaceae*, лактобациллы или бактерии в целом *(Eubacteria)*. Зонды, меченные разными красителями, можно использовать для одномоментного исследования с использованием флуоресцентного микроскопа (многоцветный FISH) и определения среди группы микроорганизмов определенных видов. FISH подходит для исследования вагинальных проб, помещенных в жидкую транспортную среду, осадка мочи, а также биоптатов эндометрия, абортного материала или эякулята [42].

Заключение

Использование метода FISH позволит не только изменить представление о патогенезе БВ, но и выявить этиологический агент у каждой конкретной женщины, диагностировать биопленочный/небиопленочный вагиноз, определив пространственное отношение бактерий друг к другу и к эпителиальным клеткам, прогнозировать развитие рецидива заболевания и с учетом этого подбирать соответствующую терапию.

Литература/References

1. *Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M.* Bacterial vaginosis: Current diagnostic avenues and future opportunities. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10:354. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354.
2. *Савичева А.М.* Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста. Мнение эксперта. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; (3): 34-9. [Savicheva A.M. Modern ideas about the laboratory diagnosis of reproductively significant infections in women of reproductive age. Expert opinion. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022; (3): 34-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46393/27826392_2022_3_34.

1. *Pandya S., Ravi K., Srinivas V., Jadhav S., Khan A., Arun A.* et al. Comparison of culture-dependent and culture-independent molecular methods for characterization of vaginal microflora. J. Med. Microbiol. 2017; 66(2): 149-53. https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.000407.
4. *Свидзинская С., Свидзинский А.В., Савичева А.М., Гущин А.Е.* Патогенез бактериального вагиноза: расширяем знания и лечебные возможности. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2023; 3(98): 39-46. [Svidzinskaya S., Svidzinsky A.V., Savicheva A.M., Gushchin A.E. Pathogenesis of bacterial vaginosis: expanding knowledge and therapeutic possibilities. StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage. 2023; 3(98): 39-46 (in Russian)].
5. *Gall J.G., Pardue M.L.* Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969; 63(2): 378-83. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.63.2.378.
6. *John H.A., Birnstiel M.L., Jones K.W.* RNA-DNA hybrids at the cytological level. Nature. 1969; 223(5206): 582-7. https://dx.doi.org/10.1038/223582a0.
7. *Giovannoni S.J., DeLong E.F., Olsen G.J., Pace N.R.* Phylogenetic group-specific oligodeoxynucleotide probes for identification of single microbial cells. J. Bacteriol. 1988; 170(2): 720-6. https://dx.doi.org/10.1128/jb.170.2.720-726.1988.
8. *McNicol A.M., Farquharson M.A.* In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology. J. Pathol. 1997; 182(3): 250-61. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199707)182:3<250::AID-PATH837>3.0.CO;2-S..
9. *Moter A., Göbel U.B.* Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. J. Microbiol. Methods. 2000; 41(2): 85-112. https://dx.doi.org/10.1016/s0167-7012(00)00152-4.
10. *Bauman J.G., Wiegant J., Borst P., van Duijn P.* A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochromelabelled RNA. Exp. Cell. Res. 1980; 128(2): 485-90. https://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(80)90087-7.
11. *Amann R., Moraru C.* Two decades of fluorescence in situ hybridization in systematic and applied microbiology. Syst. Appl. Microbiol. 2012; 35(8): 483-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.syapm.2012.10.002.
12. *Kikhney J., Moter A.* Quality control in diagnostic fluorescence in situ hybridization (FISH) in microbiology. Methods Mol. Biol. 2021; 2246: 301-6. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-1115-9_20.
13. *Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V.* High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Sex. Transm. Dis. 2019; 46(5): 304-11. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972.
14. *Ng B.K., Chuah J.N., Cheah F.C., Mohamed Ismail N.A., Tan G.C., Wong K.K.* et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. Front. Surg. 2023; 10:1084867. https://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2023.1084867.
15. *Martins B.C.T., Guimarães R.A., Alves R.R.F., Saddi V.A.* Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis. Rev. Saude Publica. 2023; 56:113. https://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004412.
16. *Skafte-Holm A., Humaidan P., Bernabeu A., Lledo B., Jensen J.S., Haahr T.* The association between vaginal dysbiosis and reproductive outcomes in sub-fertile women undergoing IVF-treatment: A systematic PRISMA review and meta-analysis. Pathogens. 2021; 10(3): 295. https://dx.doi.org/10.3390/pathogens10030295.
17. *Jung V., Obila O., Gajer P., Scott M.C., Dizzell S., Humphrys M.* et al. Impact of standard bacterial vaginosis treatment on the genital microbiota, immune milieu, and ex vivo human immunodeficiency virus susceptibility. Clin. Infect. Dis. 2019; 68(10): 1675-83. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy762.
18. *Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K.* Bacterial vaginosis: What do we currently know? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 11: 672429. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429.
19. *Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T.* The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (3): CD006055. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.
20. *Zemouri C., Wi T.E., Kiarie J., Seuc A., Mogasale V., Latif A.* et al. The performance of the vaginal discharge syndromic management in treating vaginal and cervical infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11(10):e0163365. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163365.
21. *Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M.* et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J. Infect. Dis. 2006; 193(11): 1478-86. https://dx.doi.org/10.1086/503780.
22. *Bostwick D.G., Woody J., Hunt C., Budd W.* Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women. J. Med. Microbiol. 2016; 65(5): 377-86. https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.000236.
23. *Faught B.M., Reyes S.* Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. J. Women's Health (Larchmt). 2019; 28(9): 1218-26. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2018.7383.
24. *Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L., Sobel J.D., Bradshaw C.S.* Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. BMC Med. 2021; 19(1): 194. https://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02077-3.
25. *Moser C., Pedersen H.T., Lerche C.J., Kolpen M., Line L., Thomsen K.* et al. Biofilms and host response - helpful or harmful. APMIS. 2017; 125(4): 320-38. https://dx.doi.org/10.1111/apm.12674.
26. *Vestby L.K., Grønseth T., Simm R., Nesse L.L.* Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. Antibiotics (Basel). 2020; 9(2): 59. https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9020059.
27. *Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N.* et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2019; 220(9): 1399-405. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz342.
28. *Machado A., Cerca N.* Influence of biofilm formation by Gardnerella vaginalis and other anaerobes on bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2015; 212(12): 1856-61. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv338.
29. *Rosca A.S., Castro J., França Â., Vaneechoutte M., Cerca N.* Gardnerella vaginalis dominates multi-species biofilms in both pre-conditioned and competitive in vitro biofilm formation models. Microb. Ecol. 2022; 84(4): 1278-87. https://dx.doi.org/10.1007/s00248-021-01917-2.
30. *Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C., Eschenbach D., Holmes K.K.* Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 74(1): 14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
31. *Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P.* et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 2005; 106(5 Pt 1): 1013-23. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
32. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Sobel J.D., Dörffel Y., Guschin A.* Clue cells and pseudo clue cells in different morphotypes of bacterial vaginosis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 12: 905739. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.905739.
33. *Coudray M.S., Madhivanan P.* Bacterial vaginosis - a brief synopsis of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 245: 143-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
34. *Gardner H.L., Dukes C.D.* Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1955; 69(5): 962-76.
35. *Morrill S., Gilbert N.M., Lewis A.L.* Gardnerella vaginalis as a cause of bacterial vaginosis: appraisal of the evidence from in vivo models. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10:168. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168.
36. *Крысанова А.А., Гущин А.Е., Савичева А.М.* Значение определения генотипов Gardnerella vaginalis в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза. Медицинский алфавит. 2021; 1(30): 48-52. [Krysanova A.A.,

Guschin A.E., Savicheva A.M. Significance of Gardnerella vaginalis genotyping in diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. Medical alphabet. 2021; 1(30): 48-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.

37. *Castro J., Alves P., Sousa C., Cereija T., França Â., Jefferson K.K.* et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. Sci. Rep. 2015; 5: 11640. https://dx.doi.org/10.1038/srep11640.
38. *Alves P., Castro J., Sousa C., Cereija T.B., Cerca N.* Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. J. Infect. Dis. 2014; 210(4): 593-6. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu131.
39. *Castro J., Machado D., Cerca N.* Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial bacterial vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. ISME J. 2019; 13(5): 1306-17. https://dx.doi.org/10.1038/s41396-018-0337-0.
40. *Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H., Vaneechoutte M.* et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. Gynecol. Obstet. Invest. 2010; 70(4): 256-63. https://dx.doi.org/10.1159/000314015.
41. *Vaneechoutte M., Guschin A., Van Simaey L., Gansemans Y., Van Nieuwerburgh F., Cools P.* Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2019; 69(3): 679-87. https://dx.doi.org/10.1099/ijsem.0.003200.
42. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W., Döerffel Y., Schilling J., Halwani Z.* et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). Histol. Histopathol. 2014; 29(5): 567-87. https://dx.doi.org/10.14670/HH-29.10.567.

Поступила 22.05.2023
Принята в печать 20.09.2023
Received 22.05.2023
Accepted 20.09.2023

Сведения об авторах:

Савичева Алевтина Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; руководитель Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, savitcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930

Крысанова Анна Александровна, к.м.н., н.с. группы экспериментальной микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; к.м.н., н.с. Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, krusanova.anna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4798-1881

Шалепо Кира Валентиновна, к.м.н., с.н.с. отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; к.м.н., с.н.с. Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, 2474151@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3002-3874

Спасибова Елена Владимировна, врач-бактериолог отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; врач-бактериолог Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, elena.graciosae@gmail.com, https://orcid.org/0009-0002-6070-4651

Будиловская Ольга Владимировна, к.м.н., с.н.с. группы экспериментальной микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; к.м.н., с.н.с. Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, o.budilovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7673-6274

Хуснутдинова Татьяна Алексеевна, к.м.н., с.н.с. группы экспериментальной микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; к.м.н., с.н.с. Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, husnutdinovat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2742-2655

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела репродукции, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, tapnatalia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087

Коган Игорь Юрьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, ovr@ott.ru, https://orcid.org/0000-0002-7351-6900

Свидзинский Александр Владимирович, руководитель лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, госпиталь Шарите (Берлин, Германия); со-руководитель Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, alexander.swidsinski@charite.de, https://orcid.org/0000-0002-7071-0417

Свидзинская Соня, врач-бактериолог лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, госпиталь Шарите (Берлин, Германия); врач-бактериолог Международного центра по изучению жизнедеятельности и резистентности полимикробных сообществ и биопленок, alexander.swidsinski@charite.de

Автор, ответственный за переписку: Анна Александровна Крысанова, krusanova.anna@mail.ru

Authors' information:

Alevtina M. Savicheva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russiua, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; Head of the International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, savitcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930

Anna A. Krysanova, PhD, MD, Researcher, Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya line, 3; Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; PhD, MD, Researcher, International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, krusanova.anna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4798-1881

Kira V. Shalepo, PhD, MD, Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; PhD, MD, Senior Researcher, International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, 2474151@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3002-3874

Elena V. Spasibova, bacteriologist, Laboratory of Clinical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya line, 3; Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; bacteriologist, International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, elena.graciosae@gmail.com, https://orcid.org/0009-0002-6070-4651

Olga V. Budilovskaya, PhD, MD, Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; PhD, MD, Senior Researcher, International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, o.budilovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7673-6274
Diana A. Khusnutdinova, PhD, MD, Senior Researcher, Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya line, 3; Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2; PhD, MD, Senior Researcher, International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, husnutdinovat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2742-2655
Natalia I. Tapiltskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Reproduction Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Professor, Department of Obstetrics and Ginecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, tapnatalia@ yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087
Ilan Yu. Kogan, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Director, D.O. Ott Reasearch Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya line, 3; Professor, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, ovr@ott.ru, https://orcid.org/0000-0002-7351-6900
Alexander V. Swidsinski, Head of the Molecular-Genetic Laboratory for Polymicrobial Infections and Biofilms, Charité CCM, Medizinische Klinik, Universitätsmedizin, 10117 Berlin, Germany; Co-Head of the International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, alexander.swidsinski@charite.de, https://orcid.org/0000-0002-7071-0417
Anna Swidsinski, bacteriologist of the Molecular-Genetic Laboratory for Polymicrobial Infections and Biofilms, Charité CCM, Medizinische Klinik, Universitätsmedizin, 10117 Berlin, Germany; bacteriologist of the International Center for the Study of the Vitality and Resistance of Polymicrobial Communities and Biofilms, alexander.swidsinski@charite.de
Corresponding author: Anna A. Krysanova, krusanova.anna@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2023

Д.Г. ЛЮШНИНА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, Е. ШУБИНА, Н.В. ЗАРЕЦКАЯ, Е.Р. ТОЛМАЧЕВА, К.А. СВИРЕПОВА, А.С. БОЛЬШАКОВА, В.С. ПАК, Е.Л. БОКЕРИЯ, Д.Ю. ТРОФИМОВ

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ ПЛОДА

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

Цель: *Установить этиологию неиммунной водянки плода (НИВП) для оптимизации пренатального наблюдения и своевременного консультирования родителей о прогнозе и риске повторных случаев рождения ребенка с НИВП.*

Материалы и методы*: Представлены 2 клинических наблюдения, относящиеся к редким лизосомным болезням накопления (ЛБН), которые являются одной из ведущих причин антенатально диагностированной НИВП. Проведено обследование беременных с НИВП по разработанному алгоритму в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Образцы ДНК плодов и родителей изучены с помощью метода хромосомного микроматричного анализа и специальных методов обследования: полноэкзомного секвенирования, секвенирования по Сэнгеру, в том числе для анализа патогенности выполнен совместный анализ данных полноэкзомного секвенирования плода и родителей — полноэкзомное секвенирование «трио».*

Результаты: *В результате исследования антенатально выявлены мукополисахаридоз VII типа и галактосиалидоз, относящиеся к группе ЛБН. Согласно данным полноэкзомного секвенирования, в двух клинических наблюдениях были обнаружены по 2 вероятно патогенных варианта в генах GUSB и CTSA соответственно, в компаунд-гетерозиготном состоянии. Проанализировано течение беременности, установлен тип наследования данных заболеваний. Установлено, что оба родителя в каждом наблюдении являются носителями вероятно патогенных вариантов в генах GUSB и CTSA, ассоциированных с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Проведены генетическое консультирование родителей, информирование о высоком риске повторения данной патологии в последующие беременности (25% — неблагоприятный исход), о возможности преимплантационной или пренатальной диагностики.*

Заключение: *Предложенное обследование позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, прогнозировать риск выявленной патологии при последующих беременностях и расширить возможности генетического консультирования.*

Ключевые слова: *беременность, неиммунная водянка плода, лизосомные болезни накопления, асцит, полноэкзомное секвенирование, галактосиалидоз, мукополисахаридоз.*

Вклад авторов: Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К., Шубина Е., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. — концепция и дизайн исследования; Люшнина Д.Г., Пак В.С., Большакова А.С., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А. — сбор и обработка материала; Люшнина Д.Г., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А., Шубина Е. — статистическая обработка данных; Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К. — написание текста; Тетруашвили Н.К., Большакова А.С., Шубина Е., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. — редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме: «Разработка тест-системы для пренатальной диагностики кардиопатологии плода», 2-А21.

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

Согласие пациентов на публикацию: Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А., Большакова А.С., Пак В.С., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 78-86
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.221

©A group of authors, 2023

D.G. LYUSHNINA, N.K. TETRUASHVILI, JE. SHUBINA, N.V. ZARETSKAYA,
E.R. TOLMACHEVA, K.A. SVIREPOVA, A.S. BOLSHAKOVA,
V.S. PAK, E.L. BOKERIYA, D.YU. TROFIMOV

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES AS A CAUSE OF NON-IMMUNE HYDROPS FETALIS

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

Objective: *To determine the etiology of non-immune hydrops fetalis (NIHF) in order to improve prenatal care and provide timely counseling to parents regarding the prognosis and risk of recurrent births of children with NIHF.*
Materials and methods: *Two clinical observations related to rare lysosomal storage diseases (LSDs), a leading cause of prenatally diagnosed NIHF, were presented. Pregnant women with NIHF were examined using the algorithm developed at V.I. Kulakov NMRC for OG&P. DNA samples from fetuses and parents were analyzed using chromosomal microarray analysis and special examination methods, including whole-exome sequencing and Sanger sequencing for pathogenicity analysis. A joint analysis of data from whole exome sequencing of the fetus and parents (trio-whole exome sequencing) was also performed.*
Results: *Mucopolysaccharidosis type VII and galactosialidosis, both belonging to the LSD group, were prenatally identified. Whole exome sequencing data revealed that in two clinical cases, two probable pathogenic variants were detected in the GUSB and CTSA genes, respectively, in a compound heterozygous state. The progression of pregnancies was analyzed, and the mode of inheritance of these diseases was determined. It was found that both parents in each observation were carriers of probable pathogenic variants in the GUSB and CTSA genes associated with autosomal recessive diseases. Genetic counseling was provided to the parents, informing them about the high risk of recurrence of this pathology in subsequent pregnancies (25% adverse outcomes) and the possibility of preimplantation or prenatal diagnosis.*
Conclusion: *The proposed examination enables optimization of pregnancy management strategies, prediction of the risk of identified pathology in subsequent pregnancies, and expands the possibilities of genetic counseling.*

Keywords*: pregnancy, non-immune hydrops fetalis, lysosomal storage disease, ascites, whole exome sequencing, galactosialidosis, mucopolysaccharidosis.*

Authors' contributions: Lyushnina D.G., Tetruashvili N.K., Shubina Je., Bokeriya E.L., Trofimov D.Yu. – conception and design of the study; Lyushnina D.G., Pak V.S., Bolshakova A.S., Tolmacheva E.R., Svirepova K.A. – collection and processing of material; Lyushnina D.G., Tolmacheva E.R., Svirepova K.A., Shubina Je. – statistical analysis; Lyushnina D.G., Tetruashvili N.K. – drafting of the manuscript; Tetruashvili N.K., Bolshakova A.S., Shubina Je., Bokeriya E.L., Trofimov D.Yu. – editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was performed within the framework of the State Assignment on the theme: «Development of a test system for prenatal diagnostics of fetal cardiopathology», 2-A21.
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: Lyushnina D.G., Tetruashvili N.K., Shubina Je., Zaretskaya N.V., Tolmacheva E.R., Svirepova K.A., Bolshakova A.S., Pak V.S., Bokeriya E.L., Trofimov D.Yu. Lysosomal storage diseases as a cause of non-immune hydrops fetalis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 78-86 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.221

Неиммунная водянка плода (НИВП) является редкой патологией (от 1:1700 до 1:3000 случаев) во время беременности и определяется как избыточное патологическое накопление жидкости в 2 и более полостях тела плода и тканях (асцит, плевральный выпот, гидроперикард и генерализованный отек кожи) при отсутствии аллоиммунизации [1]. НИВП чаще всего является случайной находкой при рутинном пренатальном обследовании. Срок манифестации, количество жидкости, а также объем поражения напрямую связаны с прогнозом для плода, а основная причина оказывает непосредственное влияние на развитие симптомов. Описаны разнообразные причины НИВП. На ранних сроках беременности наиболее часто встречаются хромосомные анеуплоидии, что проявляется увеличением толщины воротникового пространства в сочетании с грубыми пороками развития и диагностируется при проведении пренатального скрининга I триместра. Во II и III триместрах беременности среди основных причин выделяют: аномалии сердечно-сосудистой системы, инфекционный фактор, патологии желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, гематологические заболевания, тяжелую анемию у плода, лимфатические дисплазии, а также моногенные заболевания [2, 3]. Несмотря на широкий спектр причин, по данным разных авторов, в большинстве случаев этиология НИВП остается неизвестной (41–80%) [2, 4].

В настоящий момент с внедрением новых методов генетической диагностики открываются возможности детального обследования таких пациентов и поиска причин НИВП.

Среди этиологических факторов НИВП встречаются наследственные болезни обмена. Это большая группа из более чем 800 моногенных заболеваний, которые в подавляющем большинстве случаев наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены недостаточностью конкретного метаболического пути. Среди наследственных болезней обмена выделяют большую группу лизосомных болезней накопления (ЛБН), связанных с дисфункцией лизосом. Каждое отдельное заболевание встречается крайне редко, однако суммарная частота в популяции составляет 1:5000–1:8000 новорожденных. ЛБН характеризуются генетическим дефицитом активности лизосомных гидролаз или системы транспорта белков и субстратов в лизосомы. Это, в свою очередь, приводит к неспособности расщепить макромолекулы или транспортировать их, к избыточному накоплению продуктов обмена в лизосомах, что в конечном итоге проявляется нарушением функции клеток органов и тканей. Чаще всего симптомы ЛБН развиваются на первом году жизни. В единичных наблюдениях в литературе клинические проявления описаны на антенатальном этапе в виде гепатоспленомегалии, изолированного асцита, признаков множественного дизостоза, кардиомиопатии, изменений в структурах головного мозга, многоводия и НИВП [5–12].

Одной из наследственных ЛБН являются мукополисахаридозы (МПС). МПС характеризуются врожденным дефицитом ферментов, ответственных за деградацию гликозаминогликанов, что приводит к их накоплению в различных тканях организма, к неправильному формированию костной, хрящевой и соединительной тканей [13], вызывая нарушение функций скелетной, нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, глаз и слухового аппарата [5]. Для всех форм МПС характерно развитие стойкого болевого синдрома вследствие неврологических, ортопедических нарушений [14]. На сегодняшний день выявлено 7 типов синдромов МПС с 14 подгруппами [15]. Все типы МПС имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением типа II (синдрома Хантера), который имеет Х-сцепленное наследование. Общая заболеваемость МПС составляет примерно 1 случай на 25 000 живорождений [16]. Показатели заболеваемости варьируют в зависимости от типа синдрома МПС. При всех типах МПС возраст начала проявления симптомов зависит от генотипа. Различные системные проявления включают ограничение роста, когнитивные нарушения, костно-суставные аномалии, дисфункцию сердечных клапанов, ишемическую болезнь сердца, желудочно-кишечные проявления, гепатоспленомегалию и пупочные грыжи, нейросенсорную тугоухость, обструкцию верхних дыхательных путей и нарушение зрения [16]. Клинически вышеперечисленные симптомы варьируют от легких форм с нормальной продолжительностью жизни до тяжелого фенотипа, приводящего к летальному исходу в первые несколько месяцев жизни или внутриутробно [5, 13].

Другим примером ЛБН является галактосиалидоз, который характеризуется вторичной недостаточностью нейраминидазы-1 и бета-галактозидазы, что приводит к внутриклеточному накоплению ганглиозидов, сиалосодержащих гликолипидов и гликопротеинов и проявляется патологическим формированием эластических волокон, изменениями структуры и миелинизации различной степени, признаками множественного дизостоза. Выделяют 3 типа данного заболевания по времени дебюта: ранний младенческий, поздний младенческий и подростковый/взрослый. При всех типах болезни наблюдаются огрубение черт лица, нарушение интеллекта, атаксия, нейросенсорная тугоухость. В случае антенатального проявления галактосиалидоза обращают на себя внимание такие симптомы, как гепатоспленомегалия, кардиомиопатия, множественные дизостозы, часто – НИВП. Точная распространенность галактосиалидоза неизвестна. Согласно литературным данным, описано около 150 случаев; по Российской Федерации эпидемиологические данные не опубликованы [17].

Представляем описание двух клинических наблюдений диагностики ЛБН на антенатальном этапе: МПС VII типа (синдром Слая) у плода с НИВП, выявленной в 21–22 недели беременности, и галактосиалидоза, диагностированного к моменту родоразрешения.

Материалы и методы

Пациентки обратились на пренатальный консилиум в связи с НИВП в 21 и 25 недель беременности. Согласно разработанному алгоритму, в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – Центр) были проведены экспертное ультразвуковое исследование (УЗИ), допплерометрия с измерением средней скорости кровотока в среднемозговой артерии у плода, эхокардиография плода (Эхо-КГ), консультация генетика [18–20].

Пациенткам был проведен трансабдоминальный амниоцентез, исследование амниотической жидкости у плодов с неиммунной водянкой с целью инфекционного скрининга и выделения ДНК для последующего молекулярного кариотипирования и секвенирования экзома плода и родительских пар. Генетическая часть исследования проводилась на базе Института репродуктивной генетики Центра. Инфекционный скрининг включал исследование амниотической жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, простой герпес типов 1 и 2, парвовирус В19 и бактериологический посев околоплодных вод. Были собраны образцы периферической крови у родительской пары и получены письменные информированные согласия для проведения полноэкзомного секвенирования «трио». ДНК из амниотической жидкости выделяли с помощью набора IGENatal kit (Испания),

из клеток крови – с помощью набора реагентов для выделения ДНК ПРОБА-МЧ МАКС (Россия). Секвенирование ДНК пациентов проводили на платформе NovaSeq 6000 (WES, секвенирование полного экзома). Для обогащения целевыми фрагментами использован набор для обогащения IDT xGen Exome Hyb Panel v2. Обработка данных секвенирования проведена с использованием алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома hg38, коллинг и фильтрацию вариантов по качеству. Для всех вариантов, прошедших фильтрацию по качеству, проведена аннотация с использованием Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) и применением ряда алгоритмов предсказания значимости вариантов (SIFT, PolyPhen-2, SpliceAI). Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основе рекомендаций ACMG [21] и российских рекомендаций по интерпретации данных [22], полученных методами высокопроизводительного секвенирования [23–25].

На проведение исследования было получено разрешение комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты

Первое клиническое наблюдение – это беременная З.О., 29 лет, 2-я беременность. Обратилась в Центр в сроке 20 недель в связи с НИВП. Первая беременность закончилась прерыванием в связи с НИВП в сроке 21 неделя. Данная беременность у пациентки вторая, наступила самопроизвольно. В сроке 13 недель, согласно заключению пренатального скрининга I триместра, были выявлены низкие риски хромосомных аномалий (риск по трисомии 21 – 1 из 7802, трисомии 18 – <1 из 20 000, трисомии 13 – <1 из 20 000), врожденных пороков развития не выявлено. Повторное УЗИ выполнено в 18 недель 4 дня. Отмечался подкожный отек плода: по передней стенке до 1,8 мм, по задней стенке 7,5 мм, асцит 8,5 мм, выраженная гепатомегалия и спленомегалия. В плевральной полости определяется выпот толщиной 7,1 мм, в перикарде – выпот 7,1 мм. Количество околоплодных вод – в пределах нормы; плацента утолщена до 32 мм, структура не изменена. При выполнении экспертного УЗИ в Центре в 20 недель 2 дня была диагностирована анасарка: в проекции туловища – толщина 7,4 мм, также отек в проекции нижних конечностей; двусторонний гидроторакс; асцит – количество асцитической жидкости 16 мм; отек подкожной клетчатки шеи. Выполнена Эхо-КГ плода: жидкость в перикарде – 1 мм, данных за грубый врожденный порок сердца у плода не выявлено. Проведено медико-генетическое консультирование; учитывая повторный случай НИВП у данной семейной пары, настойчивое желание родителей пролонгировать беременность, было принято решение о проведении инвазивной пренатальной диагностики. В сроке 20 недель 4 дня выполнен трансабдоминальный амниоцентез, амниотическая жидкость направлена на инфекционное и молекулярно-генетическое исследования. По данным инфекционного скрининга в амниотической жидкости был диагностирован цитомегаловирус методом ПЦР, обнаружены антитела IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 1269 BAU/мл (положительные), антитела IgG к вирусу Эпштейна–Барр. Согласно данным пренатального молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (CytoScan), анализируемый образец содержал ДНК с мужским генотипом, анеуплоидии не выявлены. В связи с отсутствием данных за хромосомную патологию у живого плода родительский и плодовый материал направили на проведение высокопроизводительного секвенирования (секвенирование полного экзома «трио»). Учитывая предполагаемый инфекционный генез НИВП, в условиях стационара проводилась терапия иммуноглобулином 5000 мг внутривенно.

При контрольном осмотре через 10 дней была диагностирована отрицательная динамика: количество асцитической жидкости 25 мм, выраженный отек подкожно-жировой клетчатки, двусторонний гидроторакс (слева – 10 мл, справа – 11 мл). По данным максимальной скорости кровотока в среднемозговой артерии у плода имеется вероятность развития анемии тяжелой степени (1,8 МоМ). Отмечены маловодие, утолщение плаценты. Анемия тяжелой степени у плода была расценена как проявление инфекционного процесса, в связи с чем были выполнены трансабдоминальный амниоцентез, эвакуация асцитической жидкости у плода, интраперитонеальное переливание отмытых эритроцитов по индивидуальному подбору в объеме 20,0 мл, интраперитонеальное введение иммуноглобулина в объеме 2 мг. При контрольном осмотре через 1 день по данным максимальной скорости кровотока в среднемозговой артерии у плода отмечалась положительная динамика. Несмотря на проводимую терапию, в сроке беременности 22 недели 6 дней диагностирована антенатальная гибель плода, пациентка родоразрешена через естественные родовые пути.

Патологоанатомическое исследование плода подтвердило выявленные пренатально аномалии. Плод мужского пола имел характерные признаки водянки, морфологически проявившейся анасаркой, асцитом, двусторонним гидротораксом, выраженным отеком мозга, а также мацерацией кожных покровов (более 50%), тотальным ателектазом легких. По данным антропометрии плод соответствовал 23 неделям. При исследовании плаценты – большая для гестационного срока плацента, преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов, гипоизвитость пуповины (0,09).

Согласно полученным данным секвенирования полного экзома «трио», у плода были обнаружены вероятно патогенные варианты, имеющие отношение к фенотипу (согласно списку генов ACMG). Выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *GUSB* (7-65961051-ACT-A), приводящий к сдвигу рамки считывания и нарушению синтеза полноразмерно-

го белка (p.Arg600fs, NM_000181), унаследованного от матери. В том же гене *GUSB* выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности (7-65974700-C-A), приводящий к замене аминокислоты в 357 позиции белка (p.Arg357Leu, NM_000181), унаследованный от отца.

Второе клиническое наблюдение – диагностика галактосиалидоза у плода к моменту родоразрешения и история катамнеза новорожденного.

Беременная К.В., 33 лет, обратилась на пренатальный консилиум в сроке 25 недель. Первая беременность закончилась прерыванием на сроке 5 недель по месту жительства по желанию пациентки. Данная беременность вторая, наступила самопроизвольно. В сроке 11 недель пациентка перенесла ОРВИ с повышением температуры до субфебрильных цифр, герпетическими высыпаниями на лице; проводилась симптоматическая терапия. В 13 недель, согласно заключению пренатального скрининга I триместра, были выявлены низкие риски хромосомных аномалий, врожденных пороков развития не выявлено. Повторное УЗИ выполнено в 19 недель – у плода выявлены вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела. После проведения пренатального консилиума в г. Кирове, учитывая настойчивое желание родителей, было принято решение о пролонгировании данной беременности. В дальнейшем при выполнении УЗИ в 24 недели была впервые диагностирована НИВП: отмечались незначительно выраженный асцит, гепатомегалия, вентрикуломегалия. Обследование в Центре подтвердило данную патологию у плода. По данным Эхо-КГ плода данных за грубый врожденный порок сердца у плода не выявлено. Выполнен трансабдоминальный амниоцентез. Амниотическая жидкость была направлена на проведение инфекционного скрининга и генетическое обследование. Согласно инфекционному скринингу методом ПЦР и при проведении бактериологического посева, данных за инфекционный фактор не было обнаружено. В связи с отсутствием данных за хромосомную патологию у живого плода родительский и плодовый материал был направлен на проведение высокопроизводительного секвенирования (секвенирование полного экзома «трио»).

При повторном прохождении пренатального консилиума в сроке беременности 28 недель отмечалась отрицательная динамика. По данным УЗИ были диагностированы: асцит (25 мм), гидроперикард, гепатомегалия, незначительная вентрикуломегалия (10–12 мм), двустороннее гидроцеле, отек мягких тканей; согласно допплерометрии – анемия легкой степени у плода (1,3 МоМ). По данным Эхо-КГ: умеренная кардиомегалия, гипертрофия правого желудочка, атрио-вентрикулярная регургитация, систоло-диастолическая дисфункция. Было рекомендовано дальнейшее наблюдение по месту жительства, повторное прохождение консилиума при сроках 30–32, 34–36 недель беременности. Согласно заключению пренатального консилиума, было запланировано родоразрешение в Центре; однако в сроке 36 недель беременности в связи с началом регулярной родовой деятельности произошли преждевременные самопроизвольные роды в г. Кирове. Родился живой недоношенный мальчик массой 3620 г, длиной 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов с выраженными явлениями водянки. К моменту родов были получены данные секвенирования полного экзома «трио», у плода были обнаружены ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *CTSA* (20-45891990-C-T), приводящий к замене аминокислоты в 90 позиции белка (p.Ser90Leu, NM_000308, rs137854542), унаследованный от отца. В том же гене *CTSA* выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности (20-45894902-G-A), приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга (c.948+1G>A, NM_000308), унаследованный от матери. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в данном гене ассоциированы с моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием из группы ЛБН – галактосиалидозом. Ребенок после рождения наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, в связи с дыхательной недостаточностью находился на искусственной вентиляции легких. Были проведены пункция мошонки и эвакуировано 170 мл серозной жидкости, пункция передней брюшной стенки и эвакуация асцитической жидкости. Ребенку проводилась симптоматическая терапия (кардиотоническая, диуретическая, антибактериальная, антимикотическая). За время стационарного лечения ребенок был обследован специалистами различного профиля (хирургом, пульмонологом, офтальмологом, детским кардиологом, неврологом, гастроэнтерологом, генетиком), была диагностирована нейросенсорная тугоухость. В течение 1,5 месяцев за период наблюдения и лечения состояние ребенка с положительной динамикой: купировались отеки мягких тканей, асцит, отек легких, уменьшилось гидроцеле. Ребенок был выписан домой и направлен для консультативной помощи по лечению галактосиалидоза в НМКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. В возрасте 8 месяцев у ребенка была диагностирована новая коронавирусная инфекция, которая проявилась гипертермией (38,5°С), вялостью, кишечными расстройствами. В течение 1 месяца состояние ребенка ухудшилось. При обследовании были выявлены двусторонняя пневмония, вирус-ассоциированная тромбоцитопения, анемия тяжелой степени, реактивный гепатит, асцит. Были проведены симптоматическая и этиотропная терапия, трансфузия отмытых эритроцитов. В связи с тяжестью состояния, прогрессированием основного заболевания ребенку был присвоен паллиативный статус, он был переведен в профильное учреждение для оказания паллиативной помощи в стационарных условиях. В возрасте 10 месяцев ребенок умер.

Обсуждение

При проведении молекулярного кариотипирования по ДНК амниотической жидкости в обоих наблюдениях анеуплоидий, а также значимых

микроделеций/микродупликаций выявлено не было. Таким образом, хромосомная патология в качестве причины НИВП была исключена.

В первом клиническом примере, согласно данным полноэкзомного секвенирования «трио», обнаружены 2 варианта в гене *GUSB* в компаунд-гетерозиготном состоянии, проведена валидация найденных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру.

Таким образом, диагностированное у плода в первом клиническом наблюдении заболевание относится к одному из ЛБН – мукополисахаридозу VII типа.

Согласно данным литературы, МПС VII типа (синдром Слая) представляет собой гетерогенное прогрессирующее нарушение обмена веществ, вызванное патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *GUSB* (хромосома 7q11), что приводит к дефициту лизосомального фермента β-глюкуронидазы и последующему накоплению гликозаминогликанов: хондроитинсульфата (CS), дерматансульфата (DS) и гепарансульфата (HS) в лизосомах, вызывая полиорганную дисфункцию [9, 26, 27].

МПС VII типа является крайне редким заболеванием, приблизительная распространенность составляет менее 1:1 000 000, однако точная оценка затруднена из-за отсутствия точных эпидемиологических данных, что связано с трудностями диагностики данного заболевания. Чрезвычайно низкая частота встречаемости и диагностики МПС VII типа означает, что данные литературы представлены в ограниченном количестве. Впервые МПС VII типа был описан в 1973 г. доктором Уильямом Слаем, затем было выявлено много других случаев у пациентов из стран всех континентов [28].

Фенотип МПС VII типа гетерогенен и варьирует от тяжелых форм – антенатальной гибели плода, проявляясь в основном НИВП, до более легких форм с поздним началом проявления и высокой выживаемостью до зрелого возраста с нормальным или почти нормальным интеллектом. Согласно данным мировой литературы, данный тип МПС может манифестировать на антенатальном этапе и иметь тяжелое проявление, такое как НИВП [7, 9, 29–31]. В данном клиническом наблюдении встречались ультразвуковые признаки МПС у плода: многоводие, генерализованный подкожный отек, асцит, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, кардиомиопатия, что соответствует данным литературы по описанию антенатальных случаев данного заболевания [5–9]. МПС VII типа при ранней манифестации, на антенатальном этапе, как правило, имеет крайне неблагоприятный прогноз и часто заканчивается гибелью плода. Дебют в младенчестве или детском возрасте ассоциирован с низкой продолжительностью жизни, хотя при более мягком фенотипе продолжительность жизни может быть увеличена [32, 33]. В основном пациенты с МПС VII типа имеют низкий рост, прогрессирующие деформации скелета, приводящие к искривлению позвоночника, деформацию длинных трубчатых костей, макроцефалию, дисплазию тазобедренных суставов, деформацию грудной клетки и дисморфизм лица, гепатоспленомегалию. Основными проявлениями поражения нервной системы для данного синдрома являются умственная отсталость, частыми признаками также являются нейросенсорная тугоухость и поражение глаз [9, 27].

Основными методами лечения МПС являются специфическая ферментозаместительная терапия (для МПС VII типа – это фермент вестронидаза-α, который представляет собой состав рекомбинантной человеческой β-глюкуронидазы, одобренный в 2017 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)) и трансплантация костного мозга, что увеличивает продолжительность, а также качество жизни пациентов [5, 34]. В 2021 г. в рамках I фазы клинических испытаний на экспериментальных животных начаты исследования внутриутробно-фетальной заместительной ферментной терапии [7].

Во втором клиническом наблюдении, согласно данным полноэкзомного секвенирования «трио», обнаружены 2 варианта в гене *CTSA* в компаунд-гетерозиготном состоянии; на основании полученных данных у плода была диагностирована одна из ЛБН – галактосиалидоз, родители пациента являются носителями вышеописанных вероятно патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии. Проведена валидация найденных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру.

Галактосиалидоз представляет собой одну из ЛБН, связанную с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *CTSA*. Ген *CTSA* кодирует гликопротеин, который ассоциируется с лизосомальными ферментами β-галактозидазой и нейраминидазой. Потеря функции белка приводит к вторичному дефициту вышеперечисленных ферментов, что и является основным биохимическим маркером данного заболевания. Пациенты с галактосиалидозом имеют широкий спектр клинических проявлений. Наиболее тяжелым типом галактосиалидоза является ранний младенческий, клиническими проявлениями которого на антенатальном этапе являются НИВП, гепатоспленомегалия, вентрикуломегалия, различные степени дисплазий, что может привести к антенатальной гибели плода или рождению ребенка с тяжелыми поражениями и характерным фенотипом для данного заболевания. При более легком варианте у пациентов наблюдаются задержка психомоторного развития, формирование грубых черт лица, множественные дизостозы, неврологические нарушения, миоклонус, атаксия, нарушение функции легких, что проявляется эмфиземой, связанной с дефектом формирования эластических волокон [17, 35, 36]. Среди причин НИВП ЛБН составляют 5,3–29%, по данным различной литературы, из них галактосиалидоз – 6–28,2% [37, 38].

В данном клиническом наблюдении встречались ультразвуковые признаки НИВП, сопровождающиеся изменениями во внутренних органах (асцит, гепатоспленомегалия, вентрикуломегалия (10–12 мм), отек мягких тканей). Данные изменения являются неспецифическими, что требует расширенного обследования на пренатальном этапе. Инфекционный фактор при обследовании

не подтвердился, что продиктовало необходимость дальнейшего диагностического поиска. При рождении у ребенка явления водянки были подтверждены инструментальными методами обследования. К 2023 г. специфического лечения галактосиалидоза не разработано. Всем пациентам требуется длительное наблюдение невролога, офтальмолога, кардиолога, отоларинголога и травматолога-ортопеда. Терапия носит симптоматический характер.

Развитие современных методов УЗИ плода, а также других технологий пренатальной диагностики – пренатального молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах, высокопроизводительного секвенирования (секвенирования полного экзома «трио»), секвенирования по Сэнгеру в сочетании с детальным патологоанатомическим исследованием – представляет новые возможности для выявления причин НИВП. Так, в представленном наблюдении скрининговое УЗИ позволило выявить НИВП в 20 недель беременности, а молекулярно-генетическое обследование – установить непосредственную причину летальной патологии плода.

Генетическое консультирование в данных семьях базируется на информировании о высоком риске повторения данных заболеваний в последующие беременности, о возможности дородовой (преимплантационной и/или пренатальной) диагностики. В случае наступления следующей беременности спонтанно в данной семье существует высокий риск повторения неблагоприятного исхода – в 25% случаев. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данных заболеваний и гетерозиготность вариантов у матери и отца, в 25% случаев плоды не унаследует данные патогенные варианты, в 50% случаев – будут носителями одного из патогенных вариантов и не будут иметь клинических проявлений одного из ЛБН. В случае спонтанной беременности существует возможность получить достоверную информацию о наличии или отсутствии у плодов данных вероятно патогенных вариантов уже в I триместре беременности. На этапе планирования беременности возможно проведение программ ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием вышеупомянутых моногенных заболеваний эмбрионов с последующим выбором эмбриона.

Проведение полноэкзомного секвенирования позволяет расширить понимание этиологии и патогенеза НИВП. Важной особенностью проведения полноэкзомного секвенирования «трио» является быстрая интерпретация результата, что предоставляет возможность изменить тактику ведения беременности, а также открывает возможности для проведения специфического лечения плода или новорожденного. В мировой практике пренатальная диагностика ЛБН обычно проводится для семей повышенного риска, а также в тех ситуациях, когда заболевание протекает особенно тяжело и не поддается общепринятым методам терапии [39]. Диагностика данного заболевания у плода в связи со случайной находкой при плановом УЗИ II триместра представляет собой особый интерес, подчеркивающий важность установления причины в каждом случае НИВП.

Заключение

Из изложенного материала можно сделать вывод о гетерогенности и уникальности пациентов с НИВП, что диктует необходимость исследования вклада генетической патологии в каждом наблюдении. Учитывая высокую летальность при НИВП, совершенствование методов генетической диагностики вносит вклад в понимание этиологии каждого наблюдения, что помогает оптимизировать тактику ведения беременности.

Результаты обследования родительской пары позволяют прогнозировать риск выявленной патологии при последующей беременности и расширить возможности генетического консультирования таких супружеских пар с неблагоприятным исходом беременности в связи с НИВП, определить риски для будущего потомства, предоставляя семье возможность репродуктивного выбора.

Литература/References

1. *Swearingen C., Colvin Z.A., Leuthner S.R.* Nonimmune hydrops fetalis. Clin. Perinatol. 2020; 47(1): 105-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2019.10.001.
2. *Kontomanolis E.N., Fasoulakis Z.* Hydrops fetalis and the parvovirus B-19. Curr. Pediatr. Rev. 2018; 14(4):239-52. https://dx.doi.org/10.2174/1573396314666180820154340.
3. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Тетруашвили Н.К., Костюков К.В., Донников А.Е., Белоусов Д.М.* Неиммунная водянка плода: основные причины. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 186-91. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bockeria E.L., Tetruashvili N.K., Kostyukov K.V., Donnikov A.E., Belousov D.M. Nonimmune hydrops fetalis: main causes. Obstetrics and Gynecology. 2019; (11): 186-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191.
4. *Bellini C., Hennekam R.C.M., Fulcheri E., Rutigliani M., Morcaldi G., Boccardo F.* et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. Am. J. Med. Genet. A. 2009; 149A(5):844-51. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32655.
5. *Nagpal R., Goyal R.B., Priyadarshini K., Kashyap S., Sharma M., Sinha R.* et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. Indian J. Ophthalmol. 2022; 70(7):2249-61. https://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_425_22.
6. *Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K., Burin M.G., Rojas-Málaga D., Brusius-Facchin A.C.* et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2020; 10(3): 172. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10030172.
7. *Poswar F.O., Henriques Nehm J., Kubaski F., Poletto E., Giugliani R.* Diagnosis and emerging treatment strategies for mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). Ther. Clin. Risk Manag. 2022; 18: 1143-55. https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S351300.
8. *Holtz M., Montaño A.M., Sly W.S.* Association between mucopolysaccharidosis type VII and hydrops fetalis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(3): 416-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20371.
9. *Montaño A.M., Lock-Hock N., Steiner R.D., Graham B.H., Szlago M., Greenstein R.* et al. Clinical course of Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J. Med. Genet. 2016; 53(6): 403-18. https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103322.
10. *Platt F.M., D'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tifft C.J.* Lysosomal storage diseases. Nat. Rev. Dis. Prim. 2018; 4(1): 27. https://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4.
11. *Ferreira C.R., Gahl W.A.* Lysosomal storage diseases. Transl. Sci. Rare Dis. 2017; 2(1-2): 1-71. https://dx.doi.org/10.3233/TRD-160005.
12. *Mardy A.H., Chetty S.P., Norton M.E., Sparks T.N.* A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. Prenat. Diagn. 2019; 39(9): 732-50. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5479.

13. *Neufeld E., Muenzer J.* The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001: 3421-52.
14. Мукополисахаридоз у детей. Клинические протоколы МЗ РК - 2019 (Казахстан). [Mucopolysaccharidosis in children. Clinical Protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2019 (Kazakhstan) (in Russian)].
15. *Wraith J.E., Clarke J.T.* The Mucopolysaccharidoses. In: Blau N., Leonard J., Hoffmann G.F., Clarke J.T.R., eds. Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 195-203. https://dx.doi.org/10.1007/3-540-28962-3_20.
16. *Tomatsu S., Pitz S., Hampel U.* Ophthalmological findings in Mucopolysaccharidoses. J. Clin. Med. 2019; 8(9): 1467. https://dx.doi.org/10.3390/jcm8091467.
17. *Caciotti A., Catarzi S., Tonin R., Lugli L., Perez C.R., Michelakakis H.* et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. Orphanet. J. Rare Dis. 2013; 8: 114. https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-114.
18. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К.* Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременных с неиммунной водянкой плода. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 55-60. [Kadyberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bockeria E.L., Kostyukov K.V., Tetruashvili N.K. Comparison of active and expectant management of pregnant women with non-immune fetal hydrops. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 55-60 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.55-60.
19. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л.* Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2019; 10:28-34. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L. Nonimmune hydrops fetalis: modern principles of diagnosis and treatme. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 28-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34.
20. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К.* Эффективность применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 71-8. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeriya E.L., Kostyukov K.V., Tetruashvili N.K. The effectiveness of the antenatal examination algorithm for nonimmune hydrops fetalis. Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 71-8 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.71-78.
21. *Green R.C., Berg J.S., Grody W.W., Kalia S.S., Korf B.R., Martin C.L.* et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet. Med. 2013; 15(7): 565-74. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.73.
22. *Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Medical Genetics. 2019; 18(2): 3-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
23. *Nykamp K., Anderson M., Powers M., Garcia J., Herrera B., Ho Y.-Y.* et al. Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. Genet. Med. 2017; 19(10): 1105-17. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.37.
24. *Miller D.T., Lee K., Gordon A.S., Amendola L.M., Adelman K., Bale S.J.* et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021; 23(8): 1391-8. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4.
25. *McGurk K.A., Zheng S.L., Henry A., Josephs K., Edwards M., de Marvao A.* et al. Correspondence on "ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)" by Miller et al. Genet. Med. 2022; 24(3): 744-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.020.
26. *Ganesh A., Bruwer Z., Al-Thihli K.* An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. Curr. Opin. Ophthalmol. 2013; 24(5): 379-88. https://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283644ea1.
27. *Muenzer J.* Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011; 50 Suppl 5: v4-12. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker394.
28. *Sly W.S., Quinton B.A., McAlister W.H., Rimoin D.L.* Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. J. Pediatr. 1973; 82(2): 249-57. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80162-3.
29. *Vijay S., Wraith J.E.* Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr. 2005; 94(7): 872-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x.
30. *Tomatsu S., Montaño A.M., Dung V.C., Grubb J.H., Sly W.S.* Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). Hum. Mutat. 2009; 30(4): 511-9. https://dx.doi.org/10.1002/humu.20828.
31. *Vianey-Saban C., Acquaviva C., Cheillan D., Collardeau-Frachon S., Guibaud L., Pagan C.* et al. Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: biological diagnosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(5): 611-24. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9947-8.
32. *Federhen A., Pasqualim G., de Freitas T.F., Gonzalez E.A., Trapp F., Matte U.* et al. Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. Am. J. Med. Genet. A. 2020; 182(3): 469-83. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61456.
33. Orphanet. Mucopolysaccharidosis type 7. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=584 (last update: 2019-05-01).
34. *Giugliani R., Barth A.L., Dumas M.R.C., da Silva Franco J.F., de Rosso Giuliani L., Grangeiro C.H.P.* et al. Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. Orphanet. J. Rare Dis. 2021; 16(1): 238. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01870-w.
35. *Lehman A., Mattman A., Sin D., Pare P., Zong Z., D'Azzo A.* et al. Emphysema in an adult with galactosialidosis linked to a defect in primary elastic fiber assembly. Mol. Genet. Metab. 2012; 106(1): 99-103. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.02.004.
36. *Seyrantepe V., Hinek A., Peng J., Fedjaev M., Ernest S., Kadota Y.* et al. Enzymatic activity of lysosomal carboxypeptidase (cathepsin) A is required for proper elastic fiber formation and inactivation of endothelin-1. Circulation. 2008; 117(15): 1973-81. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.733212.
37. *Al-Kouatly H.B., Felder L., Makhamreh M.M., Kass S.L., Vora N.L., Berghella V.* et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. Prenat. Diagn. 2020; 40(6): 738-45. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5678.
38. *Iyer N.S., Gimovsky A.C., Ferreira C.R., Critchlow E., Al-Kouatly H.B.* Lysosomal storage disorders as an etiology of nonimmune hydrops fetalis: A systematic review. Clin. Genet. 2021; 100(5): 493-503. https://dx.doi.org/10.1111/cge.14005.
39. *Глотов О.С., Чернов А.Н., Глотов А.С., Баранов В.С.* Перспективы применения экзомного секвенирования для решения проблем в репродукции человека (часть II). Акушерство и гинекология. 2022; 12: 40-5. [Glotov O.S., Chernov A.N., Glotov A.S., Baranov V.S. Prospects for using exome sequencing to solve problems in human reproduction (Part II). Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 40-5 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.220.

Поступила 18.09.2023
Принята в печать 05.12.2023
Received 18.09.2023
Accepted 05.12.2023

Сведения об авторах:
Люшнина Дарья Геннадьевна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(906)308-60-78, d_lyushnina@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0004-3160-8737, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., руководитель 2-го отделения акушерского патологии беременности, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-14-77, tetrauly@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шубина Екатерина, к.б.н., заведующая лабораторией биоинформатического анализа геномных данных Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, e_shubina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4383-7428, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зарецкая Надежда Васильевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической генетики Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-24-11, znadezda@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6754-3833, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Толмачева Екатерина Ричардовна, н.с. лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)135-95-48, tetisae@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2901-0539, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Свирепова Ксения Александровна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(985)466-56-08, k_svirepova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8538-2375, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Большакова Анна Сергеевна, врач-генетик отделения клинической генетики Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-24-11, a_bolshakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пак Виктория Сергеевна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(913)897-28-49, v_pak@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0002-1444-9071, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бокерия Екатерина Леонидовна, д.м.н., н.с. 2-го отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-27-05, e_bokeriya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8898-9612, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1569-8486, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Дарья Геннадьевна Люшнина, d_lyushnina@oparina4.ru

Authors' information:
Daria G. Lyushnina, PhD student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)308-60-78, d_lyushnina@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0004-3160-8737, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology No. 2, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-14-77, n_tetruashvili@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Jekaterina Shubina, PhD (Bio), Head of the Laboratory of Genomic Data Analysis, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, e_shubina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4383-7428, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Nadezhda V. Zaretskaya, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Genetics of the Department of Clinical Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-24-11, znadezda@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6754-3833, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Ekaterina R. Tolmacheva, Researcher at the Laboratory of Genomic Data Analysis, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)135-95-48, tetisae@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2901-0539, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Ksenia A. Svirepova, Clinical Pathologist at the Laboratory of Molecular and Genetic Methods of the Institute of Reproductive Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(985)466-56-08, k_svirepova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8538-2375, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Anna S. Bolshakova, Geneticist, Department of Clinical Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-24-11, a_bolshakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Viktoriia S. Pak, PhD student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(913)897-28-49, v_pak@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0002-1444-9071, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Ekaterina L. Bokeriya, PhD, Researcher at the Department of Pathology of Newborn and Prematurely-born children No. 2, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-27-05, e_bokeriya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8898-9612, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Dmitry Yu. Trofimov, Corresponding Member of the RAS, Professor, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Reproductive Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1569-8486, 4, Acad. Oparin str., Moscow, Russia, 117997.
Corresponding author: Daria G. Lyushnina, d_lyushnina@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2023

Г.Б. МАЛЬГИНА, М.М. ДЬЯКОВА, С.В. БЫЧКОВА, Е.П. ШИХОВА, Л.Е. КЛИМОВА

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМАХ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Цель: *Изучить особенности течения постковидного синдрома у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ) в легкой и среднетяжелой форме в разные сроки беременности.*

Материалы и методы: *Основная группа (n=200): 1-я подгруппа (n=22) – НКВИ в I триместре, 2-я подгруппа (n=76) – НКВИ во II триместре, 3-я подгруппа (n=102) – НКВИ в III триместре. Группа сравнения (n=99), без указания на ОРВИ во время беременности. Средний срок в момент исследования: в основной группе – 38,3 [37,0–40,2] недель, в группе сравнения – 38,2 [37,1–40,2] недель (p=0,1). Время, прошедшее между заболеванием и проведением исследования в подгруппах: 1-я – более 20 (в среднем – 31,3 (1,1)) недель, 2-я – 13–20 (17,6 (1,1)) недель, 3-я – 4–12 (6,9 (1,0)) недель. Проведено онлайн-анкетирование, психологическое исследование.*

Результаты: *Симптомы, не объясняющиеся альтернативным диагнозом, выявлены у 93,0% беременных основной группы, у 38,4% женщин группы сравнения (p<0,001). Наиболее распространенные симптомы у беременных основной группы и группы сравнения: когнитивные нарушения (78,0% против 19,2%), искажение запаха и вкуса (47,5% против 0,0%), сухость полости рта (27,5% против 9,1%), быстрая утомляемость при выполнении бытовой работы (27,0% против 9,1%), слабость (26,0% против 8,1%). Психологические расстройства имели 90,0% пациенток основной группы, 59,6% женщин группы сравнения. Беременные, перенесшие НКВИ в I триместре, значимо чаще подвержены риску развития постковидных расстройств, сохраняющихся до срока доношенной беременности. Установлена корреляционная связь между числом симптомов постковидного синдрома и числом баллов по шкале депрессии Гамильтона (r=0,58; 95% ДИ 0,81–0,89, p<0,001).*

Заключение: *Полученные данные позволяют обосновать необходимость проведения реабилитационных мероприятий у беременных после перенесенной НКВИ в зависимости от тяжести и длительности постковидной симптоматики.*

Ключевые слова: *COVID-19, постковидный синдром, беременность.*

Вклад авторов: Мальгина Г.Б. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование рукописи; Дьякова М.М. – сбор и обработка материала, написание и оформление рукописи; Бычкова С.В. – литературный поиск российских и зарубежных исследований в российских и международных базах данных, анализ данных опубликованных исследований; Шихова Е.П. – сбор материала (психологическое исследование пациенток); Климова Л.Е. – сбор материала.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол №12 от 21.09.2021 г.).

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: Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Шихова Е.П., Климова Л.Е. Постковидный синдром у беременных, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 87-94
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.215

©A group of authors, 2023

G.B. MALGINA, M.M. DYAKOVA, S.V. BYCHKOVA, E.P. SHIKHOVA, L.E. KLIMOVA

POST-COVID SYNDROME IN PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF MILD AND MODERATE COVID-19

Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Objective: *This study aimed to investigate the characteristic features of the course of post-COVID syndrome in women with a history of mild and moderate forms of novel coronavirus infection (NCVI) at different gestational ages.*

Materials and methods: *The study group (n=200) was divided into three subgroups: subgroup 1 (n=22) with NCVI in the 1st trimester, subgroup 2 (n=76) with NCVI in the 2nd trimester, and subgroup 3 (n=102) with NCVI in the third trimester. The control group (n=99) included women without a history of acute respiratory viral infections (ARVI) during pregnancy. The mean gestational age at the time of the study was 38.3 weeks (37.0–40.2) in the study group and 38.2 weeks (37.1–40.2) in the control group (p=0.1). The time between the disease and the study was more than 20 weeks in subgroup 1 (mean 31.3 (1.1) weeks), 13–20 weeks in subgroup 2 (17.6 (1.1) weeks), and 4–12 weeks in subgroup 3 (6.9 (1.0) weeks). An online survey and psychological research were conducted.*
Results: Symptoms not explained by an alternative diagnosis were detected in 93.0% of the pregnant women in the study group and in 38.4% of the women in the control group (p<0.001). The most common symptoms in pregnant women of the study and control groups included cognitive impairment (78.0% vs. 19.2%), distortion of smell and taste (47.5% vs. 0.0%), dry mouth (27.5% vs. 9.1%), fatigue when performing household work (27.0% vs. 9.1%), and weakness (26.0% vs. 8.1%). In the study group, 90.0% and 59.6% of the women in the control group had psychological disorders. Pregnant women with NCVI in the first trimester were significantly more likely to be at risk of developing post-COVID disorders that persisted until full-term pregnancy. A correlation was established between the number of symptoms of post-COVID syndrome and the Hamilton Depression Scale score (r=0.58; 95% CI 0.81–0.89, p<0.001).
Conclusion: *The data obtained allowed us to substantiate the need for rehabilitation measures in pregnant women after NCVI, depending on the severity and duration of post-COVID symptoms.*

Keywords: *COVID-19, post-COVID syndrome, pregnancy.*

Authors' contributions: Malgina G.B. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing; Dyakova M.M. – data collection and analysis, manuscript drafting; Bychkova S.V. – literature search of Russian and foreign studies in Russian and international databases, analysis of published studies; Shikhova E.P. – material collection (psychological study of female patients); Klimova L.E. – material collection.
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 Ural Research Institute of Maternity and Child Care (Ref. No. 12 dated 21.09.2021).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Malgina G.B., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Shikhova E.P., Klimova L.E. Post-COVID syndrome in pregnant women with a history of mild and moderate COVID-19. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 87-94 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.215

Клиническое бремя COVID-19 может распространяться далеко за пределы острого инфекционного периода. Долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) оказывают существенное влияние на здоровье и качество жизни пострадавших людей, что представляет собой значимую проблему глобального здравоохранения. Поэтому в последнее время в фокусе внимания находятся вопросы коррекции долгосрочных последствий COVID-19.

В 2020 г. в Международный классификатор болезней (МКБ-10) была внесена новая нозология «Состояние после COVID-19 неуточненное» [1]. В начале 2021 г. в обновленных Клинических рекомендациях по лечению пациентов с COVID-19 появилась глава «Уход за пациентами с COVID-19 после острого заболевания» [2].

В настоящее время происходит активное изучение проблемы постковидного синдрома. Однако, данных о течении постковидного синдрома у беременных в доступной литературе представлено немного [3–5].

Цель исследования: изучить особенности течения постковидного синдрома у женщин, перенесших НКВИ в легкой и среднетяжелой форме в разные сроки беременности.

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование [6].

С целью оценки клинических проявлений постковидного синдрома был составлен онлайн-опросник, разработанный в приложении Google – Google Forms [7]. Анкета состояла из 40 вопросов открытого, закрытого, полузакрытого, оценочного, контрольного вида.

Исследование психоэмоционального состояния беременных проводилось с использованием теста Гамильтона (HRDS, 1960) [8]. Пациенткам предоставлялось достаточно времени для подробного ответа на вопрос, но при этом не позволялось отклоняться от темы вопроса. Интерпретация результатов проводилась по суммированию баллов первых 17 пунктов шкалы по следующей схеме: 0–7 – норма; 8–13 – легкое депрессивное расстройство; 14–18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; 19–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени.

Основная группа (n=200) – беременные, перенесшие НКВИ: средний срок беременности в момент заболевания – 24,4 (9,3) недели, средний срок беременности в момент исследования пациенток – 38,3 [37,0–40,2] недель.

Критерии включения в основную группу: беременные, перенесшие НКВИ легкой и среднетяжелой формы в сроках гестации от 6 и более недель, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, клиническое выздоровление

на момент исследования. Критерии невключения: острая фаза COVID-19.

Для оценки длительности симптомов постковидного синдрома у беременных основная группа была разделена на следующие подгруппы:

1-я подгруппа (n=22) – пациентки, перенесшие НКВИ в сроки 6–12,6 недель (I триместр). Средний срок беременности в момент инфицирования пациенток – 6,8 (4,0) недель, средний срок беременности в момент исследования пациенток – 38,1 [37,1–40,2] недель. Время, прошедшее между заболеванием НКВИ и проведением исследования – более 20 недель (в среднем – 31,3 (1,1) недель).

2-я подгруппа (n=76): пациентки, перенесшие НКВИ в сроки 13,0–27,6 недель (II триместр), средний срок гестации в момент НКВИ – 20,6 (4,3) недели, срок беременности в момент исследования пациенток – 38,2 [37,0–40,1] недель. Время, прошедшее между заболеванием НКВИ и проведением исследования – 13–20 недель (17,6 (1,1) недель).

3-я подгруппа (n=102): пациентки, перенесшие НКВИ в сроки 28 и более недель (III триместр), средний срок беременности в момент инфицирования пациенток – 31,5 (3,3) недель, срок беременности в момент исследования пациенток – 38,4 [37,2–40,0] недель. Время, прошедшее между заболеванием НКВИ и проведением исследования – 4–12 недель (6,9 (1,0) недель.

Группа сравнения представлена 99 пациентками в сроке доношенной беременности без указаний на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в период беременности и в момент исследования. Расчет размера выборки группы сравнения произведен с помощью калькулятора мощности [9]. Срок беременности в момент исследования пациенток группы сравнения 38,2 [37,1–40,2] недель.

Исследование пациенток основной группы и группы сравнения проводилось в сроке доношенной беременности, по срокам беременности в момент исследования значимых отличий не найдено (p=0,1).

Статистический анализ

Статистический анализ данных производили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (2010), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Для сравнения трех независимых подгрупп по категориальным (качественным) признакам использовались четырехпольные таблицы, критерий χ^2. Качественные данные представлены абсолютной частотой встречаемости признака (n) и процентами (%). Проверка гипотезы о нормальном распределении выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Процедура проверки равенства дисперсий выполнена по f-критерию в пакете SPSS Statistics версия 22.0, которая непосредственно включена в процедуру проверки гипотезы о различии средних. При нормальном распределении рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). Относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) был рассчитан для оценки вероятности развития наступления определенного события у лиц основной группы, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к группе сравнения. Оценка зависимости вариации результативного признака от вариации признака-фактора проведена с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($|r|\leqslant 0{,}25$ – слабая корреляция; $0{,}25<|r|<0{,}75$ – умеренная корреляция; $|r|\geqslant 0{,}75$ – сильная корреляция. Статистическая значимость определялась на уровне значимости $p<0{,}05$. При сравнении более двух групп использована поправка Бонферрони, $p<0{,}017$.

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол №12 от 21.09.2020 г.). Основным ограничением этого исследования является возможность систематической ошибки отбора из-за одноцентрового характера исследования.

Результаты и обсуждение

Длительный COVID-19 – это мультисистемное заболевание [10–16]. На сегодняшний день предложено несколько гипотез его патогенеза: персистенция вируса SARS-CoV-2 в тканях [10], иммунная дисрегуляция [11], в том числе за счет молекулярной мимикрии [12], воздействие на микробиоту [13], включая виром [14], микроваскулярная свертываемость крови при эндотелиальной дисфункции [15] и дисфункциональная передача сигналов в нервной системе [16].

Длительное течение COVID-19 связано со всеми возрастами и тяжестью острой фазы заболевания, при этом самый высокий процент диагнозов приходится на возраст от 36 до 50 лет, а большинство длительных случаев COVID-19 приходится на не госпитализированных пациентов с легким острым заболеванием [17].

В нашем исследовании возраст пациенток основной группы в момент проведения исследования составил в среднем 30,8 (5,9) лет: в 1-й подгруппе 31,8 (4,0) лет, во 2-й подгруппе 31,3 (5,9) лет, в 3-й подгруппе 30,2 (6,5) лет. Возраст пациенток группы сравнения – 30,9 (6,8) лет.

Основная группа и группа сравнения в момент исследования сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу ($p>0{,}05$), (табл. 1, 2).

Согласно опросу Управления национальной статистики (ONS) у 2 млн человек в Великобритании отмечен длительный COVID-19, из них 72% сообщили о длительном COVID-19 в течение 12 недель, 42% – 1 года и 19% – 2 лет [18]. В проспективном когортном исследовании 4182 случаев COVID-19 выявлено, что 13,3, 4,5 и 2,5% людей имели симптомы длительного COVID-19 в течение $\geqslant$ 28 дней, $\geqslant$ 8 недель и $\geqslant$ 12 недель соответственно [19].

Заболеваемость длительным COVID-19 оценивается в 10–30% негоспитализированных, 50–70% госпитализированных [20, 21] и 10–12% привитых

Таблица 1. Акушерско-гинекологический анамнез пациенток сравниваемых групп, абс. (%)

Анамнестические данные	Группа сравнения *N*=99	Основная группа *N*=200	*p*
Первородящая	27/99 (27,2%)	73/200 (36,5%)	0,1
Повторнородящая	72/99 (72,8%)	127/200 (63,5%)	0,1
Многорожавшая	11/99 (11,1%)	28/200 (14,0%)	0,5
Невынашивание беременности	23/99 (23,2%)	30/200 (15,0%)	0,08
Бесплодие в анамнезе	7/99 (7,1%)	18/200 (9,0%)	0,6
Рубец на матке	11/99 (11,1%)	33/200 (16,5%)	0,2
Миома матки	5/99 (5,1%)	14/200 (0,0%)	0,5

Примечание. Статистически значимыми считали различия признаков в группах при уровне $p<0,05$.

Таблица 2. Соматический анамнез пациенток сравниваемых групп, абс. (%)

Классы заболеваний (МКБ XI)	Группа сравнения *N*=99	Основная группа *N*=200	*p*
H 52.1 (болезни глаз и его придаточного аппарата)	26/99 (26,3%)	46/200 (23,0%)	0,7
E 66.0 (избыточная масса тела и ожирение)	9/99 (9,1%)	27/200 (13,5%)	0,6
J39 (болезни органов дыхания)	9/99 (9,1%)	13/20 (6,5%)	0,06
I11.9 (гипертоническая болезнь)	9/99 (9,1%)	16/200 (8,0%)	0,07
I83.9 (варикозная болезнь)	14/99 (14,1%)	20/200 (10,0%)	0,06
K92.8 (болезни органов пищеварения)	16/99 (16,2%)	26/200 (13,0%)	0,06
N39 (болезни мочевыделительной системы	15/99 (15,2%)	25/200 (12,5%)	0,07
E02 (патология щитовидной железы)	10/99 (10,1%)	17/200 (8,5%)	0,08
E 10.9 (сахарный диабет 1 типа)	2/99 (2,0%)	4/200 (2,0%)	0,5
B 18.2 (хронический гепатит С)	1/99 (1,0%)	4/200 (2,0%)	0,9
B 20 (болезнь, вызванная ВИЧ)	1/99 (1,0%)	4/200 (2,0%)	0,9

Примечание. Статистически значимыми считали различия признаков в группах при уровне $p<0,05$.

случаев [22, 23]. Мы не нашли информацию в зарубежной литературе о частоте развития постковидного синдрома среди беременных.

Нами проведено анкетирование беременных основной группы и группы сравнения в сроке доношенной беременности с целью выявления симптомов, не объясняющихся альтернативным диагнозом. Наличие хотя бы одного симптома считалось проявлением постковидного синдрома.

У 186/200 (93,0%) беременных основной группы отмечены клинические проявления постковидного синдрома, из них большинство – 148/186 (79,6%) женщин – имели от 1 до 5 симптомов, каждая пятая – 38/186 (20,4%) беременных – от 6 до 10 симптомов; только у 14/200 (7,0%) пациенток не было ни одного постковидного симптома. У беременных группы сравнения подобные проявления встречались в 2,4 раза реже (38/99 (38,4%, $p<0,001$)).

Наши результаты совпадают с данными Белокриницкой Т.Е. и соавт. (2023). Согласно их мнению, частота распространенности посковидного синдрома у беременных составила 93,7%, и значимо не отличалась от небеременных пациенток – 97,2% [5].

В настоящее время нет четких характерных симптомов длительного COVID-19. При анализе литературы нами определены наиболее часто встречающиеся симптомы постковидного синдрома в общей популяции: общие, дыхательные, нейропсихологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные.

К общим симптомам относятся утомляемость (23–53%), артралгия (10–26%), изменение массы тела (10,6–20,0%), миалгия (6–27%), потоотделение (6–10%) [24, 25]. К проявлениям нарушения функции респираторной системы относят одышку (14–35%), кашель (5–40%), боль в груди (5–29%), легочный фиброз (0,6–1,0%) [26, 27]. Неврологические расстройства такие, как когнитивные нарушения (9–50%), аносмия (6–36%), головная боль (5–33%), головокружение (4–29%), агевзия (4–7%), инсульт (0,1%) следующие по частоте встречаемости [28,

29]. Сердечно-сосудистыми нарушениями являются чувство давления в груди (48%), учащенное сердцебиение в покое (5–44%), нарушение ритма сердца (11,2%), и острый коронарный синдром (4,0%), впервые выявленная гипертония (1%) [28, 29]. Замыкают список постковидных проблем желудочно-кишечные проявления: потеря аппетита (6–14%), боль в животе (4–10%), нарушение стула (3–21%), тошнота и рвота (0,3–2%) [28, 29].

В нашем исследовании наиболее распространенные проявления постковидного синдрома у беременных основной группы: когнитивные нарушения (156/200 (78,0%)) – нарушение сна, памяти, концентрации внимания; искажение запаха и вкуса (95/200 (47,5%)), сухость полости рта (55/200 (27,5%)), быстрая утомляемость при выполнении бытовой работы (54/200 (27,0%)) и слабость (52/200 (26,0%)). У пациенток группы сравнения подобные симптомы встречались значимо реже: когнитивные нарушения (19/90 (19,2%)), сухость полости рта (9/99 (9,1%)), быстрая утомляемость при выполнении бытовой работы (9/99 (9,1%)) и слабость (8/99 (8,1%)) (табл. 3). В исследовании отечественных авторов усталость и быстрая утомляемость, ухудшение памяти были распространенными симптомами, 71,2%, 71,8 % и 54,1% соответственно [5].

Таблица 3. Клинические проявления постковидного синдрома, абс. (%)

Клинические проявления	Группа сравнения *N*=99	1-я подгруппа *n*=22	2-я подгруппа *n*=76	3-я подгруппа *n*=102	*p*	
Общие симптомы						
Нарушение зрения	3/99 (3,0%)	5/22 (22,7%)	10/76 (10,5%)	5/102 (4,9%)	p_1=**0,001** p_2=**0,01** p_3=0,5	p_{1-2}=0,3 p_{1-3}=**0,005** p_{2-3}=0,05
Сухость полости рта	9/99 (9,1%)	8/22 (36,4%)	19/76 (23,7%)	28/102 (27,5%)	p_1=**0,002** p_2=**0,009** p_3=**0,002**	p_{1-2}=0,3 p_{1-3}=0,4 p_{2-3}=0,7
Слабость	8/99 (8,1%)	8/22 (36,4%)	16/76 (21,1%)	28/102 (27,5%)	p_1=**0,001** p_2=**0,013** p_3=**0,001**	p_{1-2}=0,1 p_{1-3}=0,4 p_{2-3}=0,3
Ломкость ногтей	3/99 (3,0%)	6/22 (27,3%)	10/76 (9,2%)	7/102 (6,9%)	p_1=**0,001** p_2=**0,013** p_3=0,2	p_{1-2}=0,1 p_{1-3}=**0,005** p_{2-3}=0,2
Изменения состояния волос	6/99 (6,1%)	8/22 (36,4%)	13/76 (15,8%)	10/102 (9,8%)	p_1=**0,001** p_2=**0,02** p_3=0,3	p_{1-2}=0,05 p_{1-3}=**0,001** p_{2-3}=0,2
Отеки нижних конечностей	6/99 (6,1%)	5/22 (22,7%)	15/76 (19,7%)	15/102 (14,7%)	p_1=**0,014** p_2=**0,006** p_3=0,04	p_{1-2}=0,8 p_{1-3}=0,4 p_{2-3}=0,4
Нейропсихические симптомы						
Искажение запаха/вкуса	0/99 (0,0%)	17/22 (77,3%)	39/76 (51,3%)	39/102 (38,2%)	p_1=**0,001** p_2=**0,001** p_3=**0,001**	p_{1-2}=0,03 p_{1-3}=**0,001** p_{2-3}=0,08
Когнитивные нарушения	19/99 (19,2%)	20/22 (90,9%)	58/76 (76,3%)	78/102 (76,5%)	p_1=**0,001** p_2=**0,001** p_3=**0,001**	p_{1-2}=0,1 p_{1-3}=0,1 p_{2-3}=0,9
Головная боль	2/99 (2,0%)	5/22 (22,7%)	9/76 (7,9%)	13/102 (12,7%)	p_1=**0,001** p_2=**0,008** p_3=**0,003**	p_{1-2}=0,2 p_{1-3}=0,2 p_{2-3}=0,9
Головокружение	1/99 (1,0%)	5/22 (22,7%)	4/76 (5,3%)	4/102 (3,9%)	p_1=**0,001** p_2=0,09 p_3=0,2	p_{1-2}=0,01 p_{1-3}=**0,002** p_{2-3}=0,7
Быстрая утомляемость при выполнении бытовой работы	9/99 (9,1%)	8/22 (36,4%)	20/76 (21,1%)	26/102 (25,5%)	p_1=**0,001** p_2=**0,002** p_3=**0,002**	p_{1-2}=0,4 p_{1-3}=0,3 p_{2-3}=0,9
Симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой системы						
Кашель	2/99 (2,2%)	5/22 (22,7%)	15/76 (19,7%)	29/102 (28,4%)	p_1=**0,001** p_2=**0,001** p_3=**0,001**	p_{1-2}=0,8 p_{1-3}=0,6 p_{2-3}=0,2
Одышка при ходьбе на ровной местности	3/99 (3,0%)	5/22 (22,7%)	12/76 (15,7%)	10/102 (9,8%)	p_1=**0,001** p_2=**0,003** p_3=0,05	p_{1-2}= 0,5 p_{1-3}=0,09 p_{2-3}=0,2
Сердцебиение в покое	3/99 (3,0%)	5/22 (22,7%)	12/76 (15,8%)	8/102 (7,8%)	p_1=**0,001** p_2=**0,003** p_3=0,1	p_{1-2}=0,6 p_{1-3}=0,7 p_{2-3}=0,2

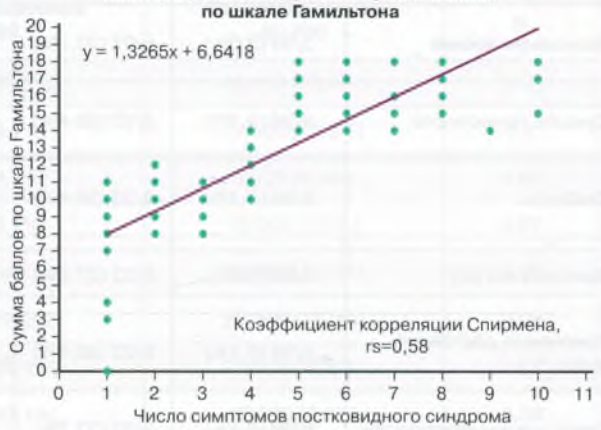
Примечание: С учетом поправки Бонферрони статистически значимыми считали различия признаков в группах при уровне $p<0,017$. p_1 – сравнение 1-й подгруппы и группы сравнения, p_2 – сравнение 2-й подгруппы и группы сравнения, p_3 – сравнение 3-й подгруппы и группы сравнения; p_{1-2} – сравнение 1-й и 2-й подгрупп, p_{1-3} – сравнение 1-й и 3-й подгрупп, p_{2-3} – сравнение 2-й и 3-й подгрупп основной группы.

Рис. 1. Рейтинг риска наличия постковидных симптомов у беременных после НКВИ легкой и среднетяжелой формы



На основании полученных нами данных составлен рейтинг риска наличия постковидных симптомов у беременных после НКВИ легкой и среднетяжелой формы (рис. 1). Первое ранговое место занял длительно сохраняющийся кашель после острого COVID-19 (ОР=15,7; 95% ДИ 3,7– 66,2, p=0,001), на втором месте – развитие когнитивных нарушений (ОР=14,9; 95% ДИ 8,2–27,2, p=0,001), на третьем месте – головная боль (ОР=7,6; 95% ДИ 1,8–32,5, p=0,002), не объясняющиеся альтернативным диагнозом. Остальные симптомы: одышка при ходьбе на ровной местности (ОР=4,9; 95% ДИ 1,5–16,9, p=0,005), сердцебиения в покое (ОР=4,6; 95% ДИ 1,3–15,5, p=0,008), изменения состояния ногтей (ОР=4,2; 95% ДИ 1,2–14,2, p=0,014) и волос (ОР=2,8; 95% ДИ 1,1–7,1, p=0,02), быстрая утомляемость при выполнении бытовой работы (ОР=3,7; 95% ДИ 1,7–7,9, p=0,001), искажения запаха и вкуса (ОР=1,9; 95% 1,7–2,2, p=0,001). При психологическом исследовании отмечено повышение риска депрессивного расстройства средней (ОР=2,4; 95% ДИ 1,3–4,5, p=0,005) и легкой степени (ОР= 1,9; 95% ДИ 1,2–3,1, p=0,001).

Рис. 2. Корреляционный анализ числа симптомов постковидного синдрома и суммы баллов по шкале Гамильтона



При детальном анализе результатов по подгруппам основной группы установлено, что у беременных, перенесших НКВИ в I триместре (1-я подгруппа), значимо чаще выявлены клинические проявления постковидного синдрома, по сравнению с пациентками, перенесшими НКВИ во II и III триместрах. Обращает внимание, что постковидная симтоматика у них по данным анкетирования сохранялась до срока доношенной беременности. Пациентки, перенесшие НКВИ в I триместре (1-я подгруппа), значимо чаще предъявляли жалобы на нарушение зрения (5/22 (22,7%) против 10/76 (10,5%) (2-я подгруппа) и 5/102 (4,9%) (3-я подгруппа), p=0,005), ломкость ногтей (6/22 (27,3%), против 10/76 (9,2%) и 7/102 (6,9%), p=0,005), изменение состояния волос (8/22 (36,4%) против 13/76 (15,8%) и 10/102 (9,8%), p=0,001), искажение запаха и вкуса (17/22 (77,3%) против 39/76 (51,3%) и 39/102 (38,2%), p=0,001), головокружение (5/22 (22,7%) против 4/76 (5,3%) и 4/102 (3,9%), p=0,002) (табл. 3).

Еще до пандемии COVID-19 было доказано, что 22% женщин испытывают высокий уровень тревожности во время беременности [30]. НКВИ стала причиной увеличения доли беременных с психоэмоциональными нарушениями, проявляющиеся депрессивным расстройством и тревожностью (26,0–34,2%) [31]. В исследовании, проведенном Wang C. et al. (2020) [32], сообщалось, что уровень тревожности женщин во время пандемии COVID-19 был в 3,01 раза выше, чем у мужчин. По данным Geren A. et al. (2021), 30,7% беременных имели депрессию: 12,4% –легкую, 12,4% – средней степени, 5,9% – тяжелой степени [33].

В исследовании, проведенном нами, психологические расстройства в основной группе встречались у 180/200 (90,0%) беременных (легкая депрессия – у 120/200 (60,0%), депрессия средней степени тяжести – у 60/200 (30,0%) пациенток); нормальное психологическое состояние было у 20/200 (10,0%) пациенток. В группе сравнения легкая депрессия выявлена у 44/99 (44,4%) человек, среднетяжелая – у 15/99 (15,2%) женщин (p<0,001), 40/99 (40,4%) беременных отмечали нормальное психологическое здоровье (p<0,001).

Мы не выявили тяжелую депрессию, но установили положительную корреляцию (|r|>0,75) между числом симптомов постковидного синдрома и степенью депрессии у беременных после перенесенной НКВИ легкой и среднетяжелой формы (коэф-

фициент корреляции Спирмена r_s=0,58; 95% ДИ 0,81–0,89, p<0,001) (рис. 2). Подобной информации мы не встретили в литературе.

Заключение

Результаты исследования доказывают развитие постковидного синдрома у беременных после перенесенной НКВИ легкой и среднетяжелой формы. Доля беременных женщин, имеющих клинические проявления постковидного синдрома, составляет 93,0%, из них большинство женщин имеют от 1 до 5 симптомов (79,6%), каждая пятая беременная (20,4%) – от 6 до 10 симптомов; психологические расстройства имеют 90,0% пациенток. Беременные, перенесшие заболевание в I триместре, значимо чаще подвержены риску развития постковидных расстройств, которые сохранялись до срока доношенной беременности. Установлена корреляционная связь между числом симптомов постковидного синдрома и числом баллов по шкале Гамильтона у беременных после перенесенной НКВИ легкой и среднетяжелой формы.

Полученные данные позволяют обосновать необходимость проведения реабилитационных мероприятий у беременных женщин после перенесенной НКВИ в зависимости от тяжести и длительности постковидной симптоматики.

Литература/References

1. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. https://icd.who.int/ru
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4 от 05.07.2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological guidelines. Version 4, 05.07.2021 – 2021 (in Russian)].
3. *Alfayumi-Zeadna S., Bina R., Levy D., Merzbach R., Zeadna A.* Elevated perinatal depression during the COVID-19 pandemic: a national study among jewish and arab women in Israel. J. Clin. Med. 2022; 11(2): 349. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.208.
4. *Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И., Дорошенко Д.А.* Постковидный синдром в акушерстве и репродуктивной медицине. Проблемы репродукции. 2021; 27(6): 30-40. [Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I., Doroshenko D.A. Post-COVID-19 syndrome in Obstetrics and Reproductive Medicine. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(6): 30-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20212706130.
5. *Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Агаркова М.А., Жамьянова Ч.Д.* Постковидный синдром у беременных. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 60-8. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A., Kargina K.A., Shametova E.A., Agarkova M.A., Zhamiyanova Ch.Ts. Postcovid syndrome in pregnant women. Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 60-8 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.54.
6. *von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P.* STROBE Initiative. The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J. Clin. Epidemiol. 2008; 61(4): 344-9. https://dx.doi.org/0.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
7. Создавайте собственный онлайн-опрос бесплатно. Главная страница приложения Формы (Google Forms). http://www. google.ru/intl/ru/ forms/about/ (18.03.2015). [Create your own online survey for free. Home page of the Forms application (Google Forms). http://www.google.ru/intl/en/ forms/about/ (18.03.2015) (in Russian)].
8. *Hamilton M.A.* Rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1960; 23(1): 56-62. https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56.
9. Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial. https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority
10. *Proal A.D., VanElzakker M.B.* Long COVID or Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. Front. Microbiol. 2021; 12: 698169. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169.
11. *Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R.* Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic t cell alterations and response to antihistamines. J. Investig. Med. 2022; 70(1): 61-7. https://dx.doi.org/10.1136/jim-2021-002051.
12. *Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K.* et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat. Immunol. 2022; 23(2): 210-16. https://dx.doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x.
13. *Zubchenko S., Kril I., Nadizhko O., Matsyura O., Chopyak V.* Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. Rheumatol Int. 2022; 42(9): 1523-30. https://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9.
14. *Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y.* et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut. 2021; 70(4): 698-706. https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020.
15. *Wang Z., Yang Y., Liang X., Gao B., Liu M., Li W.* et al. COVID-19 Associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management. Front. Neurol. 2020; 11: 571996. https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.571996.
16. *Kumari P., Rothan H.A., Natekar J.P., Stone S., Pathak H., Strate P.G.* et al. Neuroinvasion and encephalitis following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18- hACE2 Mice. Viruses. 2021; 13(1): 132. https://dx.doi.org/10.3390/v13010132.
17. *Azzolini E., Levi R., Sarti R., Pozzi C., Mollura M., Mantovani A., Rescigno M.* Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. JAMA. 2022; 328(7): 676-8. https://doi.org/10.1001/jama.2022.11691.
18. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 7 October 2021.
19. *Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C.* et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat. Med. 2021;27(4): 626-31. https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y.
20. *Bull-Otterson L., Baca S., Saydah S., Boehmer T.K., Adjei S., Gray S., Harris A.M.* Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. MMWR. 2022; 71(21): 713-7. https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1.
21. *Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Gill H., Teopiz K.M., Rodrigues N.B.* et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav. Immun. 2022; 101: 93-135. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020.
22. *Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y.* Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat. Med. 2022; 28(7): 1461-7. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0.
23. *Ayoubkhani D., Bosworth M.L., King S., Pouwels K.B., Glickman M., Nafilyan V.* et al. Risk of long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 After 2 Doses of a coronavirus disease 2019 vaccine: community-based, matched cohort study. Open Forum. Infect. Dis. 2022;9(9): ofac464. https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac464.

24. *Su Y., Yuan D., Chen D.G., Wang K., Choi J., Li S.* et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell. 2022; 185(5): 881-895.e20. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014.
25. *Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A.* et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. Sci. Rep. 2022; 12(1): 9950. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5.
26. *Zhang X., Wang F., Shen Y., Hang X., Cen Y., Wang B.* et al. Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 Infection i Year After discharge from hospitals in wuhan, China. JAMA Netw. Open. 2021; 4(9): e2127403. https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27403.
27. Writing Committee for the COMEBAC Study Group; *Morin L., Savale L., Pham T., Colle R., Figueiredo S., Harrois A.* et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. JAMA. 2021; 325(15): 1525-34. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3331.
28. *Yang T., Yan M.Z., Li X., Lau E.H.Y.* Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2022; 50(5): 1067-109. https://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01862-3.
29. *Wang S.Y., Adejumo P., See C., Onuma O.K., Miller E.J., Spatz E.S.* Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. Am. Heart. J. Plus. 2022; 18: 100176. https://dx.doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100176.
30. *Palladino C.L., Singh V., Campbell J., Flynn H., Gold K.J.* Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the national violent death reporting system. Obstet. Gynecol. 2011; 118(5): 1056-63. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823294da.
31. *Wu Y., Zhang C., Liu H., Duan C., Li C., Fan J.* et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. Am. J. Obste.t Gynecol. 2020; 223(2): 240.e1-240.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.009.
32. *Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S.* et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2020; 17: 1729. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17051729.
33. *Geren A., Birge Ö., Bakır M.S., Sakıncı M., Sanhal C.Y.* Does time change the anxiety and depression scores for pregnant women on Covid-19 pandemic? J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021; 47(10): 3516-23. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14935.

Поступила 07.09.2023
Принята в печать 18.10.2023
Received 07.09.2023
Accepted 18.10.2023

Сведения об авторах:
Мальгина Галина Борисовна, профессор, д.м.н., директор, НИИ ОММ Минздрава России, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Дьякова Мария Михайловна, м.н.с., НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)37-189-11, +7(950)550-06-52, mariadakova40@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7911-6783, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Бычкова Светлана Владимировна, к.м.н., в.н.с., НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)37-189-11, simomm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8892-7585, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Шихова Елена Павловна, к.соц.н., с.н.с., НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)37-189-11,ordinatura@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-7256-9111, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Климова Людмила Евгеньевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности №1, НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)37-189-11, luydmila-klim@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-3647-0411, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Авторы, ответственные за переписку: Мария Михайловна Дьякова, mariadakova40@gmail.com; Светлана Владимировна Бычкова, simomm@mail.ru

Authors' information:
Galina B. Malgina, Professor, Dr. Med. Sci., Director of the Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Maria M. Dyakova, Junior Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)37-189-11, +7(950)550-06-52, mariadakova40@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7911-6783, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Svetlana V. Bychkova, PhD, Leading Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)37-189-11, simomm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8892-7585, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Elena P. Shikhova, PhD, Leading Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, ordinatura@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-7256-9111, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Luydmila E. Klimova, PhD, Head of Pregnancy Pathology Department No. 1, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, luydmila-klim@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-3647-0411, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Corresponding authors: Maria M. Dyakova, mariadakova40@gmail.com; Svetlana V. Bychkova, simomm@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

К.А. ГЛАДКОВА[1], З.С. ХОДЖАЕВА[1], В.А. САКАЛО[1], Е.Р. ФРОЛОВА[1], М.Н. ШАКАЯ[1,2], А.Р. КИРТБАЯ[1,2]

РОЛЬ ФАКТОРОВ ВАСКУЛО- И АНГИОГЕНЕЗА В ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ, НЕОНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность: *Синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП) и фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) – наиболее частые осложнения монохориального многоплодия (10–35%), характеризующиеся высокой перинатальной смертностью, а также широким спектром неонатальных осложнений.*
Основным этиологическим фактором развития ФФТС и ССЗРП считается плацентарная дисфункция, связанная в первую очередь с особенностями васкуло- и ангиогенеза при становлении монохориальной беременности.
Цель: *Изучение роли сосудисто-эндотелиальных факторов роста в перинатальных исходах, неонатальной заболеваемости и смертности при осложненной монохориальной беременности двойней.*
Материалы и методы: *Проведены проспективное исследование и сравнительный анализ связи факторов васкуло- и ангиогенеза с перинатальными исходами, неонатальной заболеваемостью и смертностью при монохориальной многоплодной беременности, осложненной ССЗРП и ФФТС. В исследование включены 84 беременные монохориальной диамниотической двойней и 152 новорожденных. Проведены анализ течения беременности и родов, перинатальных исходов и неонатальной заболеваемости; изучение факторов васкуло- и ангиогенеза во II триместре беременности в зависимости от развития специфических осложнений*
Результаты: *Антенатальные потери имели место в группе пациентов с ФФТС в 6,45% (n=2) случаев, p=0,249. Ранняя неонатальная смертность отмечалась в 14,3% (n=4) в группе ФФТС и в 5% (n=1) случаев в группе ССЗРП, p=0,272. Сроки родоразрешения значимо различались в группах осложненной беременности (32,2–32,4 недели) по сравнению с группой контроля (36,2 недели), p<0,001.*
Исследование факторов васкуло- и ангиогенеза во II триместре беременности показало повышение в крови матери VEGF-C до 0,66 нг/мл и HIF-1a до 0,69 нг/мл, снижение VEGF-R1 до 0,73 нг/мл при неонатальной смертности. При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF-1a – 0,69 нг/мл. Изменение концентрации VEGF-R1 (0,787 нг/мл) и ANGPT2 (8255,91 пг/мл) в крови матери ассоциировано с риском рождения плода с задержкой роста. Анализ течения раннего неонатального периода показал высокую заболеваемость органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта у новорожденных из группы ФФТС и ССЗРП; это связано с недоношенностью и внутриутробными дефицитами.
Заключение: *Выявлена связь изменений факторов васкуло- и ангиогенеза в крови беременной с высоким уровнем неонатальной заболеваемости и смертности при осложненной монохориальной двойне: повышается концентрация VEGF-C, HIF-1a; снижается VEGF-R1. Полученные данные позволяют прогнозировать антенатальные и неонатальные риски, улучшить перинатальные исходы и минимизировать риск тяжелых неонатальных осложнений.*

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

Вклад авторов: Гладкова К.А., Сакало В.А. – концепция, дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Ходжаева З.С. – концепция и дизайн исследования, написание, структурирование и финализирование текста; Фролова Е.Р., Шакая М.Н., Киртбая А.Р. – сбор материала, анализ и статистическая обработка данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600434-3 «Молекулярно-биологические детерминанты формирования осложнений многоплодной беременности: патогенетические подходы к профилактике и лечению».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Гладкова К.А., Ходжаева З.С., Сакало В.А., Фролова Е.Р., Шакая М.Н., Киртбая А.Р. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза

в перинатальных исходах, неонатальной заболеваемости и смертности при осложненной монохориальной многоплодной беременности.
Акушерство и гинекология. 2023; 12: 95-103
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.243

©A group of authors, 2023

K.A. GLADKOVA[1], Z.S. KHODZHAEVA[1], V.A. SAKALO[1], E.R. FROLOVA[1], M.N. SHAKAYA[1,2], A.R. KIRTBAYA[1,2]

THE ROLE OF VASCULOGENIC AND ANGIOGENIC FACTORS IN PERINATAL OUTCOMES, NEONATAL MORBIDITY, AND MORTALITY IN COMPLICATED MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCIES

[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 the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Relevance: *Selective fetal growth restriction (sFGR) and twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) are the most common complications of monochorionic multiple pregnancies (10–35%) and are characterized by high perinatal mortality and a wide range of neonatal complications. The main etiological factor in the development of TTTS and sFGR is placental dysfunction, which is primarily associated with vasculogenic and angiogenic factors during monochorionic pregnancy.*
Objective: *This study aimed to investigate the role of vascular endothelial growth factors in perinatal outcomes, neonatal morbidity, and mortality in complicated monochorionic twin pregnancies.*
Materials and methods: *This was a prospective study with comparative analysis of the relationship between vasculogenic and angiogenic factors and perinatal outcomes, neonatal morbidity, and mortality in monochorionic multiple pregnancies complicated by sFGR and TTTS. The study included 84 pregnant women with monochorionic diamniotic twins and 152 newborns. An analysis of the course of pregnancy and childbirth, perinatal outcomes, and neonatal morbidity was also performed. The study also analyzed vasculogenic and angiogenic factors in the second trimester of pregnancy depending on the development of specific complications.*
Results: *Antenatal losses occurred in 6.45% (n=2) of patients in the TTTS group (p=0.249). Early neonatal mortality was observed in 14.3% (n=4) of the TTTS group and in 5% (n=1) of the sFGR group (p=0.272). The gestational age at delivery was significantly different in the complicated pregnancy groups (32.2–32.4 weeks) compared to the control group (36.2 weeks); (p<0.001). A study of vasculogenic and angiogenic factors in the second trimester of pregnancy showed an increase in maternal blood VEGF-C to 0.66 ng/ml and HIF-1a to 0.69 ng/ml, a decrease in VEGF-R1 to 0.73 ng/ml with neonatal mortality. In case of stillbirth, a high concentration of HIF-1a was observed (0.69 ng/ml). Changes in maternal blood concentrations of VEGF-R1 (0.787 ng/ml) and ANGPT2 (8255.91 pg/ml) were associated with the risk of fetal growth restriction. Analysis of the early neonatal period showed high respiratory, cardiovascular, and gastrointestinal morbidity in neonates from the TTTS and sFGR groups associated with prematurity and intrauterine deficits.*
Conclusion: *An association was found between changes in vasculogenic and angiogenic factors in the blood of pregnant women and high neonatal morbidity and mortality in complicated monochorionic twins. Specifically, the concentrations of VEGF-C and HIF-1a increased while VEGF-R1 decreased. The data obtained make it possible to predict antenatal and neonatal risks, improve perinatal outcomes, and minimize the risk of severe neonatal complications.*

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

Authors' contributions: Gladkova K.A., Sakalo V.A. – conception and design of the study, statistical analysis, drafting of the manuscript; Khodzhaeva Z.S. – concept and design of the study, editing, structuring and finalizing of the manuscript; Frolova E.R., Shakaya M.N., Kirtbaya A.R. – collection and analysis of material, statistical analysis.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121040600434-3 "Molecular biological determinants of the formation of complications of multiple pregnancy: pathogenetic approaches to prevention and treatment."
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: Gladkova K.A., Khodzhaeva Z.S., Sakalo V.A., Frolova E.R., Shakaya M.N., Kirtbaya A.R. The role of vasculogenic and angiogenic factors in perinatal outcomes, neonatal morbidity, and mortality in complicated monochorionic multiple pregnancies.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 95-103 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.243

Многоплодная монохориальная беременность относится к беременности высокого риска за счет повышенной частоты развития материнских и плодовых осложнений различной степени тяжести, неблагоприятно влияющих на акушерские и перинатальные исходы [1].

Наиболее частым (до 25% случаев) осложнением монохориального многоплодия является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП) [2], основным этиологическим фактором развития которого является неравномерное разделение плацентарной площадки между близнецами, а также наличие сосудистых анастомозов плаценты. Вторым по частоте встречаемости осложнением (8–15% случаев) является фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), развивающийся в результате несбалансированного шунтирования межблизнецового кровотока через анастомозы плаценты [3].

По данным ряда исследований, объем плацентарной площадки напрямую коррелирует с массоростовыми показателями новорожденных [4–6], а наличие сосудистых анастомозов является одним из субстратов развития специфических осложнений монохориального многоплодия [7–9]. Основные предпосылки нарушений в системе плод-плацента закладываются в ранние сроки беременности в момент инвазии трофобласта и обусловлены особенностями васкуло- и ангиогенеза как в маточно-плацентарном, так и в фето-плацентарном русле.

Неблагоприятный перинатальный исход осложненной монохориальной беременности является основной детерминантой поиска специфических предикторов акушерских неудач. В аспекте разбираемой проблемы научно-практический интерес представляет изучение факторов васкуло- и ангиогенеза при ССЗРП и ФФТС, которые, являясь этиологическими факторами, могут служить своеобразными инструментами мониторинга тяжести состояния плодов и основанием для принятия решения о проведении внутриутробного вмешательства или досрочного родоразрешения.

ССЗРП и ФФТС характеризуются угнетением процессов ангиогенеза, однако в литературе отсутствуют данные об особенностях васкулогенеза при монохориальном типе плацентации.

Согласно данным литературы, антиангиогенный фактор – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) снижает скорость инвазии цитотрофобласта. Увеличение экспрессии sFlt-1 приводит к ассоциированному уменьшению синтеза плацентарного фактора роста (PlGF) и изменению синтеза сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), что является одним из наиболее ярких признаков нарушения баланса продукции эндотелиальных факторов роста [7]. Стоит отметить, что основными функциями VEGF является стабилизация эндотелиальных клеток сосудов, что особенно необходимо для поддержания функции эндотелия почек, печени и головного мозга. VEGF взаимодействует с двумя основными рецепторами: Flk-1 и Flt-1. Вариантом мембранно-связанного рецептора к VEGF (его часто обозначают VEGF-R1) является sFlt-1, который вызывает антиангиогенный эффект. Данный фактор секретируется в основном синцитиотрофобластом, связывает VEGF и PlGF и препятствует их взаимодействию с соответствующими рецепторами [8].

Ангиогенные и антиангиогенные факторы секретируются в материнский кровоток, причем в зависимости от гестационного срока отмечена количественная и качественная изменчивость показателей данных факторов. В исследовании Lyall F. et al. (1997) описано повышение секреции VEGF в организме матери при развитии гипоксии, вследствие чего можно предположить взаимосвязь выраженной гипоксемии с высокими концентрациями VEGF [9].

Другим важным аспектом является диагностическая значимость sVEGFR-1 в пуповинной крови. В исследованиях Kaufmann P. et al. (2004) доказано, что уровень sVEGFR-1 повышается как в начале, так и в конце II триместра беременности у пациенток с нормально протекающей многоплодной монохориальной беременностью [10]. У беременных с диагностированным ССЗРП значения sVEGFR-1 значительно увеличивались только в конце II триместра. Уровни PlGF были значительно ниже в начале и в конце II триместра в обеих группах беременных. Уровень PlGF в пуповинной крови был значительно ниже у плода с меньшей массой тела. Кроме VEGF, важную роль в регуляции плацентации играет трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1), нарушение экспрессии которого может привести даже к потере беременности [11, 12]. TGF-β1 участвует в процессах ангиогенеза, имплантации и дифференциации цитотрофобласта; в том числе одной из его функций является изменение метаболизма L-аргинина, что нарушает генерацию оксида азота, а также опосредованно инициирует структурные изменения сосудистой стенки.

В исследовании Wang X.-H. et al. показана взаимосвязь фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), с преэклампсией и задержкой роста плода. Инвазия и пролиферация трофобласта критически регулируются кислородом, а низкий уровень кислорода направляет дифференцировку стволовых клеток трофобласта к фенотипам, которые зависят от сигнальных путей HIF [13].

Многочисленными исследованиями описано развитие задержки роста плода при дисбалансе в концентрации ангиопоэтина 1 и 2. Gunatillake T. et al. описали индукцию преждевременного созревания капилляров терминальных ворсин посредством увеличения концентрации ангиопоэтина 1 (ANGPT1) и снижения концентрации ангиопоэтина 2 (ANGPT2), приводящих к формированию преэклампсии и задержке роста плода [14].

Сравнительная характеристика показателей про- и антиангиогенных факторов при осложненной многоплодной беременности позволит усовершенствовать алгоритм обследования и ведения беременных с многоплодием с целью улучшения перинатальных исходов и снижения рисков развития тяжелых перинатальных и неонатальных осложнений.

Цель исследования: изучение прогностической роли сосудисто-эндотелиальных факторов роста в

перинатальных исходах, неонатальной заболеваемости и смертности при монохориальной многоплодной беременности, осложненной ФФТС и ССЗРП.

Материалы и методы

Было проведено проспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2020 г. по декабрь 2021 г. Проведены анализ течения беременности 84 женщин с монохориальной диамниотической двойней и их 152 новорожденных, родившихся живыми, изучение факторов васкуло- и ангиогенеза в зависимости от развития специфических осложнений. 1-ю группу составили пациентки с ФФТС (n=33), 2-ю группу – с ССЗРП (n=31), 3-ю группу – с неосложненным течением монохориальной двойни (n=20).

Критерии включения: монохориальная диамниотическая двойня, наличие двух живых плодов.

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

Диагностика ФФТС основывалась на следующих эхографических критериях – выявлении маловодия плода-донора (максимальный вертикальный карман (МВК) менее 2 см) и многоводия плода-реципиента (МВК более 8–10 см). Оценка степени тяжести ФФТС проводилась согласно классификации, предложенной Quintero R. et al. (1999) [15].

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

Содержание указанных ниже маркеров в плазме периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих тест-систем: ANGPT2 (RayBiotech), HIF1α (RayBiotech), VEGF-C (Invitrogen), растворимый рецептор васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) (Invitrogen), TGF-β1 (Invitrogen). Учет результатов производили на планшетном спектрофотометре Infinite F50 (TECAN).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Standard Edition 23.0. Результаты были представлены как среднее значение и стандартное отклонение M (SD) для данных с нормальным распределением. Для описания количественных данных, отличных от нормального распределения, оценивались медианы (Me) и значения интерквартильного интервала (Q1; Q3). Нормальность распределения оценена по критерию Колмогорова–Смирнова.

Для сравнения двух независимых непараметрических выборок применялся критерий Манна–Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат, анализ таблиц сопряженности) и знакового критерия Уилкоксона. Результаты расценивались как достоверные при уровне p<0,05.

Прогностический диагностический потенциал факторов роста в вероятности рождения новорожденных с нормальной массой тела оценивался на основании ROC-анализа (позволяющего оценить диагностическую эффективность прогностической модели) с определением площади под кривой (AUC), а также с определением его специфичности и чувствительности.

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

Результаты

Нами отмечено более позднее родоразрешение при неосложненном течении беременности (3-я группа) – 36,2 недели (35,85; 36,5), в сравнении с 1-й группой – 32,2 (28,4; 34,1) и 2-й группой – 32,4 (31,45; 34,8) недели (p<0,001) (табл. 1).

Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных не показал диагностически значимых различий (табл. 2). Однако для неонатальной смертности характерно повышение в крови матери VEGF-R1, VEGF-C и HIF-1a. При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF-1a.

Среди выживших новорожденных 86/140 (61,4%) были с нормальной массой тела и 54/140 (38,6%) – с задержкой роста ниже 3-й процентили.

При оценке вероятности рождения новорожденных с низкой массой тела от уровня TGF-β1 – 468,92 пг/мл, VEGF-C – 0,69 нг/мл и HIF-1a – 0,19 нг/мл в плазме крови матери во время беременности с помощью ROC-анализа не было получено статистически значимых моделей (p=0,084, p=0,549 и p=0,758 соответственно).

Таблица 1. Срок родоразрешения пациенток в группах

Параметры	1-я группа (ФФТС) (n=33)	2-я группа (ССЗРП) (n=31)	3-я группа (норма) (n=20)	p-value
Срок родоразрешения	32,2 (28,4; 34,1)	32,4 (31,45; 34,8)	36,2 (35,85; 36,5)	$p_{1/2}$=0,211 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$<0,001**
Внутриутробная операция (χ^2=60,554; p<0,001)	32 (97,0%)	6 (19,4%)	–	

При оценке вероятности рождения новорожденных с низкой массой тела от уровня VEGF-R1 в плазме крови матери во время беременности с помощью ROC-анализа были получены следующие результаты (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,602±0,051 с 95% ДИ: 0,502–0,702. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,042).

Пороговое значение VEGF-R в точке cut-off составляло 0,787. У пациентов с VEGF-R более 0,787 нг/мл предполагалась высокая вероятность рождения новорожденных с низкой массой тела. Чувствительность и специфичность метода составили 66,7 и 51,2% соответственно.

При оценке вероятности рождения новорожденных с низкой массой тела от уровня ANGPT2 в плазме крови матери во время беременности с помощью ROC-анализа были получены следующие результаты (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила 0,632±0,049 с 95% ДИ: 0,535–0,728. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,009).

Пороговое значение ANGPT2 в точке cut-off составляло 8255,91. У пациентов с ANGPT2 более 8255,91 нг/мл предполагалась высокая вероятность рождения новорожденных с низкой массой тела. Чувствительность и специфичность метода составили 66,7 и 55,8% соответственно.

Таблица 2. Концентрация факторов васкуло- и ангиогенеза в плазме матери в зависимости от жизнеспособности новорожденных

Факторы васкуло- и ангиогенеза	Живой (n=140)	Умер после рождения (n=12)	Мертвый (n=6)	p-value
VEGF-R1	0,83 (0,49; 1,25)	0,96 (0,62; 1,19)	0,73 (0,59; 0,84)	$p_{1/2}$=0,652 $p_{1/3}$=0,618 $p_{2/3}$=0,385
TGF-β1	422,1 (328,3; 562,8)	388,9 (328,3; 422,1)	326,9 (304,8; 375,2)	$p_{1/2}$=0,160 $p_{1/3}$=0,140 $p_{2/3}$=0,335
VEGF-C	0,69 (0,65; 0,73)	0,72 (0,68; 0,77)	0,66 (0,63; 0,70)	$p_{1/2}$=0,101 $p_{1/3}$=0,404 $p_{2/3}$=0,125
HIF-1a	0,16 (0,02; 1,11)	0,21 (0,10; 2,04)	0,69 (0,05; 1,89)	$p_{1/2}$=0,317 $p_{1/3}$=0,454 $p_{2/3}$=0,964
ANGPT2	8312,6 (6265,4; 9414,0)	7144,2 (6210,3; 9076,5)	8673,4 (6333,9; 10009,7)	$p_{1/2}$=0,522 $p_{1/3}$=0,774 $p_{2/3}$=0,682

Таблица 3. Состояние здоровья новорожденных

Параметры новорожденных	1-я группа (ФФТС)	2-я группа (ССЗРП)	3-я группа (норма)	p-value
1-й новорожденный из двойни				
Масса тела, г	1595 [1130; 1988,5]	1724 [1356; 2100]	2318,5 [2109; 2785]	$p_{1/2}$=0,434 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$=0,001**
Длина, см	40,5 [36; 44]	42 [39; 45]	47 [42,5; 48,5]	$p_{1/2}$=0,222 **$p_{1/3}$=0,001** **$p_{2/3}$=0,005**
Апгар на 1-й минуте, баллы	6 [4; 7,5]	7 [7; 7]	8 [7; 8]	$p_{1/2}$=0,076 **$p_{1/3}$=0,001** **$p_{2/3}$=0,002**
Апгар на 5-й минуте, баллы	7 [6;8]	8 [8; 8]	9 [8; 9]	**$p_{1/2}$=0,012** **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$=0,020**
2-й новорожденный из двойни				
Масса тела, г	1670 [998; 1892]	1840 [1120; 2200]	2450 [1970; 2699,5]	$p_{1/2}$=0,497 **$p_{1/3}$=0,001** **$p_{2/3}$=0,002**
Длина, см	40 [37; 43]	43 [38; 45]	47 [44; 48]	$p_{1/2}$=0,282 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$=0,002**
Апгар на 1-й минуте, баллы	6 [5; 8]	7 [6; 7]	8 [7; 8]	$p_{1/2}$=0,399 **$p_{1/3}$=0,002** **$p_{2/3}$=0,001**
Апгар на 5-й минуте, баллы	8 [6; 8]	8 [7; 8]	8 [8; 9]	$p_{1/2}$=0,106 **$p_{1/3}$=0,002** **$p_{2/3}$=0,040**

В таблице 3 представлено состояние здоровья новорожденных в группах наблюдения. При изучении массо-ростовых показателей были выявлены статистически значимые различия, что обусловлено более ранними сроками родоразрешения пациенток 1-й и 2-й групп. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была также значительно ниже у новорожденных из этих групп, что связано с более высокой степенью недоношенности и высокой заболеваемостью.

Количество рожденных мальчиков и девочек статистически в группах не различалось (табл. 4).

Заболеваемость новорожденных при монохориальном многоплодии представлена в таблице 5. Здоровые дети наблюдались достоверно чаще в группе сравнения, что обусловлено сроком их родоразрешения. Обращает внимание высокая частота заболеваний бронхолегочной системы в группе ФФТС и ССЗРП, что главным образом связано со степенью недоношенности. Респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, бронхолегочная дисплазия достоверно чаще встречались в 1-й и 2-й группах, транзиторное тахипноэ новорожденных – в 3-й группе.

При оценке перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) были отмечены внутрижелудочковое кровоизлияние I–II степени первого плода (плод-реципиент в группе ФФТС, плод с нормальной массой в группе ССЗРП) во всех группах (в 1-й группе – 53,3%, во 2-й группе – 44,8%, в 3-й группе – 30%, p=0,0105), а также проявления церебральной ишемии, которая значимо чаще была диагностирована в 1-й и 2-й группах (16,67 и 3,57%, p<0,0001). Поражения ЦНС второго плода (плод-донор в группе ФФТС, плод с меньшей массой тела в группе ССЗРП) достоверно чаще регистрировались в 1-й и 2-й группах (в 1-й группе – 70,8%, во 2-й – 56%, в 3-й – 25%, p=0,009). Такие тяжелые поражения ЦНС, как внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция наблюдались у новорожденных только из группы ФФТС.

Анализ сердечно-сосудистой системы новорожденных показал, что врожденные пороки сердца первого плода (плод-реципиент в группе ФФТС, плод с нормальной массой в группе ССЗРП) были диагностированы значимо чаще в сравнении с неосложненной монохориальной двойней – 46,7, 63,3, 15% соответственно, p=0,003. Сравнение аномалий сердечно-сосудистой системы второго плода (плод-донор в группе ФФТС, плод с меньшей массой тела в группе ССЗРП) не показало статистически значимых различий. Данные изменения, вероятно, обусловлены неравномерным сбросом крови от одного плода к другому в группе осложненных монохориальных двоен.

Рис. 1. ROC-кривая связи вероятности рождения новорожденных с низкой массой тела и уровня VEGF-R1 в плазме крови беременной

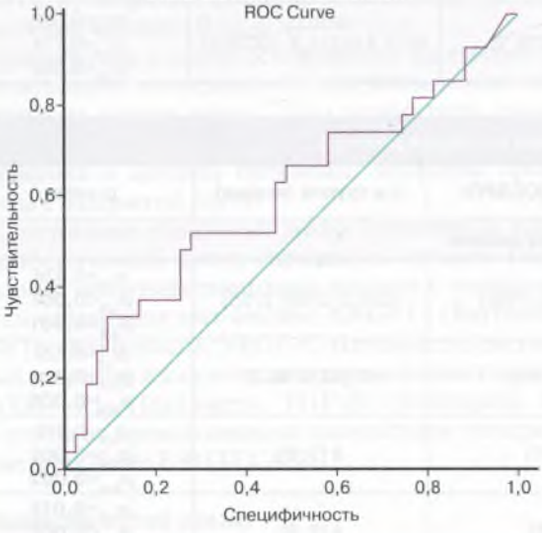


Рис. 2. ROC-кривая связи вероятности рождения новорожденных с низкой массой тела и уровня ANGPT2 в плазме крови беременной

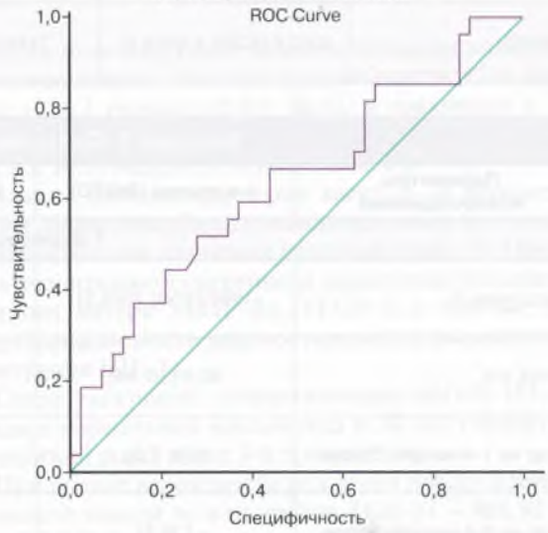


Таблица 4. Гендерная оценка новорожденных

Гендерная принадлежность	1-я группа (ФФТС, n=57)	2-я группа (ССЗРП, n=55)	3-я группа (норма, n=40)
1-й новорожденный из двойни			
Мальчик	16 (50%)	22 (73,3%)	9 (45,0%)
Девочка	16 (50%)	8 (26,7%)	11 (55,0%)
2-й новорожденный из двойни			
Мальчик	11 (44,0%)	17 (65,4%)	9 (45,0%)
Девочка	14 (56,0%)	8 (34,6%)	11 (55,0%)

Таблица 5. Заболеваемость новорожденных

Заболевания новорожденных	1-я группа (ФФТС)	2-я группа (ССЗРП)	3-я группа (норма)	*p*-value
1-й новорожденный из двойни				
Анемия	13 (43,3%)	12 (40%)	6 (30%)	
Врожденный порок сердца (χ^2=11,380; ***p*=0,003**)	14 (46,7%)	19 (63,3%)	3 (15,0%)	
Неврологические нарушения	16 (53,3%)	13 (44,8%)	6 (30,0%)	
Дыхательные нарушения (χ^2=28,172; ***p*<0,001**)	25 (83,3%)	27 (90,0%)	5 (25,0%)	
Ретинопатия	2 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (5,0%)	
Патология ЖКТ (χ^2=8,278; ***p*=0,016**)	16 (53,3%)	9 (30,0%)	3 (15,0%)	
Нарушения мочеполовой системы	1 (3,3%)	3 (10,0%)	–	
Сутки в ОРИТН	11,5 [6; 19]	6 [3; 14,5]	0 [0; 2]	$p_{1/2}$=0,267 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$<0,001**
Сутки выписки	32 [19,5; 49]	29 [16; 45,5]	5 [5; 18,5]	$p_{1/2}$=0,583 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$=0,004**
2-й новорожденный из двойни				
Анемия	11 (45,8%)	11 (44,0%)	3 (15,0%)	
Врожденный порок сердца	8 (33,3%)	15 (60,0%)	6 (30,0%)	
Неврологические нарушения (χ^2=9,414; ***p*=0,009**)	17 (70,8%)	14 (56,0%)	5 (25,0%)	
Дыхательные нарушения (χ^2=19,507; ***p*<0,001**)	17 (70,8%)	23 (92%)	6 (30%)	
Ретинопатия	–	1 (4,2%)	1 (5,0%)	
Патология ЖКТ (χ^2=6,045; ***p*=0,049**)	12 (50%)	8 (32%)	3 (15%)	
Нарушения мочеполовой системы	1 (4,3%)	3 (12%)	1 (5%)	
Сутки в ОРИТН	8 [5,5; 13,5]	7,5 [3; 19,5]	0 [0; 4]	$p_{1/2}$=0,959 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$=0,001**
Сутки выписки	31 [16; 39]	33,5 [18,5; 49]	5 [5; 17,5]	$p_{1/2}$=0,502 **$p_{1/3}$<0,001** **$p_{2/3}$<0,001**

При изучении патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденных было выявлено, что внутриутробный перитонит и некротизирующий энтероколит обоих новорожденных значимо чаще были диагностированы в 1-й и 2-й группах. Клинические проявления кишечной непроходимости в группе сравнения не выявлены, а в 1-й и 2-й группах составили 2,15 и 1,5% соответственно, что было статистически не значимо, p=0,0553. Высокая частота заболеваний ЖКТ, вероятно, обусловлена особенностями внутриутробного кровоснабжения и высокой степенью недоношенности новорожденных из 1-й и 2-й групп.

Анализ раннего неонатального периода показал достоверно значимое различие в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) из 1-й и 2-й групп, p<0,0001. Время нахождения детей в неонатальных отделениях было достоверно выше в группах осложненной двойни, что обусловлено степенью недоношенности и высокой заболеваемостью.

Обсуждение

Поиску молекулярных детерминант развития осложнений монохориальной многоплодной беременности с целью своевременной профилактики и улучшения перинатальных исходов посвящены исследования последних лет. Исследователями была определена разнонаправленность особенностей секреции факторов ангио- и васкулогенеза при осложненной монохориальной многоплодной беременности [16, 17]. Нами было показано, что повышение в крови матери уровней VEGF-R1, VEGF-C и HIF-1a повышает риск ранней неонатальной смертности, а значительное увеличение

концентрации HIF-1a может приводить к мертворождаемости.

Известно, что sVEGF-R1 является негативным регулятором ангиогенеза, сдерживающим избыточное формирование кровеносных сосудов. Ангиогенный VEGF-C фактор способствует формированию анастомозов между плодами [11]. Ввиду дисбаланса данных факторов нарушается процесс васкуло- и ангиогенеза плаценты, приводящих к формированию специфических осложнений монохориального многоплодия. В отсутствие своевременного лечения или при неверно выбранной тактике ведения пациенток увеличиваются неонатальная заболеваемость и смертность.

HIF-1a является субъединицей гетеродимерного фактора транскрипции, индуцируемого при гипоксии [18]. При несбалансированном токе крови между плодами, развитии ФФТС и ССЗРП уровень данного белка повышается, увеличивая мертворождаемость. Изменение концентрации VEGF-R1 и ANGPT2 в крови матери увеличивает риск рождения плода с задержкой роста.

Анализ течения раннего неонатального периода показал высокую заболеваемость органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и органов ЖКТ у новорожденных из группы ФФТС и ССЗРП. Вероятно, это связано с недоношенностью, а также с испытываемыми внутриутробно дефицитами. Так, ввиду неравномерного тока крови в монохориальной плаценте в кровеносном русле одного плода происходит увеличение объема циркулирующей крови, а у другого плода – уменьшение. Такое перераспределение крови ведет к снижению сердечного выброса плода, что при длительном течении и прогрессировании основного заболевания способствует формированию врожденных пороков сердца плода, таких как атрезия легочной артерии, коарктация аорты, патологически влияет на гестационное развитие всех систем (ЦНС, ЖКТ).

Заключение

Современные представления о патогенезе осложнений монохориального многоплодия разнообразны; в то же время не выявлено специфичных маркеров развития ССЗРП и ФФТС, а главное – предикторов неблагоприятного перинатального исхода. Вместе с тем изучение факторов ангио- и васкулогенеза при этих наиболее часто встречающихся осложнениях монохориальной беременности двойней позволяет предположить их детерминирующую роль в формировании данных осложнений и наметить векторы научного поиска, направленного на повышение эффективности акушерского менеджмента, в том числе фетоскопических вмешательств.

Литература/References

1. *Cheong-See F., Schuit E., Arroyo-Manzano D., Khalil A., Barrett J., Joseph K.S.* et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 354: i4353. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4353.
2. *Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D.* The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: the OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):153. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1335-3.
3. *D'Antonio F., Benlioglu C., Sileo F.G., Thilaganathan B., Papageorghiou A., Bhide A., Khalil A.* Perinatal outcomes of twin pregnancies affected by early twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020; 99(9): 1121-34. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13840.
4. *Wang X., Li L., Yuan P., Zhao Y., Wei Y.* Placental characteristics in different types of selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twins. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021;100(9):1688-93. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14204.
5. *Valsky D.V., Eixarch E., Martinez J.M., Crispi F., Gratacós E.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2010;15(6):342-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002.
6. *Wu J., He Z., Gao Y., Zhang G., Huang X., Fang Q.* Placental NFE2L2 is discordantly activated in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and possibly regulated by hypoxia. Free Radic. Res. 2017;51(4):351-9. https://dx.doi.org/10.1080/10715762.2017.1315113.
7. *Ivanov D., Mazzoccoli G., Anderson G., Linkova N., Dyatlova A., Mironova E.* et al. Melatonin, its beneficial effects on embryogenesis from mitigating oxidative stress to regulating gene expression. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(11):5885. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22115885.
8. *Demir R., Kayisli U., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E., Demir-Weusten A., Huppertz B.* Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. Placenta. 2004;25(6):560-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.11.011.
9. *Lyall F., Greer I.A., Boswell F., Fleming R.* Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997;104(2):223-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11050.x.
10. *Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. Placenta. 2004;25(2-3):114-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009.
11. *Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D.* et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signalling. Nat. Cell Biol. 2011;13(10):1202-13. https://dx.doi.org/10.1038/ncb2331.
12. *He Y., Smith S.K., Day K.A., Clark D.E., Licence D.R., Charnock-Jones D.S.* Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. Mol. Endocrinol. 1999;13(4):537-45. https://dx.doi.org/10.1210/mend.13.4.0265.
13. *Wang X.-H., Xu S., Zhou X.-Y., Zhao R., Lin Y., Cao J.* et al. Low chorionic villous succinate accumulation associates with recurrent spontaneous abortion risk. Nat. Commun. 2021;12(1):3428. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-23827-0.
14. *Gunatillake T., Yong H.E., Dunk C.E., Keogh R.J., Borg A.J., Cartwright J.E.* et al. Homeobox gene TGIF-1 is increased in placental endothelial cells of human fetal growth restriction. Reproduction. 2016;152(5):457-65. https://dx.doi.org/10.1530/REP-16-0068.
15. *Taylor M.* Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol. 2002;100(6):1257-65. https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02392-X.
16. *Basavaraja R., Drum J.N., Sapuleni J., Bibi L., Friedlander G., Kumar S.* et al. Downregulated luteolytic pathways in the transcriptome of early pregnancy bovine corpus luteum are mimicked by interferon-tau in vitro. BMC Genomics. 2021;22(1):452. https://dx.doi.org/10.1186/s12864-021-07747-3.

17. *Mert I., Sargın Oruc A., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukkagnıcı U., Karaer A., Danısman N.* Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012;38(4):658-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.

18. *Ge L., Yu D., Su R., Cao Y.* [Effects of hypoxia-inducible factor 1α on hypoxic tolerance of human amniotic mesenchymal stem cells]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2018;32(3):264-9. https://dx.doi.org/10.7507/1002-1892.201710104.

Поступила 17.10.2023
Принята в печать 05.12.2023
Received 17.10.2023
Accepted 05.12.2023

Сведения об авторах:

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

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора института акушерства по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сакало Виктория Анатольевна, к.м.н., м.н.с. отдела акушерской и экстрагенитальной патологии института акушерства, врач акушер-гинеколог 1-го акушерского отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Фролова Екатерина Романовна, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, e_frolova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2817-3504, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Шакая Марика Нугзаровна, ассистент кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(499)248-01-81, +7(903)769-61-60; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)438-22-77, https://orcid.org/0000-0002-3838-3321

Киртбая Анна Ревазиевна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(499)248-01-81; заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)438-22-77, a_kirtbaya@oparina4.ru

Authors' information:

Kristina A. Gladkova, MD, Ph.D, Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8131-4682, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Viktoriya A. Sakalo, MD, Ph.D, Junior Researcher at the Department of Pregnancy Pathology, Institute of Obstetrics, Obstetrician-Gynecologist at the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(929)588-72-08, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Ekaterina R. Frolova, PhD Student at the High-Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(985)473-85-47, kattirella@gmail.com, https://orcid.org 0000-0003-2817-3504, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Marika N. Shakaya, Neonatologist the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, 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, +7(903)769-61-60, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4; Teaching Assistant at the N.F. Filatov Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(499)248-01-81, dr.shakaya@mail.ru, m_shakaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3838-3321

Anna R. Kirtbaya, Dr. Med. Sci., Clinical Care Supervisor at the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, 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, Ac. Oparin str., 4, +7(495)438-22-77, a_kirtbaya@oparina4.ru; Professor at the N.F. Filatov Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(499)248-01-81, +7(903)769-61-60, https://orcid.org/0000-0002-7628-8157

©Коллектив авторов, 2023

М.М. ЗИГАНШИНА, К.Т. МУМИНОВА, З.С. ХОДЖАЕВА, М.С. ОШХУНОВА, И.И. БАРАНОВ

СМЕНА ПАРАДИГМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ПРЕИМУЩЕСТВО ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПО СРАВНЕНИЮ С ОДНОКОМПОНЕНТНОЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ ВАЗОАКТИВНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ

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

Важным аспектом проблемы эффективности гипотензивной терапии является ее влияние на продукцию вазоактивных факторов, контролирующих артериальное давление (АД). Наиболее часто применяемые метилдопа (Допегит) и нифедипин (Кордафлекс) имеют различные механизмы снижения АД, но их влияние на продукцию вазоактивных факторов у беременных с преэклампсией (ПЭ) не исследовано.

Цель: *Характеристика вазоактивного статуса беременных с поздней ПЭ, получавших различные схемы гипотензивной терапии: однокомпонентную терапию препаратом «Допегит» и двухкомпонентную препаратами «Допегит»+«Кордафлекс».*

Материалы и методы: *В исследование были включены 47 беременных на сроках после 34 недель. В группу сравнения вошли 18 пациенток с физиологическим течением беременности; в основную группу – 29 беременных с ПЭ: 15 получавших однокомпонентную гипотензивную терапию (Допегит) (группа 1), 14 – двухкомпонентную (Допегит+Кордафлекс) (группа 2). У всех пациенток определяли: 1) гемодинамический статус по данным суточного мониторирования артериального давления с учетом показателей, характеризующих изменения центрального давления в аорте, внутрисердечной гемодинамики и ригидности артерий; 2) гемодинамический статус в фетоплацентарной системе по результатам УЗ-допплеровского исследования; 3) факторы, регулирующие сосудистый тонус, тромбообразование и маркер сердечно-сосудистой недостаточности в периферической крови по результатам иммуноферментного анализа.*

Результаты: *Установлен баланс между вазоконстрикторами/вазодилататорами у беременных с поздней ПЭ на фоне обеих схем гипотензивной терапии. При двухкомпонентной терапии гемодинамический статус беременных на фоне лечения оказался более компенсированным. При применении обеих схем терапии отмечено повышение в крови беременных антитромбина, что, по-видимому, обусловлено эффектами Допегита.*

Заключение: *В поздние сроки беременности при ПЭ гипотензивная терапия обеспечивает контроль гуморальной регуляции сосудистого тонуса и способствует балансу между вазоконстрикторами и вазодилататорами. Применение двух гипотензивных препаратов с разными механизмами действия более благоприятно действует на сердечно-сосудистую систему беременных и адекватно регулирует синтетическую функцию эндотелиальных клеток.*

Ключевые слова: *гипотензивная терапия, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, вазоактивный статус, вазодилататоры, вазоконстрикторы, эндотелин, ангиотензин II, эндогенный оксид азота, индуцибельная синтаза оксида азота, эндотелиальная синтаза оксида азота, асимметричный диметиларгинин.*

Вклад авторов: Зиганшина М.М., Ходжаева З.С., Баранов И.И. – концепция и дизайн исследования; Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Ошхунова М.С. – рекрутинг пациенток в исследование, получение данных гемодинамического профиля; Зиганшина М.М. – проведение ИФА, статистическая обработка данных; Зиганшина М.М., Муминова К.Т. – написание рукописи; Ходжаева З.С., Баранов И.И. – редактирование рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 «Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.).
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Зиганшина М.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Ошхунова М.С., Баранов И.И. Смена парадигмы фармакотерапии при поздней преэклампсии: преимущество двухкомпонентной гипотензивной терапии по сравнению с однокомпонентной на основе анализа данных вазоактивного статуса беременных. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 104-113
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.240

©A group of authors, 2023

M.M. ZIGANSHINA, K.T. MUMINOVA, Z.S. KHODZHAEVA, M.S. OSHKHUNOVA, I.I. BARANOV

PARADIGM SHIFT IN PHARMACOTHERAPY FOR LATE-ONSET PREECLAMPSIA: ADVANTAGES OF TWO-COMPONENT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY COMPARED TO MONOTHERAPY BASED ON ANALYSIS OF VASOACTIVE STATUS DATA IN PREGNANT WOMEN

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

An important aspect of the effectiveness of antihypertensive therapy is its effect on the production of vasoactive factors that control blood pressure (BP). The most commonly used drugs, methyldopa (Dopegyt) and nifedipine (Cordaflex), have different mechanisms for reducing BP; however, their impact on the production of vasoactive factors in pregnant women with preeclampsia (PE) has not been studied.

Objective: *To characterize the vasoactive status of pregnant women with late-onset PE who received different antihypertensive therapy regimens: monotherapy with Dopegyt and two-component therapy with Dopegyt and Cordaflex.*

Materials and methods: *The study included 47 pregnant women with a gestational age > 34 weeks. The control group comprised 18 patients with healthy pregnancies, while the study group included 29 pregnant women with PE; 15 received antihypertensive monotherapy (Dopegyt) (Group 1), and 14 received two-component therapy (Dopegyt+Cordaflex) (Group 2). Clinical assessments included the following: 1) hemodynamic status based on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, considering parameters characterizing changes in central aortic pressure, intracardiac hemodynamics, and arterial stiffness; 2) hemodynamic status in the fetoplacental system based on Doppler findings; and 3) factors regulating vascular tone, thrombosis, and markers of cardiovascular insufficiency in peripheral blood based on the results of the immunoassay analysis.*

Results: *A balance was established between vasoconstrictors and vasodilators in pregnant women with late-onset PE who received both antihypertensive regimens. Pregnant women receiving two-component therapy exhibited a more compensated hemodynamic status. An increase in antithrombin levels in the blood of pregnant women who received both regimens was noted, presumably owing to the effects of Dopegyt.*

Conclusion: *In late-onset PE, antihypertensive therapy provides control of the humoral regulation of vascular tone and promotes a balance between vasoconstrictors and vasodilators. The use of two antihypertensive drugs with different mechanisms of action favorably influences the cardiovascular system of pregnant women and adequately regulates the synthetic function of endothelial cells.*

Keywords: *antihypertensive therapy, preeclampsia, endothelial dysfunction, vasoactive status, vasodilators, vasoconstrictors, endothelin, angiotensin II, endogenous nitric oxide, inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine.*

Authors' contributions: Ziganshina M.M., Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I. – conception and design of the study; Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Oshkhunova M.S. – recruitment of patients into the study, obtaining hemodynamic profile data; Ziganshina M.M. – ELISA, statistical analysis; Ziganshina M.M., Muminova K.T. – drafting of the manuscript; Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I. – 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 the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121040600435-0 «Justification of personalized approaches to antihypertensive therapy in HDP and PE».
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P (Ref. No. 5 of May 27, 2021).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Oshkhunova M.S., Baranov I.I. Paradigm shift in pharmacotherapy for late-onset preeclampsia: advantages of two-component antihypertensive therapy compared to monotherapy based on analysis of vasoactive status data in pregnant women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 104-113 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.240

Гипотензивная терапия пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности ограничена небольшим спектром лекарственных средств (ЛС), которые не обладают тератогенным эффектом. Наиболее часто применяемыми гипотензивными препаратами при беременности являются: препарат центрального действия, альфа2-адреномиметик, оказывающий тормозящий эффект на симпатическую импульсацию, Допегит (действующее вещество – метилдопа) и пролонгированный селективный блокатор кальциевых каналов Кордафлекс (действующее вещество – нифедипин). Допегит составляет первую линию гипотензивной терапии, при неэффективности которой дополнительно назначается Кордафлекс [1].

Их эффективность при преэклампсии (ПЭ) определяется клиническим фенотипом. При ПЭ ранней манифестации (рПЭ) гипотензивная терапия практически неэффективна и пролонгирование беременности весьма непродолжительно. При ПЭ поздней манифестации (пПЭ), патогенез которой обусловливается материнским фактором, связанным с предсуществующей эндотелиальной дисфункцией и ее усугублением вследствие развития стерильного воспаления в тканях плаценты [2], гипотензивная терапия более эффективна. Оба препарата вызывают вазодилатацию, снижая общее периферическое сопротивление сосудов за счет разных механизмов. Но влияние этих препаратов на вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при ПЭ исследовано недостаточно. Имеются данные, главным образом *in vitro* исследований, демонстрирующие влияние метилдопы [3, 4] и нифедипина [5, 6] на продукцию эндогенного оксида азота (NO).

Наши предыдущие исследования, посвященные расширению понимания механизмов действия Допегита и Кордафлекса на сердечно-сосудистую систему при беременности, выявили значимое влияние этих препаратов на материнскую гемодинамику [7]. Было установлено, что провоспалительный фон и степень деструкции эндотелиального гликокаликса (эГК) системы кровообращения выражены в разной степени при рПЭ и пПЭ на фоне применения Допегита и Допегита в комбинации с Кордафлексом [8, 9]. Провоспалительные стимулы являются фактором деструкции эГК – структуры, участвующей в механотрансдукции, процессе, в результате которого происходят активация эндотелиальной синтазы NO (eNOS) и синтез эндогенного вазодилататора – NO [10, 11]. Также эГК служит в качестве «депо» для вазоактивных факторов и факторов, регулирующих сосудистый гемостаз. Учитывая результаты наших предыдущих исследований, выявивших связь между деструкцией эГК и нарушениями гемодинамики [12], и различный гликокаликс-протективный эффект гипотензивной терапии при разных клинических фенотипах ПЭ [7–9], нами было высказано предположение о нарушении баланса вазоконстрикторов/вазодилататоров у пациенток с ПЭ. Для его подтверждения проведено изучение «вазоактивного статуса» беременных с рПЭ на фоне назначения Допегита и его комбинации с Кордафлексом. Вазоактивный статус, под которым мы понимаем характеристику эндотелия и сосудов по количественным и функциональным показателям (включая показатели гемодинамики и показатели, отражающие способность эндотелия к продукции вазоактивных факторов), определяемым с помощью стандартных клинических и лабораторных методов, свидетельствовал о неэффективности гипотензивной терапии при рПЭ при обеих схемах лечения [13].

Целью данного исследования явилась характеристика вазоактивного статуса беременных с пПЭ, получающих различные схемы гипотензивной терапии: однокомпонентную терапию препаратом «Допегит» и двухкомпонентную терапию препаратами «Допегит»+«Кордафлекс».

Материалы и методы

Дизайн и критерии отбора исследования

Нерандомизированное контролируемое исследование, организованное по принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (далее Центр) в период с 10.01.2021 г. по 31.06.2023 г. Локальный этический комитет Центра одобрил план исследования и форму информированного согласия (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.). В исследование включались 47 беременных на сроках, соответствующих срокам манифестации ПЭ с поздним началом (после 34 недель). Группу сравнения составили 18 беременных с физиологическим течением беременности. В основную группу были включены 29 беременных с ПЭ: на поздних сроках однокомпонентную гипотензивную терапию получали 15 (основная группа 1), двухкомпонентную – 14 беременных (основная группа 2). Критерии включения в обе группы, а также критерии невключения описаны в [13], поскольку данное исследование было частью цитируемого выше. Отбор беременных в исследование осуществлялся методом подбора пар на основании возраста, индекса массы тела (ИМТ) и срока беременности.

Схемы гипотензивной терапии

Все пациентки основной группы получали гипотензивную терапию, которая назначалась при АД⩾140/90 мм рт. ст. согласно клиническим рекомендациями Минздрава РФ [1]. Беременным проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД, прибор BPLab, «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), по данным которого осуществляли коррекцию дозы препаратов. Основным гипотензивным лекарственным средством для однокомпонентной гипотензивной терапии была метилдопа (Допегит): начальная доза составляла 750 мг/сут, с повышением при устойчивой гипертензии до 2000 мг/сут (средняя суточная доза 1500 мг). Двухкомпонентная гипотензивная терапия назначалась при стойком подъеме АД, неснижаемом приемом Допегита: в дополнение к Допегиту в дозе 2000 мг/сут назначался нифедипин (Кордафлекс) с начальной дозы 20 мг/сут, с повышением до 40 мг/сут при устойчивой гипертензии.

Оценка гемодинамического профиля матери

Оценивалась эффективность и проводилась коррекция гипотензивной терапии по данным СМАД. Анализ осциллограмм, полученных с прибора, выполняли с помощью программного обеспечения Vasotens (Россия). Перечень регистрируемых показателей гемодинамики и анализ осциллограмм аналогичен ранее представленному [7]. Анализировали: максимальное аортальное диастолическое АД (макс ДАДао); максимальное аортальное систолическое АД (макс САДао); минимальное аортальное диастолическое АД (мин ДАДао); минимальное аортальное систолическое АД (мин САДао); среднее аортальное диастолическое АД (ср ДАДао); среднее аортальное

систолическое АД (ср САДао); время распространения отраженной волны по участку аорты (Reflected Wave Transit Time, RWTT); оценочную скорость пульсовой волны в аорте (Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao); индекс аугментации (AIx); индекс ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI) – вычисляется как AASI=1-(наклон ДАД-САД); максимальную скорость нарастания давления (maximal rate of rise of arterial pressure, $(dP/dt)_{max}$); амплификацию пульсового давления (Pulse pressure amplification, PPA); длительность периода изгнания (Ejection Duration, ED); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (Subendocardial viability ratio, SEVR) [7, 12].

Оценка маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков

Ультразвуковое допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков производилось на аппаратах экспертного класса (GE Voluson E8, США), аналогично ранее описанному [13]. Регистрировались следующие показатели: UtA-PI – пульсационный индекс (ПИ) в маточных, UmA-PI – пуповинной, MCA-PI – среднемозговой артериях, венозном протоке и церебро-плацентарное отношение (ЦПО).

Определение в крови факторов для оценки вазоактивного статуса

Материалом служила сыворотка периферической крови беременных, обработанная и депонированная в Биобанке Центра. Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа на коммерческих наборах, перечень которых представлен в таблице 1. Определение общего NO на основании анализа нитратов/нитритов проводилось в соответствии с рекомендациями фирмы R&D systems для набора KGE001 с ультрафильтрацией сыворотки крови с использованием пробирок с фильтрами Amicon Ultra 0,5ML 10K 96PK (Millipore) и выделением низкомолекулярной фракции (менее 10 000 кДа), в которой проводилось определение нитратов/нитритов.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалась программа MedCalc версии 16.4 (MedCalc, Бельгия). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и максимального и минимального значения (Q_0 – 0-й процентиль; Q_4 – 100-й процентиль). Межгрупповые различия при сравнении трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, рассчитывались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$. Для апостериорных сравнений использовали U-критерий Манна–Уитни, при $p<0,050$. Нулевая гипотеза отвергалась при значении p-критерия менее 0,050. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена; различия считали значимыми при $p<0,050$.

Результаты

По таким параметрам, как возраст, ИМТ и срок гестации на момент забора крови, все пациентки были сопоставимы, и основные вмешивающиеся факторы были устранены. Развитие ПЭ у пациенток основной группы обусловило значимо высокие показатели АД (табл. 2). Новорожденные в основной группе демонстрировали более низкую массу тела: значимая разница с группой сравнения выявлена только для новорожденных, родившихся от матерей, принимавших двухкомпонентную гипотензивную терапию (табл. 2), однако 0-й процентиль массы новорожденных в основной группе 1 был более низким, чем в основной группе 2. Срок родоразрешения был значимо ниже у беременных с ПЭ в обеих группах по сравнению с нормой, но у пациенток, принимающих двухкомпонентную терапию, значение медианы показателя было выше, чем у принимающих однокомпонентную терапию (табл. 2).

Анализ данных гемодинамики в системе мать-плацента-плод свидетельствует о сниженном ЦПО у

Таблица 1. Тест-системы, используемые в исследовании

№ п/п	Название фактора	Каталожный номер	Фирма-производитель
1	Натрийуретический пропептид С-типа (NT-proCNP)	BI-20812	Biomedica
2	Большой эндотелин-1 (1-38, big)	BI-20082H	Biomedica
3	Общий NO на основе анализа нитратов/нитритов	KGE001	R&D systems
4	Тромбоспондин-1	DTSP10	R&D systems
5	Ангиотензин II	EIA-ANGII-1	RayBiotech, Inc.
6	Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS)	ELH-ENOS	RayBiotech, Inc.
7	Эндотелин-1	ADI-900-020A	Enzo
8	6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$ (6-keto-$PGF_{1\alpha}$)	ADI-900-004	Enzo
9	Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	K7860	ImmunDiagnostic
10	Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS2)	SEA837Hu	Cloud-Clone Corp.
11	Антитромбин III	EA3303-1	AssayPro

Таблица 2. Клиническая характеристика матерей и новорожденных

Параметр	Группа сравнения (*n*=18)	Основная группа 1 (*n*=15)	Основная группа 2 (*n*=14)	*p*-уровень
Возраст, лет	34,0 (28–43)	32,0 (25–42)	31,0 (24–42)	0,337
ИМТ, кг/м^2	27,0 (23,1–31,0)	27,0 (21,2–46,0)	27,0 (23,0–51,0)	0,664
Срок гестации на момент взятия крови, недель	37,10 (34,0–39,5)	37,50 (28,2–39,4)	36,85 (34,0–40,0)	0,806
Срок родоразрешения, нед.	39,3 (37,3–40,6)	37,5 (34,4–39,6)	38,3 (34,1–40,4)	**0,001** $p_{к-1}$**<0,001** $p_{к-2}$**=0,012** p_{1-2}=0,512
САД ср., мм рт.ст.	121 (109–128)	142 (132–154)	137 (132–148)	**<0,001** $p_{к-1}$**<0,001** $p_{к-2}$**<0,001** p_{1-2}=0,851
ДАД ср., мм рт.ст.	77 (73–825)	100 (90–106)	95 (93–105)	**<0,001** $p_{к-1}$**<0,001** $p_{к-2}$**<0,001** p_{1-2}=0,629
Масса новорожденного, г	3305,0 (2485–3948)	2940,0 (900–3930)	2745,5 (2500–3500)	**0,009** $p_{к-1}$*=0,063* $p_{к-2}$**=0,002** p_{1-2}=0,316
Апгар 1, балл	8 (7–8)	8 (6–8)	8 (6–8)	0,400
Апгар 5, балл	9 (8–9)	9 (7–9)	8 (7–9)	0,150

Примечание: различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса при $p<0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни.
$p_{к-1}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения *p*-критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.
Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – пограничные значимые значения.

Таблица 3. Гемодинамические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотоков

Параметр	Группа сравнения (*n*=18)	Основная группа 1 (*n*=15)	Основная группа 2 (*n*=14)	*p*-уровень
ПИ маточных артерий (UtA-PI)	0,74 (0,55–0,91)	1,06 (0,50–2,55)	0,88 (0,48–1,12)	0,155
ПИ артерии пуповины (UmA-PI)	0,87 (0,63–1,19)	0,96 (0,71–1,73)	0,88 (0,62–1,01)	0,237
ПИ средней мозговой артерии плода (MCA-PI)	1,60 (1,20–2,19)	1,62 (1,17–2,36)	1,35 (0,94–2,21)	0,427
ЦПО	2,04 (1,71–2,27)	1,66 (1,36–2,41)	1,46 (1,29–3,56)	*0,027* $p_{к-1}$**=0,023** $p_{к-2}$**=0,028** p_{1-2}=0,264

Примечание: различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни.
$p_{к-1}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения *p*-критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.
Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости.

пациенток с ПЭ, принимающих как моно-, так и двухкомпонентную гипотензивную терапию (табл. 3).

Анализ гемодинамического статуса беременных показал, что в основной группе выявляется пограничо значимое увеличение индекса аугментации (AIx) – основного клинического параметра, отражающего ригидность артерий. При апостериорном анализе значимое повышение AIx установлено только у пациенток с монотерапией. У беременных с ПЭ, получающих обе схемы гипотензивной терапии, выявлено значимое повышение показателя $(dP/dt)_{max}$, отражающего сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий и динамическую нагрузку, а также показателя (ED), характеризующего относительную длительность периода изгнания левого желудочка. При этом более высокие значения показателя отмечались у беременных, получающих монотерапию. Суточные тренды АД демонстрировали значимо высокие значения САД и ДАД в основной группе (табл. 4).

Профиль вазоактивных факторов, идентифицированных в крови беременных, свидетельствует об относительной компенсации содержания основных ферментов, синтезирующих вазоактивные молекулы, и стабильных метаболитов NO и простациклина у беременных основной группы. Так, содержание метаболитов NO нитратов не отличалось от группы сравнения, а содержание нитритов – основных метаболитов, которые более точно отражают изменение эндогенного NO [14], демонстрировало

тенденцию к снижению у беременных, получавших однокомпонентную терапию, и, напротив, было значимо выше у принимающих двухкомпонентную терапию. Содержание ключевого фермента, ответственного за продукцию эндогенного NO, – eNOS значимо не отличалось между сравниваемыми группами. Напротив, уровень индуцибельной синтазы NO (iNOS2) был значительно (в 6–7 раз) выше в крови беременных с ПЭ на фоне обеих схем терапии, чем в группе сравнения (табл. 5). Содержание 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ – стабильного метаболита простациклина значимо не различалось в обследованных группах. Факторы с вазоконстрикторным эффектом (эндотелин-1, большой эндотелин-1, ADMA и ангиотензин II) демонстрировали некоторое повышение содержания в основных группах, однако заданный уровень значимости достигнут не был. Пограничный уровень значимости установлен при повышении содержания эндотелина-1 у беременных с двухкомпонентной терапией; вместе с тем по содержанию этого фактора беременные с одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапией значимо различались между собой (табл. 5). При межгрупповом анализе выявлены значимые различия в содержании антитромбина: апостериорный анализ продемонстрировал его значимое повышение у беременных с двухкомпонентной терапией; при однокомпонентной – повышение также выявлено, но с пограничным уровнем значимости. Значимое снижение содержания в крови тромбоспондина-1 выявлено при обеих схемах лечения, более выраженное в группе 2, что подтверждено при апостериорном анализе (табл. 5).

Таблица 4. Гемодинамические показатели беременных

Параметр	Группа сравнения (n=18)	Основная группа 1 (n=15)	Основная группа 2 (n=14)	p-уровень
AASI	0,472 (0,170–0,496)	0,574 (0,072–0,737)	0,484 (0,263–0,931)	0,572
AIx, %	-56,0 (-82–(-4))	-34,0 (-65–(-5))	-47,0 (-71–(-3))	*0,051* $p_{к-1}$=**0,021** $p_{к-2}$=0,373 p_{1-2}=0,138
$(dP/dt)_{max}$, мм рт.ст./с	361,0 (173–598)	600,0 (277–757)	533,0 (353–669)	**0,002** $p_{к-1}$=**0,001** $p_{к-2}$=**0,035** p_{1-2}=0,587
ED, мс	276,0 (136–304)	333,0 (270–398)	315,0 (263–382)	**0,001** $p_{к-1}$<**0,001** $p_{к-2}$=**0,014** p_{1-2}=0,661
PPA, %	118,0 (100–189)	131,0 (109–145)	134,0 (121–141)	0,461
PWVao, м/с	7,0 (5,8–9,8)	6,8 (5,4–9,9)	6,8 (6,6–7,9)	0,868
RWTT, м/с	128,5 (105–165)	129,0 (103–161)	131,5 (105–184)	0,705
SERV, %	102,0 (31–304)	122,0 (97–152)	121,0 (98–144)	0,345
ДАД макс, мм рт.с.	81,5 (74–89)	103,5 (92–116)	110,0 (76–113)	**<0,001** $p_{к-1}$<**0,001** $p_{к-2}$=**0,002** p_{1-2}=0,128
САД макс, мм рт.ст.	129,0 (124–139)	160,0 (132–182)	167,0 (135–175)	**<0,001** $p_{к-1}$<**0,001** $p_{к-2}$<**0,001** p_{1-2}=0,405
ДАД мин, мм рт.ст.	69,0 (59–73)	76,0 (55–86)	71,5 (64–85)	0,217
САД мин, мм рт.ст.	105,0 (97–114)	112,0 (86–131)	111,0 (89–129)	**0,023** $p_{к-1}$=**0,019** $p_{к-2}$=**0,032** p_{1-2}=0,971
ДАД ср, мм рт.ст.	75,5 (70–83)	91,0 (75–109)	92,0 (74–102)	**<0,001** $p_{к-1}$<**0,001** $p_{к-2}$=**0,001** p_{1-2}=0,828
САД ср, мм рт.ст.	119,0 (108–126)	133,0 (107–154)	138,0 (119–148)	**<0,001** $p_{к-1}$=**0,001** $p_{к-2}$=**0,001** p_{1-2}=0,638

Примечание: различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при p<0,025; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни.
$p_{к-1}$ – значения p-критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения p-критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения p-критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.
Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – пограничные значимые значения.

Таблица 5. Содержание факторов, регулирующих тонус сосудов, в периферической крови беременных на поздних сроках

Факторы	Группа сравнения (*n*=18)	Основная группа 1 (*n*=15)	Основная группа 2 (*n*=14)	*p*-уровень
Нитраты, мкмоль/л	20,58 (7,22–52,03)	32,66 (0,00–120,54)	22,48 (4,10–74,21)	0,242
Нитриты, мкмоль/л	8,28 (4,81–15,99)	7,18 (3,89–13,15)	11,95 (5,74–15,73)	**0,003** $p_{к-1}$=*0,097* $p_{к-2}$=**0,040** p_{1-2}=**0,002**
eNOS, нг/мл	0,64 (0,02–214,53)	2,27 (0,02–140,35)	4,18 (0,01–167,52)	0,916
iNOS2, нг/мл	0,03 (0,02–1,18)	0,21 (0,03–0,80)	0,19 (0,03–0,31)	**0,019** $p_{к-1}$=**0,010** $p_{к-2}$=**0,033** p_{1-2}=0,626
6-keto-$PGF_{1\alpha}$, пг/мл	16805,00 (14268,48–33768,86)	17937,18 (11418,25–30367,68)	24010,72 (15831,08–33444,94)	0,335
Эндотелин-1, пг/мл	5,49 (4,14–277,59)	7,67 (4,43–15,43)	9,56 (6,68–40,86)	*0,043* $p_{к-1}$=0,558 $p_{к-2}$=*0,077* p_{1-2}=**0,018**
Большой эндотелин (1-38, big), пмоль/л	0,18 0,01–0,51	0,33 (0,01–0,68)	0,18 (0,01–1,31)	0,372
ADMA, мкмоль/л	0,91 (0,30–1,92)	1,18 (0,30–1,90)	1,52 (0,32–2,60)	0,699
Ангиотензин II, пг/мл	1,53 (0,81–3,68) (0,83-2,48)	1,55 (0,83–2,48)	1,93 (0,49–4,81)	0,533
NT-proCNP, пмоль/л	35,02 (16,39–172,94)	30,63 (3,79–114,32)	26,79 (16,97–51,58)	0,735
Антитромбин , мкг/мл	200,11 (166,06–226,25)	253,71 (116,64–309,06)	267,77 (213,73–696,32)	**0,001** $p_{к-1}$=*0,070* $p_{к-2}$<**0,001** p_{1-2}=0,331
Тромбоспондин-1, нг/мл	188,90 (63,06–298,62)	128,42 (53,46–286,15)	92,45 (11,35–152,07)	**0,001** $p_{к-1}$=**0,007** $p_{к-2}$<**0,001** p_{1-2}=0,279

Примечание: различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни.
$p_{к-1}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения *p*-критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения *p*-критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.
Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – пограничные значимые значения.

Обсуждение

Эффекты, вызванные увеличением объема циркулирующей крови и, соответственно, возрастанием сердечного выброса во время физиологически протекающей беременности, компенсируются за счет развития NO-индуцированной системной дилатации сосудов [15], что обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы беременной к нагрузке и позволяет осуществлять контроль АД [14]. Увеличивающийся со сроком беременности синтез NO [16, 17] обеспечивает снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение маточно-плацентарного кровотока [14, 17].

Синтез NO в эндотелии сосудов осуществляет eNOS, которая в присутствии кислорода инициирует превращение L-аргинина в L-цитруллин с выделением NO. Активация эндотелия с переходом в эндотелиальную дисфункцию вызывает постепенное снижение экспрессии и активности eNOS, что ведет к снижению продукции и биодоступности NO. На снижение продукции NO также влияет избыток ADMA (асимметричного диметиларгинина), являющегося конкурентным ингибитором связывания L-аргинина с eNOS [18, 19]. Развитие патологических процессов в сосудах, сопровождающихся провоспалительными изменениями и генерацией активных форм кислорода, стимулирует экспрессию iNOS, активностью которой опосредуется патологический синтез NO. В патогенезе артериальной гипертензии, в том числе развившейся при беременности, недостаточная продукция eNOS/NO с нарушением NO-связанных сигнальных путей, наряду с нехваткой субстрата фермента, избытком его конкурентного ингибитора и стимуляцией продукции факторов с вазоконстрикторным действием, является ключевым этапом [20, 21], который должен подвергаться фармакологической коррекции.

В данном исследовании были рассмотрены ведущие факторы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, в том числе стабильные метаболиты основных вазодилататоров: простациклина и NO. Поскольку в крови NO быстро окисляется до нитрита и нитрата [22] и уровень нитрита отражает уровень эндогенного NO (около 70% нитритов крови образуются в результате ферментативной активности eNOS) [14],

уровень этих стабильных метаболитов, измеренный в крови беременных, принимался как основа для интерпретации различного содержания эндогенного NO в группах исследования. У беременных с однокомпонентной терапией уровни в крови eNOS, эндогенного NO и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ были сопоставимы с группой сравнения. При двухкомпонентной терапии уровни 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ и eNOS не отличались от группы сравнения, а содержание нитритов в крови было в 1,5 раза значимо выше, чем в норме. У беременных, пролеченных по обеим схемам гипотензивной терапии, содержание iNOS, напротив, значительно превышало значения этого фактора в группе сравнения. По-видимому, терапия способствует восстановлению адекватного функционирования биосинтетического аппарата клеток, т.к. при монотерапии уровень содержания в крови взаимосвязанных факторов NO/eNOS сопоставим с нормой. Гиперпродукция NO, выявляемая у беременных, принимающих двухкомпонентную терапию, может быть обусловлена двумя факторами или их сочетанием: 1) эффектом за счет стимуляции экспрессии eNOS (уровень экспрессии eNOS, не достигая заданного уровня значимости, был самым высоким у этих пациенток); 2) высоким уровнем продукции iNOS (однако содержание фермента было сопоставимо с выявленным в группе с монотерапией, где гиперпродукции не обнаружено). Оба фактора нельзя исключить, поскольку для доказательства первого может быть недостаточно мощности исследования вследствие небольшого числа беременных в группе. Однако в пользу этого эффекта свидетельствуют низкие значения содержания тромбоспондина-1 у беременных основной группы, особенно при двухкомпонентной терапии. Поскольку тромбоспондин 1 является антагонистом NO, устраняя его расслабляющий эффект на клетки гладкой мускулатуры сосудов [23], подавление его продукции у беременных основной группы, что, возможно, опосредуется терапией, должно благоприятно влиять на продукцию NO и тонус сосудов. Второй фактор косвенно подтвержден в нашем предыдущем исследовании [8], где было установлено, что у беременных с пПЭ, пролеченных по аналогичным схемам с использованием Допегита и Кордафлекса (часть пациентов вошли в данное исследование), на фоне приема препаратов выявлена провоспалительная активация, проявляющаяся в высоком уровне продукции фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-18 и интерлейкина-6, что более выражено у беременных, принимающих двухкомпонентную терапию [8]. Поскольку одним из факторов продукции iNOS является провоспалительная стимуляция, высокий уровень нитритов крови у беременных с двухкомпонентной терапией может быть обусловлен NO-продуцирующей активностью iNOS.

Необходимо также отметить отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами по содержанию факторов, способствующих вазоконстрикции: эндотелина-1, его предшественника – большого эндотелина, ангиотензина II и ADMA (табл. 5), что может быть свидетельством контроля продукции вазоконстрикторов у пациенток основных групп на фоне обеих схем терапии. Несмотря на то что исходный вазоактивный статус у беременных до назначения терапии не был определен, дисбаланс, проявляющийся в снижении продукции вазодилататоров и возрастании вазоконстрикторов, отмечен при ПЭ в многочисленных исследованиях [15, 20, 24]. Вследствие этого можно сделать вывод, что гипотензивная терапия обеспечивает контроль гуморальной регуляции сосудистого тонуса и способствует балансу между вазоконстрикторами и вазодилататорами при ПЭ на поздних сроках беременности. Несмотря на то что у матерей выявлялись гемодинамические изменения на фоне обеих схем терапии (более выраженные изменения проявлялись у беременных при двухкомпонентной терапии, табл. 4), это не являлось неблагоприятным фактором, воздействующим на перинатальные исходы и гемодинамику в системе мать-плацента-плод (табл. 2, 3). Напротив, на фоне двухкомпонентной гипотензивной терапии отмечено более высокое значение медианы срока родоразрешения, что является положительной тенденцией, поскольку при тяжелой ПЭ отмечаются более раннее родоразрешение [25], высокая частота и тяжесть гемодинамических осложнений у матери [26]. В аналогичном исследовании, проведенном нами у пациенток с рПЭ [13], несмотря на применение тех же гипотензивных препаратов и схем лечения, эффекта от терапии установлено не было, что оценивалось по измененному гуморальному профилю факторов, регулирующих сосудистый тонус (низким значениям показателей содержания нитритов, eNOS и высоким – iNOS, большого эндотелина и ангиотензина II), выраженным изменениям показателей допплерометрии и показателей гемодинамики матери, ранним неблагоприятным перинатальным исходам у пациенток с рПЭ на фоне обеих схем терапии. Обращает на себя внимание факт, что в цитируемом выше исследовании были выявлены корреляционные связи, предполагающие влияние, оказываемое NO на гемодинамику матери, фетоплацентарной системы и продукцию ангиотензина II, iNOS и тромбоспондина-1 на ранних сроках беременности [13]. В данном исследовании таких связей и, соответственно, их влияния установлено не было. Как один из аспектов изменений, выявляемых на фоне гипотензивной терапии у беременных основных групп, можно отметить повышенный уровень антитромбина, который, являясь естественным антикоагулянтом, улучшает реологию крови, что очень важно у беременных с ПЭ. Этот эффект был отмечен и в исследовании [13], который был интерпретирован как предрасположенность к кровотечениям.

Заключение

Исследование вазоактивного статуса беременных с пПЭ позволило установить наличие баланса вазоконстрикторов/вазодилататоров в крови пациенток на фоне терапии, что можно отнести за счет эффективности и адекватности гипотензивной терапии. Дополнительное назначение Кордафлекса всегда обосновывается неэффективностью монотерапии Допегитом, и статус беременных с двухкомпонентной терапией признается более тяжелым. Однако

представленные данные свидетельствуют, что вазоактивный статус и гемодинамический профиль «более тяжелых» беременных с двухкомпонентной терапией были более скомпенсированными, чем при однокомпонентной терапии. По-видимому, применение двух гипотензивных препаратов с разными механизмами действия более благоприятно действует на сердечно-сосудистую систему беременных и адекватно регулирует синтетическую функцию эндотелиальных клеток. Важным аспектом данного исследования также является выявленная тенденция к более длительному пролонгированию беременности у пациенток с двухкомпонентной терапией. Эти данные обосновывают преимущественное использование двухкомпонентной гипотензивной терапии у беременных с пПЭ и тем самым смену парадигмы фармакотерапии с переходом к обоснованному использованию лекарственных средств с разными механизмами действия на эндотелий и сосуды.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria, and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and postpartum. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
2. *Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P.* et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018; 72(1): 24-43. https://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10803.
3. *Podjarny E., Benchetrit S., Katz B., Green J., Bernheim J.* Effect of methyldopa on renal function in rats with L-NAME-induced hypertension in pregnancy. Nephron. 2001; 88(4): 354-9. https://dx.doi.org/10.1159/000046020.
4. *Xu B., Bobek G., Makris A., Hennessy A.* Antihypertensive methyldopa, labetalol, hydralazine, and clonidine reversed tumour necrosis factor-α inhibited endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial-trophoblast cellular networks. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2017; 44(3): 421-7. https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12712.
5. *Chen Q., Guo F., Liu S., Xiao J., Wang C., Snowise S.* et al. Calcium channel blockers prevent endothelial cell activation in response to necrotic trophoblast debris: possible relevance to pre-eclampsia. Cardiovasc. Res. 2012; 96(3): 484-93. https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs279.
6. *Dijkhorst-Oei L.T., Rabelink T.J., Boer P., Koomans H.A.* Nifedipine attenuates systemic and renal vasoconstriction during nitric oxide inhibition in humans. Hypertension. 1997; 29(5): 1192-8. https://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.29.5.1192.
7. *Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Горина К.А., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М.* Сравнительный анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамические показатели матери при преэклампсии с ранним и поздним началом. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 55-66. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Shmakov R.G., Ziganshina M.M. Comparative analysis of the effect of two antihypertensive therapy regimens on maternal hemodynamic parameters in early-and late-onset preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2023; (1): 55-66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290.
8. *Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Зиганшина М.М.* Анализ факторов, отражающих развитие стерильного воспаления, на фоне различных схем гипотензивной терапии у беременных с преэклампсией. Медицинская иммунология. 2023; 25(5): 1183-90. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Ziganshina M.M. Analysis of factors associated with sterile inflammation in women with pe receiving different antihypertensive treatment strategies. Medical Immunology. 2023; 25(5): 1183-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-AOF-2809.
9. *Муминова К.Т., Зиганшина М.М., Ходжаева З.С.* Оценка влияния различных схем гипотензивной терапии на состояние эндотелиального гликокаликса системы кровообращения у пациенток с преэклампсией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85(10): 4-10. [Muminova K.T., Ziganshina M.M., Khodzhaeva Z.S. Evaluation of the effect of different strategies of antihypertensive treatment on endothelial glycocalyx in patients with preeclampsia. Experimental and Clinical Pharmacology. 2022; 85(10): 4-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-4-10.
10. *Pillinger N.L., Kam P.* Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesth. Intensive Care. 2017; 45(3): 295-307. https://dx.doi.org/10.1177/0310057X1704500305.
11. *Zeng Y., Zhang X. F., Fu B.M., Tarbell J.M.* The role of endothelial surface gycocalyx in mechanosensing and transduction. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1097: 1-27. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-96445-4_1.
12. *Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khasbiullina N.R., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T.* Characterization of vascular patterns associated with endothelial glycocalyx damage in early- and late-onset preeclampsia. Biomedicines. 2022; 10(11): 2790. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10112790.
13. *Зиганшина М.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Баранов И.И., Сухих Г.Т.* Патогенетическое обоснование неэффективности гипотензивной терапии на основании анализа «вазоактивного статуса» у пациенток с ранней преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2023; 11: 60-70. [Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I., Sukhikh G.T. Pathogenetic rationale for the ineffectiveness of antihypertensive therapy based on vasoactive status analysis in patients with early-onset preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2023; (11): 60-70 (in Russian)]. https://doi.org/10.18565/aig.2023.231.
14. *Sandrim V.C., Palei A.C., Metzger I.F., Gomes V.A., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E.* Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. Hypertension. 2008; 52(2): 402-7. https://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.115006.
15. *Sutton E.F., Gemmel M., Powers R.W.* Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. Nitric Oxide. 2020; 95: 55-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2019.11.006.
16. *Hodžić J., Izetbegović S., Muračević B., Iriškić R., Štimjanin Jović H.* Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. Med. Glas (Zenica). 2017; 14(2): 211-17. https://dx.doi.org/10.17392/915-17.
17. *Rezeck Nunes P., Cezar Pinheiro L., Zanetoni Martins L., Alan Dias-Junior C., Carolina Taveiros Palei A., Cristina Sandrim V.* A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: Protein S-nitrosylation. Pregnancy Hypertens. 2022; 29: 14-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.008.
18. *Sankaralingam S., Xu H., Davidge S.T.* Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. Cardiovasc. Res. 2010; 85(1): 194-203. https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvp277.
19. *Speer P.D., Powers R.W., Frank M.P., Harger G., Markovic N., Roberts J.M.* Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(1): 112.e1-112.e1127. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.052.
20. *Osol G., Ko N.L., Mandalà M.* Altered Endothelial Nitric oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia. Curr. Hypertens Rep. 2017; 19(10): 82. https://doi.org/10.1007/s11906-017-0774-6.
21. *Черний В.И., Костенко В.С., Кабанько Т.П., Бернадинер Е.А., Стецик В.Ю.* Коррекция артериальной гипертензии у пациенток с преэклампсией тяжелой степени. Медицина неотложных состояний. 2014; 57(2): 13-6. [Cherniy V.I., Kostenko V.S., Kabanko T.P., Bernadiner Ye.A., Stetsik V.Yu.

Correction of hypertension in patients with severe preeclampsia. Emergency Medicine. 2014; 57(2): 13-6. (in Russian)].

22. *Гуманова Н.Г.* Оксид азота и его циркулирующие метаболиты NOx, их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (Часть II). Профилактическая медицина. 2021; 24(10): 119-25. [Gumanova N.G. Nitrogen oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (Part II). Profilakticheskaya meditsina. 2021; 24(10): 119-25. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/profmed202124101119.
23. *Isenberg J.S., Wink D.A., Roberts D.D.* Thrombospondin-1 antagonizes nitric oxide-stimulated vascular smooth muscle cell responses. Cardiovasc. Res. 2006; 71(4): 785-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.05.024.
24. *Tashie W., Fondjo L.A., Owiredu W.K.B.A., Ephraim R.K.D., Asare L., Adu-Gyamfi E.A., Seidu L.* Altered bioavailability of nitric oxide and L-Arginine is a key determinant of endothelial dysfunction in preeclampsia. Biomed. Res. Int. 2020; 3251956. https://dx.doi.org/10.1155/2020/3251956.
25. *Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р.* Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 41-7. [Khlestova G.V., Karapetyan A.O., ShakayaM.N., Romanov A.Yu., Baev O.R. Maternal and perinatal outcomes in early and late preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2017; (6): 41-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7.
26. *Ахмадеев Н.Р., Фаткуллин И.Ф., Фаткуллина Л.С.* Сердечно-сосудистые последствия больших акушерских синдромов. Акушерство и гинекология. 2023; 4: 5-11. [Akhmadeev N.R., Fatkullin I.F., Fatkullina L.S. Cardiovascular consequences of great obstetrical syndromes.Obstetrics and Gynecology. 2023; (4): 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.287.

Поступила 17.10.2023
Принята в печать 14.11.2023
Received 17.10.2023
Accepted 14.11.2023

Сведения об авторах:
Зиганшина Марина Михайловна, к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83; mmz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1578-8403, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74; kamika91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, zkhodjaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ошхунова Мадина Султановна, аспирант I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, madina.oshkhunova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-94-92, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Марина Михайловна Зиганшина, mmz@mail.ru

Authors' information:
Marina M. Ziganshina, PhD (Bio), Leading Researcher at 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, mmz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1578-8403, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Kamilla T. Muminova, PhD, Researcher at the High-Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, kamika91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, zkhodjaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Madina S. Oshkhunova, PhD Student at the High-risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, madina.oshkhunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7044-7962, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Igor I. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 117997, Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Marina M. Ziganshina, mmz@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Д.Е. ГАЛКИНА, Т.А. МАКАРЕНКО, Е.Н. БОЧАНОВА, Г.А. ШАГЕЕВА, И.О. УЛЬЯНОВА

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН ПО ДАННЫМ КРАСНОЯРСКА И КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Актуальность: *На сегодняшний день отмечено, что гнойно-воспалительные послеродовые заболевания (ГВПЗ) не имеют тенденции к снижению и составляют от 5 до 26% всех осложнений послеродового периода. Ведущую роль в их структуре играет послеродовый эндометрит (ПЭ), который диагностируется более чем в 40% всех случаев послеродовых осложнений.*

Цель: *Изучить особенности анамнеза и клинической картины у больных с ГВПЗ по материалам города Красноярска и Красноярского края.*

Материалы и методы: *Проведены ретроспективная оценка и статистический анализ клинико-анамнестических данных 387 историй родов пациенток с различными осложнениями позднего послеродового периода и 446 историй родильниц с ПЭ за временной интервал 2017–2022 гг.*

Результаты: *В структуре осложнений послеродового периода лидирующее место занимают осложнения со стороны послеоперационной раны на передней брюшной стенке (составляя в общей сложности 64,2% (248/387)), эндометрит (36,7% (142/387)) и нагноение раны на промежности (11,1% (43/387)). Клиническая картина ПЭ в большинстве случаев (36,8% (164/446)) протекает в стертой форме, и лишь у трети пациенток имеются классические клинические симптомы заболевания. Дебют клинической симптоматики в среднем приходится на 11-е сутки послеродового периода, причем у женщин после кесарева сечения симптомы проявляются на сутки раньше (10,5 суток), чем после самопроизвольных родов (11,2 суток).*

Заключение: *Таким образом, частота ГВПЗ не имеет тенденции к снижению; при этом обращают на себя внимание преимущественно стертые клинические формы ГВПЗ, при которых симптомы не коррелируют со степенью тяжести деструктивных процессов в очаге воспаления, что удлиняет время своевременной диагностики, приводя к критическим отсроченным последствиям вплоть до развития сепсиса. Полученные результаты имеют научно-практический интерес и направлены на разработку актуализированных высокоэффективных методов диагностики и лечения ГВПЗ.*

Ключевые слова: *послеродовый эндометрит, гнойно-воспалительные послеродовые заболевания, микробный спектр, антибиотикограмма, антибиотикорезистентность.*

Вклад авторов: Галкина Д.Е. – написание текста; Макаренко Т.А., Бочанова Е.Н., Шагеева Г.А., Ульянова И.О. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Бочанова Е.Н., Шагеева Г.А., Ульянова И.О. Региональные клинико-анамнестические особенности течения послеродового периода у женщин по данным Красноярска и Красноярского края. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 114-124
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.218

©A group of authors, 2023

D.E. GALKINA, T.A. MAKARENKO, E.N. BOCHANOVA, G.A. SHAGEEVA, I.O. ULYANOVA

REGIONAL CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF THE POSTPARTUM PERIOD IN WOMEN ACCORDING TO THE DATA IN KRASNOYARSK AND THE KRASNOYARSK REGION

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Relevance: *Currently there is no trend toward reduction in postpartum purulent-inflammatory diseases (PPID), and they account for 5–26% of all postpartum complications. Postpartum endometritis (PE) ranks first in the structure of PPID, and is diagnosed in more than 40% of all cases of postpartum complications.*
Objective: *To explore the clinical and anamnestic characteristics in women with PPID according to the data in Krasnoyarsk and in the Krasnoyarsk region.*
Materials and methods: *A retrospective assessment and statistical analysis of clinical and anamnestic data of 387 patients with various complications in late postpartum period and 446 puerperant women with PE in the period 2017–2022 was conducted.*
Results: *In the structure of postpartum complications, the rate of postoperative wound to the anterior abdominal wall is very high and reaches in general 64.2% (248/387), the rate of endometritis is 36.7% (142/387), and the rate of suppurating perineal wound is 11.1% (43/387). Manifestation of the clinical picture of preeclampsia is blurred in most cases – in 36.8% (164/446)) of women, and only one third of patients have classical clinical symptoms of the disease. On average, the debut of clinical symptoms is on day 11 of the postpartum period. At the same time, the symptoms in women after cesarean section occur one day earlier (10,5 days) in comparison to the vaginal delivery (11.2 days).*
Conclusion: *Thus, there is no trend toward reduction in the rate of PPID. At the same time, it is noteworthy that predominantly blurred clinical picture of PPID does not correlate with the severity of destructive processes in the site of inflammation, and therefore, delays timely diagnosis, leading to critical delayed consequences up to sepsis. The obtained results are of scientific and practical interest and are aimed at development of novel, most effective methods of diagnosis and treatment of PPID.*

Keywords: *postpartum endometritis, postpartum purulent-inflammatory diseases, microbial spectrum, antibiogram, antibiotic resistance.*

Authors' contributions: Galkina D.E. – article writing; Makarenko T.A., Bochanova E.N. Shageeva G.A., Ulyanova I.O – article editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.
Patient Consent for Publication: The patients have signed informed consent for publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Galkina D.E., Makarenko T.A., Bochanova E. N., Shageeva G.A., Ulyanova I.O. Regional clinical and anamnestic characteristics of the course of the postpartum period in women according to the data in Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk region. Akusherstvo i Ginekologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 114-124 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.218

На сегодняшний день гнойно-воспалительные послеродовые заболевания (ГВПЗ) не имеют тенденции к снижению и составляют от 5 до 26% всех осложнений послеродового периода [1–3]. Септические осложнения в акушерстве в последние годы вышли на третью позицию по частоте и составили в общей структуре причин материнской смертности 12% [4–8]. Сепсис является крайне негативным отсроченным осложнением ГВПЗ, требующим своевременной диагностики и незамедлительного лечения [9–12].

Ведущую роль в структуре ГВПЗ играет послеродовый эндометрит (ПЭ), который диагностируется более чем в 40% всех случаев послеродовых осложнений [13–18]. В Европе и США частота ПЭ после вагинальных родов составляет 1–3%, в России – от 2 до 5%; после планового оперативного родоразрешения в странах Европы и в США – от 5 до 15%, в России – от 10 до 15% [13–15, 19–21].

Следует обратить внимание на эволюцию клинической картины и течения ГВПЗ во временном аспекте. Так, еще в 1996 г. было проанализировано 3 288 562 историй родов, при этом частота ГВПЗ составила 21,7%, тогда как за период 1984–1988 гг. – всего лишь 10%. Однако на фоне уменьшения общего количества всех ГВПЗ возросла частота ПЭ – с 33,2 до 39,5%; при этом в 92,4% случаев ПЭ протекал по классической клинической форме [11, 12, 22, 23].

На особенности течения ГВПЗ оказывает влияние ряд особенностей микробиологического спектра;

отмечается полиэтиологичность патогенов (в особенности энтеробактерий и их ассоциаций), сосуществующих в виде биопленок, которые обладают повышенной резистентностью к основным антибактериальным препаратам [24]. Кроме того, по данным ряда авторов, условно-патогенные микроорганизмы также могут быть возбудителями послеродовых инфекционных заболеваний на фоне кровопотери, особенно во время абдоминального родоразрешения, и при состоянии локальной иммуносупрессии [10, 24–28]. Повсеместное применение в акушерской практике широкого спектра антисептических и антибактериальных средств, повышение антибиотикорезистентности и вирулентности микроорганизмов приводят к увеличению процента стертых и абортивных форм послеродовых заболеваний, диагностика которых часто бывает затруднена [29, 30].

Также следует отметить, что за последние годы частота оперативной активности в родах имеет тенденцию к повышению. Так, в учреждении I уровня оказания акушерской помощи хирургические способы родоразрешения составляют 19,0–24,2%, на II уровне – 30–37%, на III уровне – 35–40%, а в специализированных научных центрах – до 70% [12]. Кесарево сечение (КС), несмотря на применение современного шовного материала и антибиотикопрофилактики, остается серьезным фактором риска возникновения ГВПЗ [20, 21]. Так, по данным ряда авторов, частота встречаемости эндометрита после оперативного родоразрешения составляет от 2,5 до 20%, при этом при патологических родах – 10–20%, а у женщин с высоким инфекционным риском – 13,3–54,3% [16, 22, 27, 31].

По данным отечественных авторов, частота ПЭ в общей популяции родильниц составляет после самопроизвольных родов (СР) 3–8%, после КС – 10–20% [16, 22], а частота акушерского перитонита после КС в родовспомогательных стационарах колеблется от 0,1 до 1,5%. Чаще всего эта патология развивается после оперативного родоразрешения (98%); при этом послеродовый эндомиометрит является одной из основных причин генерализации инфекции и формирования неполноценного рубца на матке [16, 21, 23].

Таким образом, в связи с перинатальной направленностью современного акушерства и снижением общего состояния здоровья женщин репродуктивного возраста значительно выросла частота абдоминального родоразрешения, что создает дополнительный риск для возникновения интраоперационных и послеоперационных осложнений [22]. Так, по мнению зарубежных и отечественных авторов, общая частота всех осложнений при абдоминальном родоразрешении составляет 16,3–21,4% [16, 22].

Значительное влияние на частоту послеродовых инфекционных осложнений оказывают уровень социально-экономического развития региона и организация медицинской помощи [22, 27]. При этом острым является вопрос системной организации медицинской помощи пациенткам с осложнениями послеродового периода. Так, родильницы лечатся в гинекологических стационарах, где нет условий для адекватного послеродового ухода и совместного пребывания матери и новорожденного. Также отсутствуют стандартизованные подходы к выполнению хирургических вмешательств при послеродовых осложнениях; при этом преобладают радикальные вмешательства на фоне недостаточного применения эндоскопических технологий [19, 32].

В исследованиях Обоскаловой Т.А. и Глухова Е.Ю., направленных на изучение региональных особенностей ГВПЗ, приводятся данные о системе профилактики ГВПЗ в родовспомогательных учреждениях Екатеринбурга и программе оказания медицинской помощи женщинам с осложнениями пуэрперия [33]. Так, с 2006 г., когда в городе Екатеринбурге произошло улучшение финансирования родильных домов, увеличилась доставка медикаментозных средств, расходных материалов и была усовершенствована техника абдоминального родоразрешения, частота тяжелых гнойно-септических осложнений, которые в том числе заканчивались органоуносящими операциями, достоверно снизилась практически в 2 раза. Однако ввиду увеличения частоты абдоминального родоразрешения (с 14,8 до 31,2% за период с 1998 по 2013 гг.) отметилась тенденция к увеличению случаев таких осложнений, как нагноение послеоперационной раны на передней брюшной стенке и несостоятельность рубца на матке (в 2 раза) [33].

Авторы показали, что для профилактики ГВПЗ важна определенная организационная структура родильных домов, предусматривающая максимальное разобщение рожениц и родильниц друг от друга, но при этом обеспечивающая совместное пребывание матери и ребенка. Актуальным является и наличие в роддоме взаимозаменяемых, циклически функционирующих подразделений высокого инфекционного риска: палат реанимации и интенсивной терапии, операционных, родовых [33].

Именно на основании новых данных об особенностях ГВПЗ в региональном аспекте в дальнейшем возможна разработка организационных мероприятий акушерско-гинекологической службы города и края, что позволит снизить частоту тяжелых форм послеродовых осложнений.

Цель исследования: изучить особенности анамнеза и клинической картины у больных с ГВПЗ по материалам г. Красноярска и Красноярского края.

Материалы и методы

На клинических базах Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование клинико-анамнестических данных 387 историй родов пациенток с различными осложнениями позднего послеродового периода и 446 историй родильниц с ПЭ за временной интервал 2017–2022 гг.

Первая группа исследования была выделена для определения структуры осложнений послеродового периода, оценки соматического статуса и клинико-анамнестических данных общей когорты родильниц по архивным данным родильных домов г. Красноярска. По данным второй группы проводилась оценка клинической картины и

анамнеза, особенностей течения ПЭ в зависимости от способа родоразрешения; при этом эта группа была разделена на две подгруппы: было проанализировано 205 историй родильниц после СР и 241 – после КС. Архивные данные набирались в архивах КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», Краевой клинической больницы, родильного дома № 1, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №4» (рис. 1).

Критерии включения: репродуктивный возраст, послеродовый период (до 42 суток включительно), гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, связанные с беременностью и родами, СР или роды путем КС.

Критерии исключения из исследования: эндометриты после прерывания беременности, акушерский перитонит, акушерский сепсис, вагинит, воспалительные заболевания придатков матки, диагностированные инфекции, передающиеся половым путем, в том числе в послеродовом периоде.

В ходе исследования оценивались клинико-анамнестические (сроки появления жалоб, боли внизу живота, выделения из половых путей (гноевидные/кровянистые), температура при поступлении), лабораторные и инструментальные данные (развернутый анализ крови, значение С-реактивного белка, ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ)), а также был проведен анализ проводимого лечения и его эффективности в группах сравнения (рис. 1).

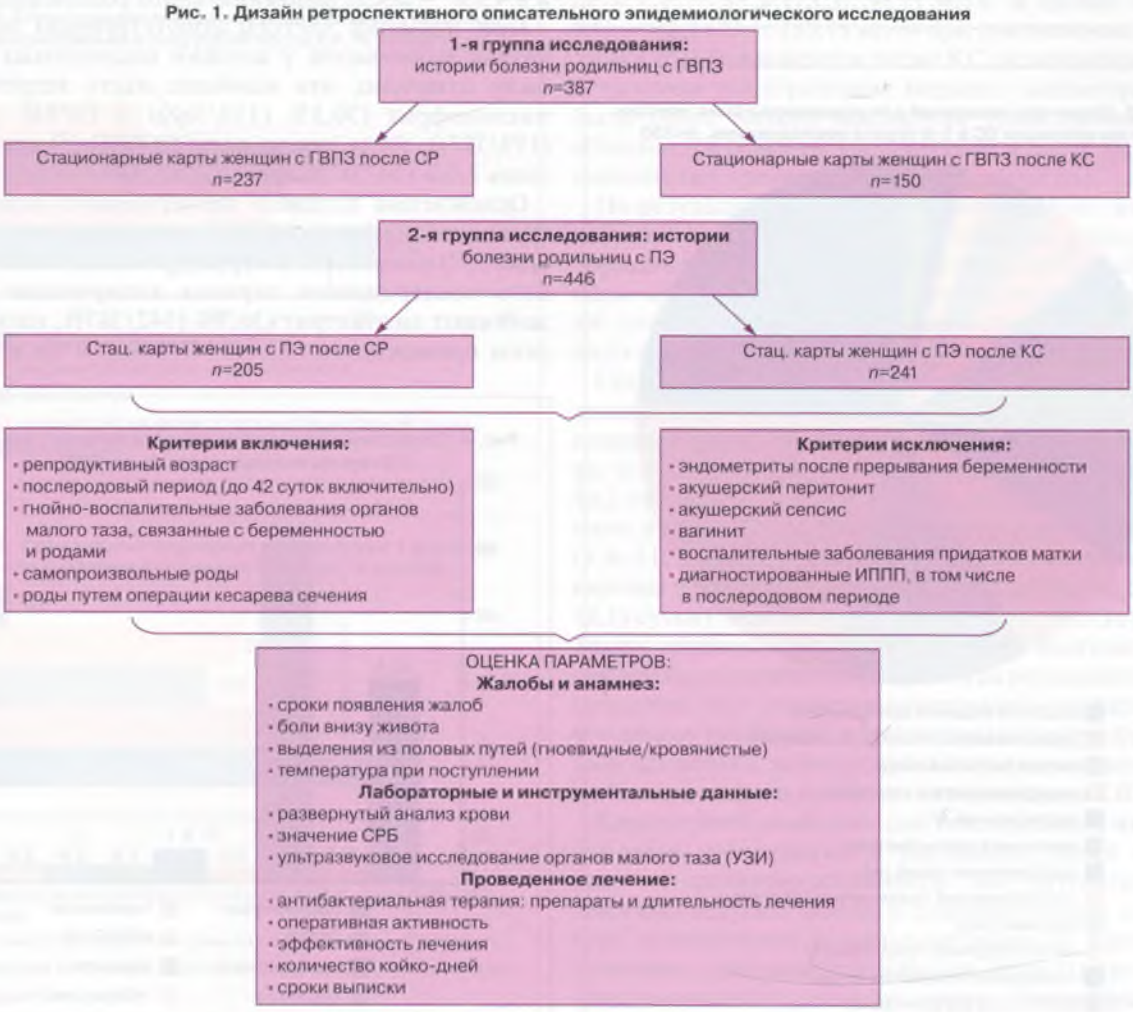
Географический разброс мест проживания пациенток представлен на рисунке 2. Следует отметить, что преобладающее количество родильниц с осложнениями послеродового периода (42,3% (164/387)) были из г. Красноярска.

Статистический анализ

Произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics. Определение необходимого объема выборки проводилось с использованием табличного метода. Оценка нормальности распределения производилась с помощью вычисления критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса с уровнем критической значимости $p>0,05$, в этом случае распределение признака считалось подчиняющимся закону нормального распределения. Описательная статистика представлена в виде качественных данных, представленных в %.

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное откло-

Рис. 1. Дизайн ретроспективного описательного эпидемиологического исследования



нение (SD), представленные в формате M (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального, они были описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3).

Рис. 2. Места проживания пациенток, госпитализированных в гинекологические отделения Красноярска с ГВПЗ (1-я группа исследования), %



Рис. 3. Структура показаний для родоразрешения женщин путем операции КС в 1-й группе исследования, *n*=150



Результаты

При анализе клинико-анамнестических данных пациенток 1-й группы было отмечено, что средний возраст родильниц с ГВПЗ составил 27,9 (27,4; 28,5) года. Родоразрешение этих женщин было произведено в среднем при сроке беременности 39,5 недели (38,3; 40,5), при этом 38,8% (150/387) были родоразрешены оперативным путем, а в 61,2% (237/387) случаев были СР. Следует отметить, что лишь в 33,9% случаев (131/387) пациентки переводились с ГВПЗ из родильных домов в гинекологические стационары, в остальных случаях (66,1%) родильницы были госпитализированы из дома бригадой скорой помощи или в результате их самообращения в стационар (256/387).

В структуре показаний к проведению оперативного родоразрешения в 1-й группе исследования лидирующую позицию занимали слабость родовой деятельности – 16% (24/150), рубец на матке после КС в анамнезе – 14,7% (22/150) и острая гипоксия плода – 8% (12/150); при этом преждевременный разрыв плодных оболочек имел место у 33,3% (50/150) пациенток (рис. 3).

По результатам гистологического заключения анализа плацент при клинически диагностированном хориоамнионите (15% (58/387)) диагноз был подтвержден в 3,5% случаев у родильниц после СР и в 4,6% – после абдоминального родоразрешения.

При изучении частоты сопутствующих соматических заболеваний у женщин исследуемых групп было отмечено, что наиболее часто встречались пиелонефрит (30,8% (119/387)) и ОРВИ (51,3% (199/387)), тогда как на долю COVID-19 пришлось лишь 2,6% (10/387) случаев (рис. 4).

Осложнения позднего послеродового периода в группе родильниц с ГВПЗ имели место у 25,9% (100/387) пациенток. В структуре осложнений позднего послеродового периода лидирующее место занимают эндометрит (36,7% (142/387)), нагноение раны промежности (11,1% (43/387)), а также гема-

Рис. 4. Сопутствующая соматическая патология у женщин 1-й группы исследования, % (*n*=387)



тометра (33,6% (130/387)), которая может рассматриваться как фактор риска развития эндометрита; при этом на фоне остатков плацентарной ткани она диагностировалась в 23,6% (31/130) случаев.

Наиболее частыми осложнениями в 1-й группе женщин после СР были: гематометра (27,3% (66/237)) и остатки плацентарной ткани (24% (57/237)), тогда как у пациенток после КС наиболее часто были диагностированы осложнения послеоперационной раны на передней брюшной стенке, частота которых составила 64,2% (96/150), из них: в 21,8% (21/96) – инфильтрация, в 19,8% (19/96) – серома, в 22,9% (22/96) – гематома (рис. 5, 6).

Все пациентки из родильных домов с вышеперечисленными осложнениями переводились в гинекологические отделения многопрофильных стационаров.

Средний возраст больных с ПЭ (2-я группа исследования), госпитализированных в гинекологические отделения г. Красноярска, составил 28,1 (27,2; 29,2) года, при этом первые роды были у 17,7% (79/446), вторые – у 7,2% (32/446), третьи – у 2,5% (11/446) и лишь у одной пациентки – шестые. Жалобы, с которыми пациентки были госпитализированы в стационар, манифестировали в среднем на 10,8 (9,9; 11,9) сутки послеродового периода. Следует отметить преобладание стертой формы ПЭ, при которой лишь в трети случаев диагностировались болезненность матки при пальпации (в 34,1% (70/205) после СР и в 34% (82/241) после КС), кровянистые выделения из половых путей (в 35,1% (72/205) после СР и в 27,8% (67/241) после КС), при том, что гноевидные выделения из половых путей, больше характерные для классической формы эндометрита, отмечались лишь у 18,5% (38/205) пациенток с ПЭ (табл. 1) после СР и несколько чаще – после абдоминального родоразрешения (21,2% (51/241)).

Во 2-й группе удовлетворительное состояние при поступлении было лишь у 38,1% (170/446) женщин, состояние средней тяжести – у 57,4% (256/446), тяжелое состояние было диагностировано у 1,1% (5/446), сепсис – у 3,4% (15/446); при этом в группе пациенток с ПЭ после КС значимо чаще отмечалось состояние средней степени тяжести (63,5% (153/241)), чем у женщин после СР (36,5% (88/241)).

По результатам показателей гемостаза выявлено несколько повышенное значение фибриногена – 4,7 г/л и несколько ускоренное протромбиновое время – 15,7 с. При этом следует отметить, что имеются статистически значимые различия в группе после КС и СР по уровням гемоглобина (в группе с СР – 116,9 (112,9; 120,9) г/л, в группе после КС – 104 (99,3; 108,6) г/л) и С-реактивного белка (в группе с СР – 39,5 (25,5; 56,1) мг/л, в группе после КС – 90,9 (70,1; 113,1) мг/л) при поступлении; при этом в группе пациенток после КС, осложнившегося в позднем послеродовом периоде эндометритом, были более низкие показатели гемоглобина, что объясняется объемом кровопотери, и более высокие показатели С-реактивного белка ($p<0,0001$).

По результатам УЗИ органов малого таза, выполненного при поступлении больных в стационар, обращают на себя внимание субинволютивные размеры матки, средние параметры которой составили: длина 77,2 (61,8; 93,4) мм, толщина 57,2 (48,4; 66,0) мм, ширина 76,7 (64; 88,4) мм.

Согласно данным ряда авторов, первые клинические симптомы ПЭ после оперативных родов появляются на 6±2 сутки послеродового периода, в то время как после спонтанных родов – на 4±2 сутки [17, 23, 34]. По результатам проведенного нами исследования ПЭ был диагностирован на 10,8 (9,9; 11,9) сутки, при этом после КС клиническая картина появлялась несколько раньше (на 10,5 (9,1; 12,1) сутки), чем после СР (на 11,3 (9,7; 13,1) сутки). Таким образом, дебют клинической картины ПЭ, как правило, возникает тогда, когда родильница уже находится вне родовспомогательного учреждения, что может приводить к несвоевременному обращению пациентки за медицинской помощью, запоздалой диагностике и развитию тяжелых форм ГВПЗ.

Характерной особенностью послеродовых инфекционных заболеваний в настоящее время является их полиэтиологичность. По литературным данным, ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: неферментирующим грамотрицательным палочкам (преимущественно *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*), энтерококкам (преимущест-

Рис. 5. Структура послеродовых осложнений в 1-й группе исследования в подгруппе после СР, % (n=237)



Рис. 6. Структура послеродовых осложнений в 1-й группе исследования в подгруппе после КС, % (n=150)



шее количество ГВПЗ диагностируется у женщин, родоразрешенных путем операции КС; при этом ведущую роль в структуре ГВПЗ занимает ПЭ, на который приходится 36,7% всех случаев послеродовых осложнений, тогда как в группе родильниц после абдоминальных родов лидирующую строчку занимают осложнения послеоперационной раны на передней брюшной стенке (64,2%).

Следует отметить, что симптомы ПЭ появляются в среднем на 11-е сутки послеродового периода, когда родильницы уже находятся вне родовспомогательного учреждения. Клиническая симптоматика ПЭ после операции КС манифестирует на 10-е сутки, что на сутки раньше, чем у пациенток после СР. Ввиду преобладания стертых клинических форм достаточно часто диагностика ГВПЗ запаздывает, приводя в 57,4% к состоянию средней степени тяжести, а в 3,4% – к развитию сепсиса.

Обращает на себя внимание оперативная активность в группе пациенток с ПЭ после абдоминального родоразрешения: практически в каждом втором случае (45,4%) проводится гистероскопия; при этом частота хирургического лечения составляет 84,6%, что значимо выше, чем в группе женщин с ПЭ после СР (65,4%).

В спектре патогенов, выделенных из полости матки, лидирующую позицию занимает грамотрицательная флора (в 44,2%), а среди наиболее часто выявляемых микроорганизмов диагностируются *Escherichia coli* (32,5%; среди них в 21,4% это БЛРС+*Escherichia coli*), *Enterococcus faecalis* (18,6%), *Staphylococcus epidermidis* (30,3%).

Также обращает на себя внимание резистентность выделенных *Escherichia coli* к ампициллину (в 35,8%). В то же время следует помнить о том, что БЛРС+*Escherichia coli*, высеваемая в 21,4%, имеет расширенный спектр резистентности, что может обусловливать неэффективность терапии пенициллинами и цефалоспоринами I–IV поколений. Однако наиболее частые схемы антибиотикотерапии, по данным нашего исследования, включали именно назначение препаратов группы защищенных пенициллинов (53,4%).

Заключение

Таким образом, ПЭ после абдоминальных родов протекает несколько тяжелее, чем у родильниц после СР: клиническая картина манифестирует на сутки раньше, больные при поступлении имеют более высокие показатели воспалительных маркеров и чаще имеют сопутствующую анемию (особенно в случае экстренного родоразрешения), антибактериальная терапия проводится дольше, чем женщинам с ПЭ после СР, а оперативная активность в отношении таких больных составляет 84,6% (в отличие от 65,4% у родильниц после СР).

С учетом постепенного роста числа резистентных микроорганизмов проблема антибиотикорезистентности с каждым днем становится все острее; при этом именно оптимизация использования противомикробных средств – ключевой приоритет глобальной стратегии борьбы с развитием супербактерий.

В этой связи требуются проведение дальнейших исследований, направленных на изучение региональных особенностей микробного пейзажа в очаге воспаления с определением антибактериальной чувствительности и резистентности выделенных микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам, а также оценка иммунологической резистентности макроорганизма на местном и системном уровнях. Данные исследования помогут в перспективе разработать рациональные схемы антибактериальной терапии и иммунокоррекции больных с ГВПЗ, снизить частоту их тяжелых деструктивных форм, сохранить репродуктивную функцию, а также достичь значительного социально-экономического эффекта за счет сокращения длительности терапии и сроков госпитализации данной категории больных.

Литература/References

1. *Сайдалиева Д.А., Додхоева М.Ф., Абдуллаева Р.А.* Эпидемиология и факторы риска развития материнского сепсиса. Вестник Авиценны. 2023; 25(2): 248-59. [Saydalieva D.A., Dodkhoeva M.F., Abdullaeva R.A. Epidemiology and risk factors for maternal sepsis. Avicenna Bulletin. 2023; 25(2): 248-59 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-248-259.
2. *Серов В.Н., Сухих Г.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 545-607. [Serov V.N., Sukhikh G.T., ed. Clinical Guidelines. Obstetrics and Gynecology. 4th ed., rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2014: 545-607. (in Russian)].
3. Российское общество акушеров-гинекологов. Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2017. 63 с. [Russian society of obstetricians and gynecologists. Association of obstetric anesthesiologists and resuscitators. Septic complications in obstetrics. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2017. 63 p. (in Russian)].
4. *Гранатович Н.Н., Волков В.Г.* Сепсис в родах и послеродовом периоде как причина региональной материнской смертности. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4(1): 36-9. [Granatovich N.N., Volkov V.G. Sepsis in childbirth and the postnatal period as a cause of the regional maternal mortality rate. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2017; 4(1): 36-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-36-39.
5. *Бойко Ю.П., Шаповалова М.А., Щербин А.В., Угурчиева Х.Ю., Кашкарова И.А.* Анализ материнской смертности в Российской Федерации. Основные тенденции. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2020; 1(3-4): 8-16. [Boyko Yu.P., Shapovalova M.A., Shherbin A.V., Ugurchieva Kh.Yu., Kashkarova I.A. Analysis of maternal mortality in the Russian Federation. The main trends. Caspian journal of medicine and pharmacy. 2020; 1(3-4): 8-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17021/2020.1.3-4.8.16.
6. *Knowles S.J., O'Sullivan N.P., Meenan A.M., Hanniffy R., Robson M.* Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. BJOG. 2015; 122(5): 663-71. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12892.
7. *Надеев А.П., Жукова В.А., Новоселов В.П., Низовцев К.А., Логинова А.Б.* Гнойно-септические заболевания в нозологической структуре материнской смерти. Вестник судебной медицины. 2021; 10(2): 26-33. [Nadeev A.P., Zhukova V.A., Novoselov V.P., Nizovtsev K.A., Loginova A.B. Purulent septic diseases in the nosological structure of maternal death. Bulletin o f Forensic Medicine. 2021;10(2): 26-33. (in Russian)].
8. *Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J.* et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2(6): e323-33. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-
9. *Кукуруза И.Л., Титаренко Н.В., Дацюк А.И., Столярчук О.В.* А[illegible]лу-чаев материнской смертности от сепсиса в Винницкой [illegible]

улучшения диагностики и лечения с позиции доказательной медицины. Медицина неотложных состояний. 2017; 3(82): 34-9. [Kukuruza I.L., Titarenko N.V., Datsyuk O.I., Stolyarchuk O.V. Analysis of maternal mortality from sepsis in the Vinnytsia region. Ways to improve the diagnosis and treatment from the standpoint of evidence-based medicine. Emergency medicine Journal. 2017; 3(82): 34-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.3.82.2017.102321.

10. *Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Лодыгина Н.С.* Анемия воспаления - предиктор развития послеоперационной инфекции в акушерстве. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022; 14(4): 53-61. [Korobkov N.A., Bakulina N.V., Lodyagina N.S. Anemia of inflammation is a predictor of the progression of postoperative infection in obstetrics. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2022; 14(4): 53-61. DOI: https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov114844.

11. *Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В.* Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77(1): 13-24. [Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022; 77(1): 13-24 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vramn1507.

12. *Милованов А.П., Миханошина И.А., Лебеденко Е.Ю.* Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде. Доктор.Ру. 2018; 6(150): 11-6. [Milovanov A.P., Mikhanoshina N.A., Lebedenko E.Yu. Clinical and morphological differential diagnosis of sepsis in labor and postpartum. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 11-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-11-16.

13. *Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Реброва Т.В., Бирюкова Н.В., Матвеев М.О.* Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(1): 68-72. [Chechneva M.A., Titchenko Iu.P., Rebrova T.V., Biriukova N.V., Matveev M.O. New approaches to the early diagnosis of postpartum endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(1): 68 72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202001168.

14. *Сахаутдинова И.В., Тихонова Т.Ф., Яркина Е.И., Шульженко М.С.* Клинические аспекты хирургических методов лечения послеродового эндометрита. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2018; 1: 172-7. [Sakhautdinova I.V., Tikhonova T.F., Yarkina E.I., Shulzhenko M.S. Clinical aspects of surgical methods of local treatment of postpartum endometriosis. Bulletin of Bashkir State Medical University. 2018; 1: 172-7. (in Russian)].

15. *Баринов С.В., Блауман Е.С., Лазарева О.В., Долгих В.Т., Попова Л.Д., Новиков Д.Г., Пьянова Л.Г.* Новый метод лечения больных с послеродовым эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(4): 65-71. [Barinov S.V., Blauman E.S., Lazareva O.V., Dolgikh V.T., Popova L.D., Novikov D.G., P'ianova L.G. A new method of treatment of patients with postpartum endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(4): 65 71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191904165.

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Послеродовой эндометрит. Клинические рекомендации. 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. Postpartum endometritis. Clinical guidelines. 2016. (in Russian)].

17. *Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Патеюк А.В.* Эффективность, безопасность и возможности иммунотропной терапии при послеоперационных эндометритах. Медицинский совет. 2018; 13: 50-6. [Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Pateyuk A.V. Efficiency, safety and possibilities of immunotropic therapy after surgical treatment of endometriosis. Medical Council. 2018; (13): 50-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-50-56.

18. *Дикуджаева Ш.А.* Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике послеродового эндометрита. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016; 11(4): 109-15. [Dokudaeva Sh.A. Current concepts of etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnosis of postpartum endometritis. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Centre. 2016; 11(4): 109-15 (in Russian)].

19. *Самчук П.М., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю.* Органосохраняющие технологии при гнойных воспалительных осложнениях кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(2): 96-103. [Samchuk P.M., Ishhenko A.I., Rozalieva Yu.Yu. Organ-sparing surgery for suppurative inflammatory complications of caesarean section. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2020; 19(2): 96-103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-96-103.

20. *Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А, Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С.* Кесарево сечение: прошлое и будущее. Гинекология. 2015; 17(3): 64-6. [Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Kopylova Yu.V., Dzhokhadze L.S. Caesarean section: past and future. Gynecology. 2015; 17(3): 64-6. (in Russian)].

21. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н.* Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 28-33. [Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N. Inconsistent uterine scar after cesarean section: causes of formation and treatment policy. Obstetrics and Gynecology. 2013; (12): 28-33 (in Russian)].

22. *Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Новиков А.А., Иванова О.В., Овчинникова Е.М.* Профилактика развития послеродового эндометрита у родильниц группы инфекционного риска. Акушерство и гинекология. 2013; 3: 75-9. [Tirskaya Yu.I., Barinov S.V., Dolgikh T.I., Novikov A.A., Ivanova O.V., Ovchinnikova E.M. Prevention of postpartum endometritis in puerperas at risk for infections. 2013; (3): 75-9 (in Russian)].

23. *Вересова А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Балушкина А.А.* Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12(4): 30-7. [Veresova A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Balushkina A.A. Current review of the development postpartum infectious and inflammatory complications. Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 2013; 12(4): 30-7. (in Russian)].

24. *Кузнецова Д.Е., Макаренко Т.А., Аверчук Е.С.* Особенности микробного пейзажа в очаге воспаления при послеродовых гнойно-воспалительных заболеваниях (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27(2): 101-7. [Kuznetsova D.E., Makarenko T.A., Averchuk E.S. Features of the microbial landscape in the focus of inflammation in postpartum purulent-inflammatory diseases (literature review). Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(2): 101-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202127021101.

25. *Рустамова Ш.Б., Худоярова Д.Р., Элтазарова Г.Ш.* Особенности течения беременности и исход родов на фоне цервицита шейки матки. Достижения науки и образования. 2019; 13(54): 70-2. [Rustamova S.B., Khudoyarova D.R., Eltazarova G.S. Features of the course of pregnancy and the outcome of childbirth against cervical cervicitis. Advances in science and education. 2019; 13(54): 70-2. (in Russian)].

26. *Токарева Е.П., Путалова И.Н., Кравченко Е.Н.* Возможности лимфатической коррекции в комплексном лечении острого послеродового эндометрита. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 2(57): 141-3. [Tokareva E.P., Putalova I.N., Kravchenko E.N. Possibilities of lymphaticTcorrection in complex treatment of the sharp postnatal endometritis. Mother and Child in Kuzbass. 2014; 2(57):141-3. (in Russian)].

27. *Агарков Н.М., Аксёнов В.В., Иванов А.В., Иванов В.А., Кича Л.И., Субботина Т.И.* Диагностическая значимость и кластеризация параметров системного гуморального иммунитета при остром эндометрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; [illegible] 750-3. [Agarkov N.M., Aksyonov V.V., Ivanov A.V., Ivanov V.A., [illegible], Subbotina T.I. The diagnostic significance and cluster[illegible] of systemic humoral immunity under acute endo[illegible]

Diagn. 2017; 62(12): 750-3. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-750-753.

28. *Агарков Н.М., Афанасова Е.П., Будник И.В.* Диагностика и прогнозирование острого эндометрита по информативным параметрам клеточного иммунитета. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(6): 15-20. [Agarkov N.M., Afanasova E.P., Budnik I.V. Diagnosis and prediction of acute endometritis according to informative features of cell immunity. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014; 63(6): 15-20 (in Russian)].
29. *Смирнова С.С., Егоров И.А., Голубкова А.А.* Гнойно-септические инфекции у родильниц. Часть 2. Клинико-патогенетическая характеристика нозологических форм, этиология и антибиотикорезистентность (обзор литературы). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99(2): 244-59. [Smirnova S.S., Egorov I.A., Golubkova A.A. Purulent-septic infections in puerperas. Part 2. Clinical and pathogenetic characteristics of nosological forms, etiology and antibiotic resistance (literature review)). Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2022; 99(2): 244-59. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.36233/0372-9311-227.
30. *Козлов Р.С.* Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии. РМЖ. 2014; 1: 79. [Kozlov R.S. The problem of antibiotic resistance in obstetrics and gynaecology. Russian Medical Journal. 2014; (1): 79. (in Russian)].
31. *Каримова Г.Н., Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Шмаков Р.Г.* Роль микрофлоры цервикального канала родильниц в раннем пуэрперии в развитии послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 71-8. [Karimova G.N., Muravyeva V.V., Priputnevich T.V., Shmakov R.G. Role of the microflora from the cervical canal of purperant women in the early puerperium in the development of postpartum endometritis. Obstetrics and Gynecology. 2016; (11): 71-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.71-8.
32. *Жабченко И.А.* Современные подходы к профилактике акушерского травматизма и его последствий. Репродуктивная медицина. 2020; 2(43): 50-5. [Zhabchenko I.A. Modern going near prophylaxis of obstetric traumatism and its consequences. Reproductive Medicine. 2020: 2(43): 50-5 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.37800/RM2020-1-15.
33. *Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Харитонов А.Н.* Динамика и структура инфекционно-воспалительных заболеваний позднего послеродового периода. Уральский медицинский журнал. 2016; 5: 5-9. [Oboskalova T.A., Glukhov E.Yu., Kharitonov A.N. Dinamics and structure of inflammatory infections in late postanatal period. Ural Medical Journal. 2016; 5: 5-9. (in Russian)].
34. *Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Патеюк А.В., Кохан С.Т.* Послеродовый эндометрит и его профилактика (обзор литературы). Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 4: 6-13. [Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Pateyuk A.V., Kokhan S.T. Postnatal endometritis and its prevention (review of literature). Science Review. Medical Science. 2016; 4: 6-13. (in Russian)].
35. *Saddam N.* Treatment of postpartum endometrities. Rev. Fac. Agron. (LUZ). 2018; 35: 527-37.
36. *Беженарь В.Ф., Шапкайц В.А., Добровольская И.А., Рукоткина Е.А., Нестеров И.М.* Возможности ранней диагностики современного акушерского сепсиса. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 15(2): 121-31. [Bezhenar V.F., Shapkaitz V.A., Dobrovolskaya I.A., Rukoyatkina E.A., Nesterov I.M. Opportunities for early diagnostics of contemporary obstetric sepsis. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021; 15(2): 121-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.183.
37. *Торобаева М.Т., Рыскельдиева В.Т.* Современный взгляд на профилактику послеродовых гнойно-септических осложнений. Научные исследования. 2017; 1(12): 73-81. [Torobaeva M.T., Ryskeldieva V.T. Modern view on the prevention of postpartum purulent-septic complications. Scientific research. 2017; 1(12): 73-81. (in Russian)].
38. *Егорова А.Т., Глебова Т.К., Маисеенко Д.А., Шапошникова Е.В.* Гнойно-воспалительные осложнения в акушерской практике по материалам краевой клинической больницы г. Красноярска. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 4: 47-51. [Egorova A.T., Glebova T.K., Maiseenko D.A., Shaposhnikova E.V. Pyoinflammatory complications in obstetric practice according to the materials of the Regional Clinical Hospital of Krasnoyarsk. Siberian Medical Review. 2015; (4): 47-51. (in Russian)].

Поступила 07.09.2023
Принята в печать 17.10.2023
Received 07.09.2023
Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:
Галкина Дарья Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, +7(923)376-94-33, dashsemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7516-5203
Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2899-8103
Бочанова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии им. доцента Б.М. Зельмановича, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, +7(913)522-16-58, bochanova@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-4371-2342
Шагеева Галина Александровна, к.м.н., консультант отдела организации педиатрической и акушерско-гинекологической помощи Министерства здравоохранения Красноярского края, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Красной армии, д. 3, +7(908)023-06-87, shageeva@kraszdrav.ru
Ульянова Инга Олеговна, к.м.н., доцент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, +7(913)534-97-33, Inga_Ulyanova@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-5354-6021
Автор, ответственный за переписку: Дарья Евгеньевна Галкина, dashsemch@mail.ru

Authors' information:
Darya E. Galkina, PhD, Associate Professor at the Department of Operative Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. VF. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, +7(923)376-94-33, dashsemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7516-5203
Tatyana A. Makarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Operative Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. VF. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2899-8103
Elena N. Bochanova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Microbiology named after Associate Professor B.M. Zelmanovich, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. VF. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, +7(913)522-16-58, bochanova@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-4371-2342
Galina A. Shageeva, PhD, Consultant of the Department of Organization of Pediatric and Obstetric-gynecological Care, Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Red Army str., 3, +7(908)023-06-87, shageeva@kraszdrav.ru
Inga O. Ulyanova, PhD, Associate Professor at the Department of Operative Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. VF. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, +7(913)534-97-33, Inga_Ulyanova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5354-6021
Corresponding author: Darya E. Galkina, dashsemch@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.Ю. РАЛЬНИКОВА, Б.В. АРАКЕЛЯН, А.Н. МОРОЗОВ, И.В. ВОЙДАК, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинской университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия

Аномалии прикрепления плаценты (placenta accreta spectrum, PAS) являются одним из самых серьезных осложнений беременности и послеродового периода. Несмотря на это, немалая часть остается не выявленной на догоспитальном этапе. Для диагностики PAS используются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Правильная пренатальная диагностика необходима для снижения осложнений у матери и плода при данной патологии. В статье приведен анализ показателей, анализируемых для выявления PAS при помощи МРТ.

Цель: *Изучить возможности МР-диагностики в оптимизации тактики хирургического лечения пациенток с врастанием плаценты.*

Материалы и методы: *Исследование представлено ретроспективным анализом медицинских карт 87 пациенток, родоразрешенных в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Беременные с врастанием плаценты (n=45, 52%) были разделены на 2 группы в зависимости от исхода оперативного родоразрешения: 1-я группа включила 30 (66,7%) пациенток, которым удалось выполнить кесарево сечение и метропластику, 2-я группа – 15 (33,3%) пациенток, подвергшихся вынужденной гистерэктомии. Всем пациенткам диагноз подтвержден послеоперационно при помощи патогистологического исследования. В группу сравнения вошли 42 (48%) беременные без патологии прикрепления плаценты.*

Результаты: *Было установлено, что наиболее часто (82,2% случаев) встречающимся МР-маркером врастания плаценты является нарушение строения маточно-плацентарного интерфейса; второе место по частоте встречаемости занимает наличие гипоинтенсивных полос в тканях плаценты – 73,3% случаев. При анализе показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp) получены следующие результаты: нарушение строения маточно-плацентарного интерфейса – Se 82,2%, Sp 76,2%; деформация стенки мочевого пузыря – Se 85,7%, Sp 81,6%; наличие широких гипоинтенсивных лент в плаценте – Se 73,3%, Sp 100%; изменения структуры плацентарной ткани и истончение миометрия в области нижнего сегмента – Se 64,4%, Sp 66,7%; интрамуральная и параметральная гиперваскуляризация – Se 62,2%, Sp 83,3%. Достоверно чаще при формах врастания плаценты, характеризующихся наиболее глубокой инвазией в шейку матки и подлежащие структуры, такие как параметрий, встречался такой МР-маркер, как «обнаженный сосуд». Во всех случаях наличия данного признака при МР-исследованиях в нашей выборке беременных хирургическое родоразрешение было завершено вынужденной гистерэктомией.*

Заключение: *Безусловно, МР-диагностика является вспомогательным методом диагностики врастания плаценты, и первично всем пациенткам группы риска должно быть выполнено УЗИ матки и плаценты. Однако при необходимости оценки патологических изменений кровоснабжения матки и топографии плацентарной инвазии МРТ представляет больший интерес в сравнении с ультразвуковой диагностикой.*

Ключевые слова: *врастание плаценты, плацента аккрета спектрум, плацента инкрета, плацента перкрета, МРТ плаценты, диагностика врастания плаценты, PAS.*

Вклад авторов: Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Ральникова А.Ю. – концепция и дизайн исследования; Ральникова А.Ю., Войдак И.В., Морозов А.Н. – сбор и обработка материала; Ральникова А.Ю. – статистическая обработка данных; Ральникова А.Ю., Аракелян Б.В. – написание текста; Аракелян Б.В., Беженарь В.Ф. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» 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: Ральникова А.Ю., Аракелян Б.В., Морозов А.Н., Войдак И.В., Беженарь В.Ф. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике врастания плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 125-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.227

©A group of authors, 2023

A.YU. RALNIKOVA, B.V. ARAKELYAN, A.N. MOROZOV, I.V. VOYDAK, V.F. BEZHENAR

THE POTENTIAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF PLACENTA ACCRETA

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg Russia

Placenta accreta spectrum (PAS) is one of the most serious complications of pregnancy and the postpartum period. Despite this, a considerable number of PAS cases remain undetected in the prehospital stage. Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) are commonly used for PAS diagnosis. A correct prenatal diagnosis is necessary to reduce maternal and fetal complications associated with this pathology. This article provides an analysis of the MRI parameters used to identify PAS.

Objective: *This study aimed to investigate the potential of magnetic resonance imaging (MRI) in optimizing the surgical treatment strategy in patients with placenta accreta spectrum.*

Materials and methods: *This study retrospectively analyzed the medical records of 87 patients who gave birth at the obstetrics and gynecology clinic of Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Pregnant women with placenta accreta (n=45, 52%) were divided into two groups based on the outcome of surgical delivery. Group 1 included 30 (66.7%) patients who underwent cesarean section and metroplasty, whereas Group 2 comprised 15 patients (33.3%) who had to undergo hysterectomy. The diagnosis was confirmed postoperatively in all the patients through histopathological examination. The control group included 42 pregnant women (48 %) with no placental pathology.*

Results: *The study found that the most common MRI marker of placenta accreta, present in 82.2% of cases, was an abnormal structure of the uteroplacental interface. The second most common marker was the presence of hypointense stripes in placental tissues, observed in 73.3% of cases. When analyzing the sensitivity (Se) and specificity (Sp) indicators, the following results were obtained: disruption of the structure of the uteroplacental interface: Se 82.2%, Sp 76.2%; deformation of the bladder wall: Se 85.7%, Sp 81.6%; the presence of wide hypointense bands in the placenta: Se 73.3%, Sp 100%; changes in the structure of placental tissue and thinning of the myometrium in the area of the lower segment: Se 64.4%, Sp 66.7%; intramural and parametric hypervascularization: Se 62.2%, Sp 83.3%. Significantly, in forms of placenta accreta characterized by the deepest invasion into the cervix and underlying structures, such as the parametrium, the MRI marker «naked vessel» was encountered more frequently. In all cases of this sign during MRI studies in our sample of pregnant women, surgical delivery had to be completed with hysterectomy.*

Conclusion: *MRI is an adjunct to the diagnosis of placenta accreta. Initially, all at-risk patients should undergo US of the uterus and placenta. However, when it is necessary to assess pathological changes in the uterine blood supply and topography of placental invasion, MRI is of greater interest than ultrasound diagnostics.*

Keywords: *placenta accreta, placenta accreta spectrum, placenta increta, placenta percreta, MRI of placenta, diagnosis of placenta accreta, PAS.*

Authors' contributions: Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Ralnikova A.Yu. – conception and design of the study; Ralnikova A.Yu., Voydak I.V., Morozov A.N. – material collection and processing; Ralnikova A.Yu. – statistical analysis; Ralnikova A.Yu., Arakelyan B.V. – drafting of the manuscript; Arakelyan B.V., Bezhenar V.F. – 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 Pavlov First SPSMU.
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: Ralnikova A.Yu., Arakelyan B.V., Morozov A.N., Voydak I.V., Bezhenar V.F. The potential of magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 125-132 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.227

Актуальной проблемой в свете развития хирургии матки и роста количества кесаревых сечений (КС) является патология прикрепления плаценты (PAS). КС при врастании плаценты, как правило, сопровождается острым, массивным кровотечением. Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности и осложняют до 8% всех родов [1]. Примерно 10% всех кровотечений в акушерстве приходится на долю приращения плаценты и нарушений ее отделения [2]. Этиология и патогенез данного состояния до сих пор остаются недостаточно изученными. В настоящее время средняя частота приращения плаценты составляет 1 случай на 1000–2500 родов [3, 4]. Учитывая тенденцию к росту частоты КС и хирургии матки во всем мире, линейно возрастает риск врастания плаценты [5]. В настоящее время активно разрабатываются и внедряются методики органосохраняющего вмешательства с использованием различных ангиографических и хирургических методов регионального блока кровотока [2, 5–8]. Однако для реализации такого подхода пациентка не должна находиться в обычном город-

ском родильном доме, который не располагает нужными возможностями и наличием разнопрофильных отделений в своей структуре. Родоразрешение беременной с PAS должно проводиться в плановом порядке, а операционная бригада должна состоять из специалистов разного профиля: акушеров-гинекологов, сосудистых хирургов, интервенционных хирургов, анестезиологов, трансфузиологов, неонатологов, а при прорастании плаценты в соседние органы и анатомические структуры список смежных специалистов значимо расширяется [2]. Безусловно, что для обеспечения правильной маршрутизации таких пациенток важна своевременная пренатальная диагностика [8–11]. Диагностика приращения плаценты осложняется скудной клинической картиной и отсутствием специфических ультразвуковых признаков при нормальной локализации и неглубокой инвазии плаценты в миометрий. Для своевременного выявления приращения плаценты необходимо проявлять особенную клиническую настороженность у женщин с КС и миомэктомией в анамнезе, а также при предлежании плаценты. «Золотым стандартом» первичной диагностики врастания плаценты является ультразвуковая визуализация [9]. Полученные данные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) существенно зависят от навыков врача; также не всегда можно вывести для осмотра зону интересов и достоверно оценить признаки инвазии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) необходима для более точной визуализации, оценки топографии, взаимоотношения тканей, особенно при локализации области врастания по задней стенке матки, малодоступной для ультразвуковой визуализации.

Как правило, наилучшую визуализацию врач получает в Т2-взвешенных проекциях. Важен и срок выполнения исследования, особенно важно, что нормальный миометрий физиологически истончен к доношенному сроку гестации, а плацента принимает неоднородную структуру, и, учитывая, двигательную активность плода, отличить в достаточной мере патологию от нормы крайне сложно. Принимая во внимание упомянутые выше особенности, оптимальный срок для проведения МРТ находится в промежутке между 30 и 35 неделями беременности [8, 9, 12, 13].

Совместный консенсус Общества абдоминальной радиологии (SAR) и Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) выделил 7 основных анализируемых признаков врастания плаценты по данным МРТ: внутриплацентарные темные полосы Т2, выпячивание матки/плаценты, потеря ретроплацентарной линии Т2, истончение/разрыв миометрия, разрыв стенки мочевого пузыря, фокальная экзофитная плацентарная масса и аномальная сосудистая сеть плацентарного ложа [11, 13].

Дополнительный интерес в прогностическом плане вызывает симптом «обнаженного сосуда», представляющий собой хотя бы 1 линейную структуру диметром 5 мм и длиной около 2 см. Сама по себе гиперваскуляризация – признак при МРТ, имеющий специфичность до 80%; значения чувствительности колеблются от 42 до 69% [14]. При макроскопическом исследовании выявляется сеть субхорионических ветвистых стволовых сосудистых структур диаметром 3–5 мм, длиной 2–8 см [15]. Свое название они получили ввиду того, что минимально окружены тканями хориона и, проникая через толщу плаценты, давали минимальное количество ветвей. Dighe M. из Вашингтона опубликовала сходные данные о значимости диаметра внутриплацентарной сосудистой сети плода в прогнозе врастания плаценты; диаметр сосуда 2 мм или более часто встречался при наличии PAS, тогда как диаметр сосуда 3 мм или более был ассоциирован с более глубокой степенью инвазии и риском перипортальных кровотечений [16].

Важной задачей в диагностике врастания плаценты является не только выбор тактики, срока родоразрешения, доступа, техники операции и метода деваскуляризации, но и снижение ложноположительных результатов, что может приводить к гипердиагностике и увеличению перинатальной заболеваемости ввиду досрочного родоразрешения [17].

Цель исследования: изучить возможности МР-диагностики в оптимизации тактики хирургического лечения пациенток с врастанием плаценты.

Материалы и методы

Исследование представлено ретроспективным анализом медицинских карт пациенток (средний возраст 36,4 (5,1) года), родоразрешенных в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России в период с 2017 по 2021 гг. Беременные с врастанием плаценты (n=49) были разделены на 2 группы в зависимости от исхода оперативного родоразрешения: 1-я группа включила 34 пациентки, которым удалось выполнить КС и метропластику, 2-я группа – 15 пациенток, подвергшиеся вынужденной гистерэктомии. В группу сравнения вошли 42 беременные без патологии прикрепления плаценты. Причинами для так называемой органоуносящей операции (гистерэктомии) в группе 2 послужила техническая невозможность выполнения метропластики ввиду прорастания тканей плаценты в параметрии и в области внутреннего зева и/или тотальное циркулярное прорастание тканей шейки матки.

Все пациентки родоразрешены в период 34–36 недель гестации, в сроки, достаточные для благоприятного прогноза адаптации новорожденного, но и достаточно ранние для того, чтобы свести к минимуму риск экстренной операции в связи с развитием родовой деятельности. Извлечение плода выполнялось через «классический» корпоральный разрез на матке либо доступом по Фритчу в зависимости от зоны плацентации. После погружения пересеченной пуповины в полость матки разрез ушивался двухрядным швом с дальнейшей метропластикой в зоне врастания. Региональный блок кровотока во всех случаях осуществлялся наложением турникетов на общие подвздошные артерии и подвешивающие связки яичников до начала этапа метропластики. Средний объем кровопотери в случаях, завершенных метропластикой, при гравиметрии составил 2253 (729) мл, в ситуациях, потре-

бовавших гистерэктомии, кровопотеря составила 3500,0 (2375; 5230) мл, технология Cell-Saver была применена во всех случаях.

Всем пациенткам до операции было выполнено и УЗИ, и МРТ. МРТ проводилась в сроках с 20 по 36 недели гестации (медиана 32 недели) на МР-томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с использованием стандартных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений) с жироподавлением, DWI с b=1000, с задержкой и без задержки дыхания в трех ортогональных плоскостях, ориентированных по оси матки и оси плаценты, в положении пациенток лежа на спине. Из исследования были исключены 2 пациентки с PAS и многоплодной беременностью, а также 1 пациентка с металлоконструкцией черепа и 1 беременная, страдающая клаустрофобией.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы StatTech v. 3.1.8, Microsoft Excel. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Анализ чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностических ценностей выполнялся с использованием метода четырехпольных таблиц.

Результаты

При анализе полученных томограмм исследовались следующие признаки:

- нарушение маточно-плацентарного интерфейса (потеря гипоинтенсивной линии);
- однородность/гетерогенность структуры плаценты;
- толщина плацентарного диска;
- наличие внутриплацентарных «черных» полос;
- интрамуральная и параметральная гиперваскуляризация;
- деформация стенки мочевого пузыря;
- истончение миометрия.

Также было отмечено наличие особых диагностических находок, таких как «мостовидные» сосуды, представляющие собой перпендикулярные сосуды на границе плаценты с миометрием, и симптом «обнаженного» сосуда – сосуд диаметром 3–4 мм длиной более 2 см, не дающий на своем пути коллатеральных веток (табл. 1).

Для описанных качественных признаков нами были вычислены чувствительность (Se), специфичность (Sp) и прогностическая ценность. Также проведены анализ частоты встречаемости в зависимости от морфологического типа врастания и корреляция с операционным исходом. При вычислении данных показателей нами были сравнены данные МРТ беременных с истинным врастанием плаценты (гистологически верифицированы, n=45) с данными МРТ пациенток, которым диагноз не был подтвержден гистологически (группа сравнения, n=42) (табл. 2).

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что наиболее специфичным МР-признаком для диагностики врастания плаценты является наличие гипоинтенсивных лент в плацентарной ткани, соответствующих наличию патологической васкуляризации этих тканей.

Согласно полученным данным, при сравнении в различных по глубине типах врастаний были установлены существенные различия в изменениях стенки мочевого пузыря (p=0,005, используемый метод:

Таблица 1. Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%
Нарушение строения маточно-плацентарного интерфейса	Присутствует ретроплацентарная зона	8/45	17,8
	Отсутствует ретроплацентарная гипоинтенсивная зона	37/45	82,2
МР-структура плацентарной ткани	Гетерогенная плацента	29/45	64,4
	Однородная плацента	16/45	35,6
Изменение контура стенки мочевого пузыря (абс. из числа форм с поражением стенки мочевого пузыря)	Отсутствует признак	1/7	14,3
	Неровность контуров мочевого пузыря	6/7	85,7
Наличие широких «лент» при МРТ	Отсутствует признак	12/45	26,7
	Плацента с гипоинтенсивными полосами	33/45	73,3
«Особые» диагностические находки	Мостовидные сосуды	8/45	19,0
	Обнаженный сосуд	6/45	14,3
Гиперваскуляризация параметрия и интрамуральная	Присутствует гиперваскуляризация	28/45	62,2
	Отсутствует признак	17/45	37,8
Толщина миометрия на МРТ	Толщина миометрия менее 2 мм	29/45	64,4
	Толщина миометрия 2 мм и более	16/45	35,6

Хи-квадрат Пирсона). Наличие деформации контура стенки мочевого пузыря было выявлено в 85,7% случаев *placenta percreta*; однако признак также встречался и при менее глубокой инвазии тканей плаценты, не доходящей до стенки мочевого пузыря. Наличие деформации стенки мочевого пузыря и подозрения на экзофитные включения в просвете мочевого пузыря нередко дают ложноположительные результаты ввиду буллезного отека, обнаруживаемого на предоперационной цистоскопии, и расширения подслизистых сосудов.

Также стоит выделить особый тип плацентарной гиперваскуляризации, а именно включение в плацентарной ткани изменений по типу «обнаженного сосуда» (рис. 1, 2). Мы провели анализ встречаемости данного признака среди наших пациентов. Любопытным наблюдением явилось то, что данный симптом в нашей выборке встречался только при наличии *placenta percreta* – 6 случаев, а именно при поражении параметриев, и не встречался при плацентарной инвазии, ограниченной миометрием. «Мостовидные сосуды» были менее специфичны, тем не менее, их наличие также сопровождало тяжелые формы врастания, обусловленные более глубокой инвазией ворсин хориона, – 8 случаев.

Является ли симптом «обнаженного сосуда» патогномоничным для параметральной инвазии или нет, еще предстоит выяснить; однако в ходе исследования установлена его связь с частотой гистерэктомий в группах с наличием симптома «обнаженного сосуда», что, вероятно, обусловлено мощной сосудистой сетью коллатералей и неоангиогенезом. Во всех случаях обнаружения данного признака впоследствии была выполнена вынужденная гистерэктомия (рис. 3–6, пациентка Н., 37 лет).

Стоит отметить, что медианные значения толщины плаценты составили 49 (16) мм и находились в диа-

Рис. 1. МРТ *placenta percreta*, симптом «обнаженного сосуда»

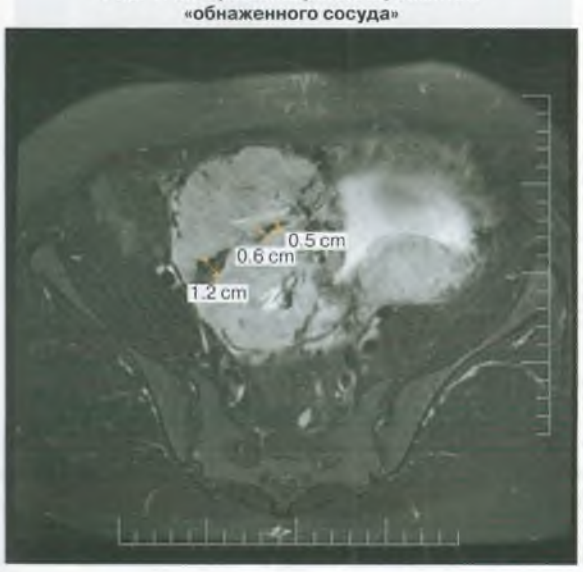


Рис. 2. МРТ *placenta percreta*, симптом «обнаженного сосуда»

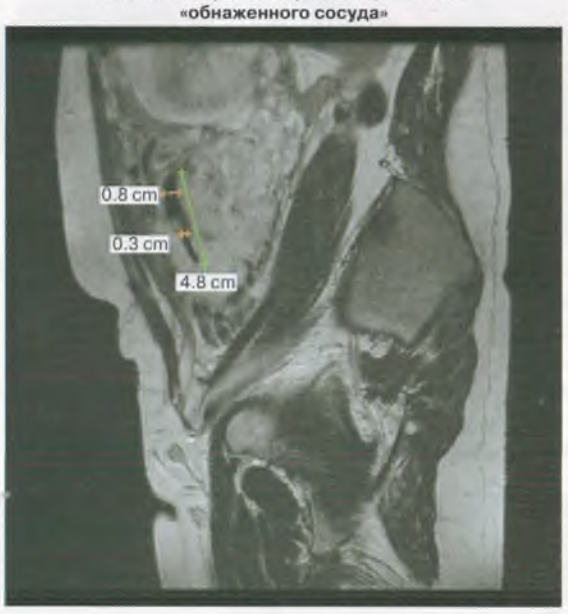


Таблица 2. Анализ МР-признаков врастания плаценты

Название признака	МРТ	Гис +	Гис -	Se,%	Sp,%	PPV	NPV
Нарушение строения маточно-плацентарного интерфейса	+ -	37 8	10 32	82,2 (67,95–92)	76,12 (60,55–87,95)	78,7 (67,93–86,6)	80 (67,6–88,46)
МР-структура плацентарной ткани	+ -	29 16	17 25	64,4 (47,78–78,13)	59,5 (43,28–74,37)	63,04 (52,7–73,32)	60,98 (49,51–71,34)
Изменение контура стенки мочевого пузыря (сравнение форм *placentae percretae* с поражением мочевого пузыря с формами без инвазии стенки мочевого пузыря)	+ -	6 1	7 31	85,7 (42,1–99,64)	81,6 (65,67–92,26)	46,2 (29,14–64,11)	96,9 (83,38–99,48)
Наличие широких гипоинтенсивных лент в плаценте	+ -	33 12	0 42	73,3 (58,06–85,4)	100 (95,59–100)	100 (89,42–100)	77,78 (68,31–85,03)
Интрамуральная и параметральная гиперваскуляризация	+ -	28 17	7 35	62,22 (46,54–76,23)	83,33 (68,64–93,03)	80 (66,21–89,09)	67,31 (58,02–75,41)
Истончение миометрия менее 2 мм	+ -	29 16	14 28	64,44 (48,78–78,13)	66,67 (50,45–80,43)	67,44 (56,18–76,99)	63,64 (52,79–75,39)

Точный критерий Фишера ($p<0,05$).
Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная прогностическая ценность, NPV – отрицательная прогностическая ценность, Гис – гистологическая верификация.

пазоне от 22 до 79 мм. Толщина миометрия также не была достоверным диагностическим маркером инвазии, так как в конце III триместра в норме толщина миометрия здоровой матки может достигать около 2 мм. Данный признак лишь вводит в заблуждение и не нашел корреляционной связи с морфологией врастания и операционными исходами.

Рис. 3. Макропрепарат плаценты при врастании в параметрий (стрелками указаны мощные сосудистые структуры)



Рис. 4. Макропрепарат матки с врастанием плаценты в параметрий (стрелками указаны мощные сосудистые структуры)



Заключение

Безусловно, МР-диагностика является вспомогательным методом диагностики врастания плаценты, и первично всем пациенткам группы риска должно быть выполнено УЗИ матки и плаценты. Однако при необходимости оценки патологических изменений кровоснабжения матки и топографии плацентарной инвазии МРТ представляет больший

Рис. 5. Корональная проекция МРТ.
1 – интрамуральная гиперваскуляризация;
2 – измененный контур мочевого пузыря

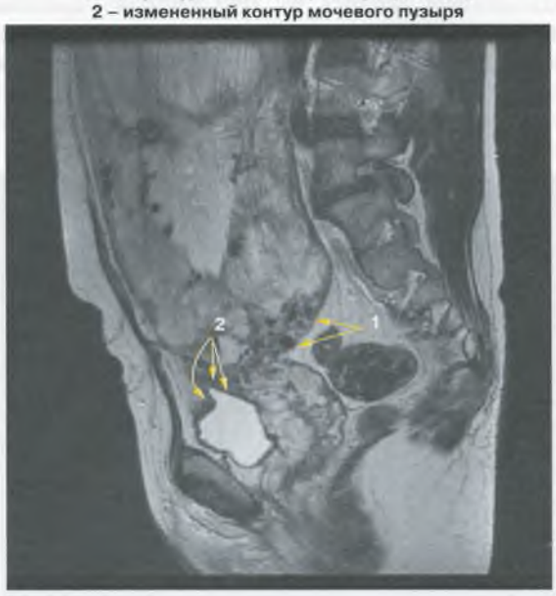
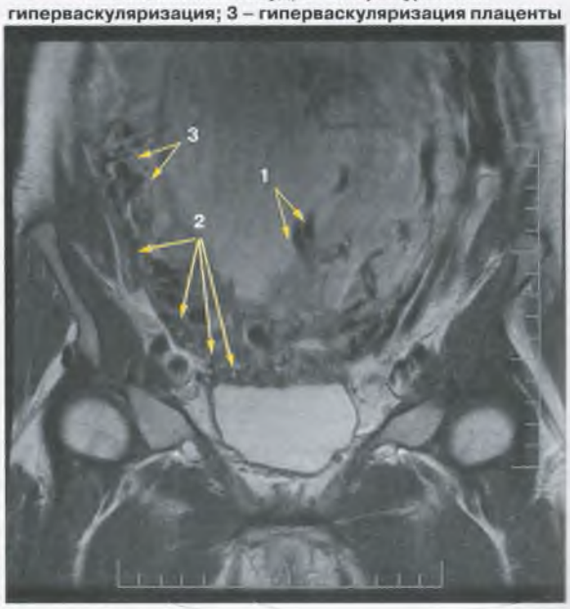


Рис. 6. Корональная проекция МРТ.
1 – обнаженный сосуд; 2 – интрамуральная гиперваскуляризация; 3 – гиперваскуляризация плаценты



интерес в сравнении с ультразвуковой диагностикой.

Достаточно высокой чувствительностью обладают нарушения строения маточно-плацентарного интерфейса – 82,2% и наличие широких гипоинтенсивных лент в плаценте – 73,3% (Sp 100%), а также такие маркеры патологической инвазии плаценты, как интрамуральная и параметральная гиперваскуляризация (Se 62,2%, Sp 83,3%). Сопоставление этих данных, возможно, позволит прогнозировать тактику родоразрешения: подобрать уровень и метод блока регионального кровотока, состав хирургической бригады и предположить конечный объем оперативного вмешательства.

Возможно, что при ожидаемой глубокой инвазии в шейку матки и параметрии, когда технически восстановление нормальной анатомии матки с высокой степенью вероятности невозможно, целесообразно сдвинуть сроки вмешательства ближе к доношенному сроку гестации.

Литература/References

1. *Баев О.Р.* Послеродовое кровотечение. Что нового? Медицинский оппонент. 2018; 1(4): 58-64. [Baev O.R. Postpartum bleeding. What's new? Medical opponent. 2018; 1(4): 58-64. (in Rusian)].
2. *Либова Т.А., Аракелян Б.В., Резник В.А., Рухляда Н.Н., Прохорович Т.И.* Способ уменьшения объема кровопотери при врастании плаценты. 2 698 051 C1 Российская Федерация. [Libova T.A., Arakelyan B.V., Reznik V.A., Rukhlyada N.N., Prokhorovich T.I. A way to reduce the volume of blood loss during placental growth. 2,698,051 C1 Russian Federation. (in Russian)].
3. *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.
4. *Kayem G., Seco A., Beucher G., Dupont C., Branger B., Crenn Hebert C.* et al. Clinical profiles of placenta accreta spectrum: the PACCRETA population-based study. BJOG. 2021; 128(10): 1646-55. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16647.
5. *Куликов И.А., Шмаков Р.Г., Белоусова Т.Н., Плахотина Е.Н., Низяева Н.В., Гейлис И.А., Искаков Д.Д., Милютина Е.Р., Вдовиченко Е.А., Прочаковский Д.В.* Эффективность метода дистального компрессионного гемостаза с применением турникетов в сочетании с баллонной тампонадой влагалища вагинальным катетером Жуковского при родоразрешении беременных с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 58-66. [Kulikov I.A., Shmakov R.G., Belousova T.N., Plakhotina E.N., Nizyaeva N.V., Geilis I.A., Iskakov D.D., Milyutina E.R., Vdovichenko E.A., Prochakovsky D.V. Efficacy of the tourniquet hemostasis combined with vaginal balloon tamponade using a Zhukovsky vaginal catheter during delivery in placenta accreta spectrum Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 58-66 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.58-66.
6. *Ральникова А.Ю., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Линде В.А., Габелова К.А., Молчанов О.Л.* Успешное органосохраняющее хирургическое лечение у пациентки с врастанием предлежащей плаценты в область рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2020; 2; 183-9. [Ralnikova A.Yu., Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Linde V.A., Gabelova K.A., Molchanov O.L. Successful organ-sparing surgical treatment in a patient with the placenta previa growing into the uterine scar region. Obstetrics and Gynecology. 2020; (2): 183-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.183-189.
7. *Курцер М.А., Григорьян А.М., Бреслав И.Ю., Амбарцумян Г.А., Мкртычян Б.Т., Сергачева А.С.* Непосредственные результаты временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при врастании плаценты. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8(2): 176-84. [Kurtser M.A., Grigoryan A.M., Breslav I.Yu., Ambartsumyan G.A., Mkrtychyan B.T., Sergacheva A.S. Immediate results of temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in placenta accreta. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2021; 8(2): 176-84 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-2-176-184.
8. *Chanclud J., Nguyen T., Alison M., Thomassin-Naggara I., Adamsbaum C., Bazot M.* et al. Imagerie des anomalies d'insertion placentaire : le rôle du radiologue. Journal D'imagerie Diagnostique et Interventionnelle. 2020; 10: 1-12. doi:10.1016/j.jidi.2020.10.013.
9. Expert Panel on Women's Imaging; *Poder L., Weinstein S., Maturen K.E., Feldstein V.A., Mackenzie D.C., Oliver E.R.* et al. ACR Appropriateness Criteria® Placenta Accreta Spectrum Disorder. J. Am. Coll. Radiol. 2020; 17(5S): S207-S214. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.031.
10. *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.
11. *Jha P., Pöder L., Bourgioti C., Bharwani N., Lewis S., Kamath A.* et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. Eur. Radiol. 2020; 30(5):2604-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06617-7.
12. *Horowitz J.M., Berggruen S., McCarthy R.J., Chen M.J., Hammond C., Trinh A.* et al. When timing is everything: are placental MRI examinations performed before 24 weeks' gestational age reliable? AJR Am. J. Roentgenol. 2015; 205(3): 685-92. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.14.14134.
13. *Kilcoyne A., Shenoy-Bhangle A.S., Roberts D.J., Sisodia R.C., Gervais D.A., Lee S.I.* MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls. AJR Am. J. Roentgenol. 2017; 208(1): 214-21. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.16281.
14. *Bourgioti C., Konstantinidou A.E., Zafeiropoulou K., Antoniou A., Fotopoulos S., Theodora M.* et al. Intraplacental fetal vessel diameter may help predict for placental invasiveness in pregnant women at high risk for placenta accreta spectrum disorders. Radiology. 2021; 298(2): 403-12. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200273.
15. *Konstantinidou A.E., Bourgioti C., Fotopoulos S., Souka E., Nikolaidou M.E., Zafeiropoulou K., Moulopoulos L.A.* Stripped fetal vessel sign: a novel pathological feature of abnormal fetal vasculature in placenta accreta spectrum disorders with MRI correlates. Placenta. 2019; 85: 74-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.005.
16. *Dighe M.* Intraplacental fetal vessels: an additional sign for placenta accreta spectrum. Radiology. 2021; 298(2): 413-4. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020204118.
17. *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.

Поступила 04.10.2023
Принята в печать 14.11.2023
Received 04.10.2023
Accepted 14.11.2023

Сведения об авторах:
Ральникова Анна Юрьевна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Anna.ralnikova1510@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1875-4567,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Аракелян Бюзанд Вазгенович, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, byuzand@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-7997, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Морозов Алексей Николаевич, заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии №1, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, morozovan1983@gmail.com 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Войдак Инна Вячеславовна, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии №1, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, voydak@spbgmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8203-3305, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Автор, ответственный за переписку: Анна Юрьевна Ральникова, Anna.ralnikova1510@gmail.com

Authors' information:
Anna Yu. Ralnikova, Obstetrician-Gynecologist at the Department of Pregnancy Pathology, Clinic of Obstetrics and Gynecology, IP. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Anna.ralnikova1510@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1875-4567, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Buzand V. Arakelyan, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Deputy Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, IP. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, byuzand@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-7997, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Vitaly F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, IP. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Alexey N. Morozov, Head of X-ray Computed Tomography Department No. 1, IP. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, morozovan1983@gmail.com, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Inna V. Voydak, Radiologist, X-ray Computed Tomography Department No.1, IP. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, voydak@spbgmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8203-3305, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Corresponding author: Anna Yu. Ralnikova, Anna.ralnikova1510@gmail.com

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2024 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».

www.bionika-media.ru













Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :

+7 (495) 786-25-41

16+ Реклама

bionika media

©Коллектив авторов, 2023

В.А. ПРОНИНА, А.В. СОКОЛОВА, Г.Е. ЧЕРНУХА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

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

Цель: *Провести оценку клинико-анамнестических данных пациенток с разными формами наружного генитального эндометриоза (НГЭ) с учетом перенесенных оперативных вмешательств.*

Материалы и методы: *Проведено одномоментное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ в период с 2021 по 2023 гг., в которое были включены 200 пациенток (средний возраст – 32,03 (7,15) года) с наличием НГЭ, верифицированного по данным экспертного ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. В зависимости от формы эндометриоза пациентки были распределены на 3 группы: с перитонеальным эндометриозом (ПЭ), эндометриоидными кистами (ЭК) и глубоким эндометриозом (ГЭ); при сочетанной патологии включение в ту или иную группу осуществлялось по наиболее тяжелой форме НГЭ. Выполнены прицельный сбор жалоб женщин путем опроса и анкетирования, а также комплексный анализ клинико-анамнестических данных, включая предшествующее оперативное и медикаментозное лечение.*

Результаты: *Анализ полученных данных показал, что каждая 3-я пациентка обращалась на прием с жалобами, не характерными для эндометриоза. В каждом 3-м случае ЭК были случайной находкой, выявленной по УЗИ. При прицельном опросе было установлено, что среди пациенток с ЭК 23,4% не имели характерных для эндометриоза жалоб на тазовую боль, в то время как в группе женщин с ПЭ – 10,0%, ГЭ – лишь 2,7%. Каждая 3-я пациентка уже имела как минимум одно оперативное вмешательство в анамнезе, при этом 30,2% из них не получали супрессивную гормонотерапию, а 39,7% она назначалась короткими курсами. В дальнейшем частота рецидивов составила 94,7% среди пациенток, не получавших гормонотерапию, и 92% – при приеме короткого курса супрессивной гормонотерапии, независимо от ее вида. Было установлено, что после предшествующего оперативного лечения по поводу ПЭ и ЭК у 48,7% пациенток впоследствии был диагностирован ГЭ. Среди пациенток с предшествующей операцией по поводу ЭК у 41,9% произошел рецидив ЭК, у 54,8% – прогрессия в ГЭ, в то время как ГЭ в 85,7% случаев рецидивировал в ту же форму НГЭ.*

Заключение: *Пациентки с НГЭ в каждом 3-м случае обращаются на прием с жалобами, не характерными для эндометриоза. Прицельный сбор жалоб и анамнеза может позволить заподозрить эндометриоз уже на первичном амбулаторном приеме, тем самым сократить время до постановки диагноза и назначения терапии. Короткие курсы супрессивной гормонотерапии, независимо от ее вида, не являются профилактикой рецидивов и прогрессирования эндометриоза после оперативного лечения.*

Ключевые слова: *эндометриоз, диагностика наружного генитального эндометриоза, болевой синдром, послеоперационные рецидивы.*

Вклад авторов: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. – разработка концепции исследования; Пронина В.А., Соколова А.В. – сбор и анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Чернуха Г.Е. – редактирование и утверждение текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
Благодарность: Авторы выражают благодарность к.ф.-м.н. Симич-Лафицкому Н.Д. за статистическую обработку и математическое описание полученных в процессе исследования данных.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Пронина В.А., Соколова А.В., Чернуха Г.Е. Клинические проявления и частота рецидивов различных форм наружного генитального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 134-142
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.234

©A group of authors, 2023

V.A. PRONINA, A.V. SOKOLOVA, G.E. CHERNUKHA

CLINICAL MANIFESTATIONS AND RECURRENCE RATES OF VARIOUS FORMS OF EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS

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

Objective: *This study aimed to evaluate the clinical and anamnestic data of patients with different forms of extragenital endometriosis (EGE), considering previous surgical interventions.*

Materials and methods: *A cross-sectional study was conducted at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P from 2021 to 2023. The study involved 200 patients (mean age: 32.03 (7.15) years) with EGE, diagnosed using pelvic ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI). Patients were categorized into 3 groups based on the form of endometriosis: peritoneal endometriosis (PE), endometrioid cysts (EC), and deep endometriosis (DE). In cases of combined pathology, inclusion in a specific group was determined based on the most severe form of EGE. Women's complaints were obtained through interviews, questionnaires, and comprehensive analysis of clinical and anamnestic data, including previous surgical and drug treatments.*

Results: *The study revealed that one in every three patients had complaints not typically associated with endometriosis. In every third case, the EC was incidentally identified using ultrasonography. When specifically questioned, 23.4% of patients with EC did not experience the characteristic pelvic pain associated with endometriosis, compared to 10.0% in the PE group and only 2.7% in the DE group. One in every three patients had undergone at least one previous surgical intervention, with 30.2% of them not receiving suppressive hormone therapy and 39.7% receiving short courses. Subsequently, the recurrence rate was 94.7% among patients who did not receive hormone therapy and 92% among those who received a short course of suppressive hormone therapy, irrespective of hormone therapy type. After previous surgical treatment for PE and EC, 48.7% of patients were subsequently diagnosed with DE. Among patients with previous surgery for EC, 41.9% experienced EC recurrence and 54.8% progressed to DE, whereas DE recurred to the same form of EGE in 85.7% of cases.*

Conclusion: *In one in every three cases, patients with EGE presented with complaints that were not typical of endometriosis. A targeted collection of complaints and medical history can aid in suspecting endometriosis as early as the initial outpatient visit, thereby reducing the time before diagnosis and treatment. Short courses of suppressive hormone therapy, regardless of type, do not prevent recurrence or progression of endometriosis after surgical treatment.*

Keywords: *endometriosis, diagnosis of extragenital endometriosis, pain syndrome, postoperative recurrence.*

Authors' contributions: Chernukha G.E., Pronina V.A. – conception of the study; Pronina V.A., Sokolova A.V. – data collection and analysis, drafting and editing of the manuscript; Chernukha G.E. – editing of the manuscript and approval for submission.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Acknowledgment: The authors would like to thank Simich-Lafitsky N.D., Ph.D. for statistical analysis and mathematical description of the data obtained during the 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: Pronina V.A., Sokolova A.V., Chernukha G.E. Clinical manifestations and recurrence rates of various forms of extragenital endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 134–142 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.234

Эндометриоз является достаточно часто встречающимся гинекологическим заболеванием; его распространенность достигает 40–60% среди женщин с хронической тазовой болью (ХТБ) и 50% – с бесплодием [1–4]. Несмотря на то что почти 90% женщин с эндометриозом имеют те или иные проявления болевого синдрома, задержка в постановке диагноза в среднем составляет 6–8 лет. По статистике, женщина может посетить примерно 5 врачей, прежде чем будет диагностирован эндометриоз и начато лечение [5–7]. На это, с одной стороны, влияет недостаточная информативность ультразвуковой диагностики (УЗИ), чувствительность и специфичность которой во многом зависит от опыта врача, в особенности – для перитонеального (ПЭ) и глубокого эндометриоза (ГЭ) [8–14]. С другой стороны, это связано с широкой вариабельностью симптомов, нередко при отсутствии акцентирования внимания на основных клинических проявлениях заболевания на приеме у врача. Результаты наблюдательного перекрестного исследования, проведенного во Франции с 2005 по 2021 гг., показали, что женщины с эндометриозом могут предъявлять жалобы, характерные для 41 категории симптомов, в том числе – на жар, тошноту или зуд во влагалище [15]. В свою очередь, Chapron C. et al. в своей работе, включавшей 1685 пациенток, показали, что жалобы на дисменорею предъявляют и 58,3% жен-

щин с лапароскопически исключенным эндометриозом [16].

Хотя данные литературы разноречивы, имеются предпосылки к возможности предположения наличия эндометриоза и его отдельных форм на основании его клинических проявлений [7, 17, 18]. Так, Chen C. et al. продемонстрировали, что наличие интенсивного болевого синдрома в 2 и более локализациях в сочетании с желудочно-кишечными проявлениями повышает вероятность наличия эндометриоза в 15 раз [17]. В другом исследовании Chapron C. et al. показали, что эндометриоз крестцово-маточных связок связан с тяжелой ХТБ и глубокой диспареунией, эндометриоз влагалища – с симптомами нижних мочевыводящих путей, колоректальный эндометриоз (КРЭ) – с выраженной дисменореей и желудочно-кишечными симптомами [18]. Кроме того, было установлено, что для эндометриоидных кист яичников (ЭК) преимущественно нехарактерны выраженные клинические проявления заболевания, а болевой синдром связан с наличием других сопутствующих форм эндометриоза – ПЭ и ГЭ [19, 20].

Другим важным аспектом проблемы является склонность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) к прогрессированию и рецидивированию. Ранее лапароскопия с гистологической верификацией считалась золотым стандартом диагностики [9]. К настоящему моменту эта тактика пересмотрена ввиду того, что операция, в отсутствие последующего назначения супрессивной гормонотерапии, не решает проблему, а у каждой 2-й пациентки к 5–7-му году наблюдения может возникать рецидив заболевания, а также могут формироваться более тяжелые формы эндометриоза, в частности – ГЭ [21–23].

Ввиду того, что работы, указывающие на риск послеоперационного прогрессирования эндометриоза, достаточно малочисленны, целью настоящего исследования явилась оценка клинико-анамнестических данных пациенток с разными формами НГЭ с учетом перенесенных оперативных вмешательств.

Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены 200 женщин в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – 32,03 (7,15) года, средний индекс массы тела – 21,35 (3,35) кг/м^2) с наличием НГЭ, выявленного по данным экспертного УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (ОМТ). У 54% пациенток НГЭ был лапароскопически и гистологически верифицирован: у 63/200 (31,5%) – во время предшествующего оперативного вмешательства до момента включения в исследование, у 45/200 (22,5%) – при последующей первой плановой операции.

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр) в период с 2021 по 2023 гг.

Проводились сбор жалоб и анамнеза, в том числе о предшествующем оперативном лечении и приеме гормонотерапии, а также анкетирование пациенток о наличии различных проявлений болевого синдрома и не гинекологических заболеваний, ассоциированных с ним. Критериями исключения являлись: онкологические заболевания женской репродуктивной системы в настоящий момент или в анамнезе; беременность и лактация; отсутствие признаков НГЭ по данным экспертного МРТ, выполненного или пересмотренного в Центре. С целью уменьшения вероятности систематической ошибки были исключены пациентки с наличием только аденомиоза.

МРТ ОМТ выполнялось с помощью МРТ-аппаратов GE Signa Excite 1.5T и GE Signa Architect 3.0T, использование контрастного усиления проводилось в случаях необходимости дифференциальной диагностики эндометриоидного поражения, а также как вспомогательный инструмент визуализации экстрагенитальных форм эндометриоза (ЭГЭ). При МРТ выполнялась оценка интенсивности сигналов на Т1-(Т1-ВИ) и Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ), выполненных в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях, а также на диффузионно-взвешенных изображениях с использованием толщины среза 0,3 см и поля зрения 32–42 см. Визуальная диагностика ЭК, ГЭ и ЭГЭ осуществлялась согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальной радиологии [24]. Предполагаемый диагноз ПЭ устанавливался при наличии в области малого таза МР-признаков эндометриоидных гетеротопий размерами менее 0,5 см, с гипоинтенсивным сигналом на Т2-ВИ, с пикулообразными неоднородными контурами по серозному покрову матки, на связочном аппарате, включая крестцово-маточные связки, а также брюшины других локализаций и пузырно-маточной, параметриальной клетчатки [10–14]. В зависимости от предполагаемой формы эндометриоза, выявленной по данным МРТ, пациентки были распределены на 3 группы: с ПЭ, ЭК и ГЭ; при сочетанной патологии включение в ту или иную группу осуществлялось по наиболее тяжелой форме эндометриоза.

При анализе причины обращаемости учитывалась ведущая жалоба, с которой пациентка обратилась на прием. ХТБ определялась как наличие ациклической боли внизу живота на протяжении как минимум 6 месяцев, не связанной с менструацией, овуляцией или половым актом. Диспареуния оценивалась только среди женщин, живущих половой жизнью, бесплодие – у планирующих беременность. Перед проведением расчета полученного материала все данные были полностью обезличены. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Расчет объема выборки проводился на основании частоты распространенности дисменореи, как наиболее значимого клинического проявления эндометриоза [9], что при уровне значимости в 5% и мощности 90% составляет 51 женщина. Первоначально из общей популяции в исследование была отобрана 261 пациентка с подозрением на наличие ГЭ по дан-

ным экспертного УЗИ ОМТ Центра. Впоследствии 48 пациенток не пришли повторно, 9 не выполнили МРТ ОМТ, у 4 не был выявлен НГЭ по МРТ. Итоговый размер выборки составил 200 пациенток, что является репрезентативной выборкой в целом и для каждой из подгрупп в отдельности.

Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный интервал (Q1; Q3). Для качественных и порядковых показателей – частоты (%). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD). Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q1; Q3). Определение статистической значимости *(p)* между тремя выборками проводилось по критерию Краскела–Уоллиса (непараметрический критерий для 3 и более независимых выборок). В данной работе использовалась программа IBM SPSS Statistics (v.26). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

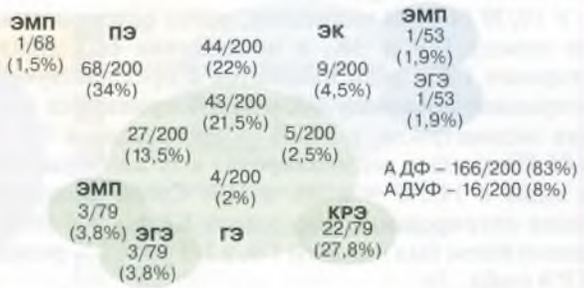
Результаты

ПЭ наблюдался у 68/200 женщин (34%), ЭК – у 53/200 (26,5%), ГЭ – у 79/200 (39,5%). Изолированные ЭК и ГЭ наблюдались лишь в 9/200 (4,5%) и 4/200 (2%) случаях соответственно; в большинстве наблюдений была сочетанная патология, о чем свидетельствуют данные, представленные на рисунке 1. Следует отметить, что каждая 4-я пациентка имела сопутствующий КРЭ, каждая 13-я – ЭГЭ других локализаций (мочевого пузыря, рубца, аппендикса), ЭГЭ чаще наблюдался в сочетании с ГЭ. НГЭ сочетался с аденомиозом в 182/200 (91%) случаев. Клиническая характеристика пациенток, разделенных на подгруппы в соответствии с формой НГЭ, представлена в таблице 1.

Согласно полученным данным, с возрастом прослеживалась тенденция к формированию более тяжелых форм эндометриоза. Так, среди женщин ⩽30 лет ПЭ диагностировался у 38/87 (43,7%), ЭК – у 22/87 (25,3%), ГЭ – у 27/87 (31%), в то время как у пациенток старше 30 лет частота встречаемости этих форм эндометриоза составила 30/113 (26,5%), 31/113 (27,4%) и 52/113 (46,1%) соответственно (табл. 2).

Важно отметить, что в возрасте от 18 до 24 лет в каждом 3-м случае был диагностирован ГЭ, при этом в 90,9% случаев отмечался первичный ГЭ. Данная когорта пациенток характеризовалась дефицитом (5/11, 45,5%) или нормальным индексом массы тела (19,38 (1,46) кг/м^2), наличием кли-

Рис. 1. Частота и структура разных форм эндометриоза у пациенток, включенных в исследование (*n*=200)



Примечание. На рисунке представлена частота встречаемости разных форм эндометриоза, диагностированного с помощью МРТ. Пересечения соответствуют сочетаниям форм. Сокращения: А ДФ – диффузная форма аденомиоза; А ДУФ – диффузно-узловая форма аденомиоза; ГЭ – глубокий эндометриоз; КРЭ – колоректальный эндометриоз; ПЭ – перитонеальный эндометриоз; ЭГЭ – экстрагенитальный эндометриоз других локализаций (аппендикса, легких, рубца); ЭК – эндометриоидные кисты яичников; ЭМП – эндометриоз мочевого пузыря

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с разными формами НГЭ

Характеристики	ПЭ (*n*=68)	ЭК (*n*=53)	ГЭ (*n*=79)	*P**
Возраст, лет	30,19 (7,53)	32,57 (6,49)	33,25 (7,0)	0,050
Индекс массы тела, кг/м^2	20,57 (18,77; 23,44)	20,2 (18,78; 22,49)	21,19 (19,49; 23,3)	0,261
Операции по поводу эндометриоза в анамнезе	15/68 (22,1%)	18/53 (34%)	33/79 (41,8%)	0,04
0 (не было)	53/68 (77,9%)	35/53 (66%)	46/79 (58,2%)	–
1	14/68 (20,6%)	14/53 (26,4%)	21/79 (26,6%)	–
2	1/68 (1,5%)	2/53 (3,8%)	9/79 (11,4%)	–
3 и более	0/68 (0%)	2/53 (3,8%)	3/79 (3,8%)	–
Гормонотерапия в анамнезе	38/68 (55,9%)	22/53 (41,5%)	41/79 (51,9%)	0,279
Семейная отягощенность по эндометриозу	16/68 (23,5%)	13/53 (24,5%)	12/79 (15,2%)	0,322
Беременность	11/68 (16,2%)	12/53 (22,6%)	10/79 (12,7%)	0,776
Роды	12/68 (17,6%)	11/53 (20,8%)	12/79 (15,2%)	0,709
Бесплодие	17/36 (47,2%)	15/25 (60%)	21/46 (45,7%)	0,488

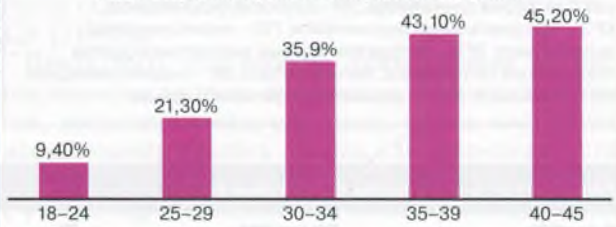
* – критерий Краскела–Уоллиса.

нической гиперандрогении (8/11, 72,7%) и дисменореи, преимущественно – первичной (8/11, 72,7%) высокой степени интенсивности (8,27 (1,34) баллов), в более чем 90% случаях сочетающейся с другими проявлениями болевого синдрома – ХТБ, диспареунией, предменструальными и овуляторными болями. В каждом 3-м случае женщины имели апоплексию яичников в анамнезе (4/11, 36,4%), что наблюдалось в 2 раза чаще в сравнении с пациентками той же возрастной группы с ПЭ (3/16, 18,8%).

С увеличением возраста пациенток возрастал и процент женщин с произведенными оперативными вмешательствами по поводу эндометриоза в анамнезе. Так, среди 63 пациенток с предшествующим оперативным лечением каждая 10-я женщина уже была оперирована в возрасте 18–24 лет, примерно каждая 5-я – в 25-29 лет, а в возрасте 30 лет и старше – почти каждая 2-я женщина (рис. 2). Ранее имели 1 операцию 47/63 (74,6%) пациенток, 2 операции – 11/63 (17,5%) и 3 и более операции в анамнезе – 5/63 (7,9%).

У 19/39 (48,7%) пациенток, ранее оперированных по поводу ПЭ и ЭК, в последствие был диагностирован ГЭ. Среди пациенток с предшествующей операцией по поводу ЭК у 41,9% произошел рецидив эндометрион, у 54,8% – прогрессия в ГЭ. ГЭ в 85,7% случаев рецидивировал в ту же форму НГЭ и лишь в 14,2% – в ЭК и ПЭ. Среди пациенток, ранее оперированных по поводу КРЭ, у 3/5 (60%) в дальнейшем был выявлен ГЭ, у 2/5 (40%) – рецидив КРЭ (табл. 3).

Рис. 2. Частота предшествующего оперативного лечения эндометриоза в разных возрастных группах



Следует отметить, что каждая 3-я пациентка из ранее оперированных (19/63, 30,2%) не получала супрессивную гормонотерапию после проведенного оперативного вмешательства; частота рецидива в данной группе женщин составила 94,7% (18/19). Средняя продолжительность послеоперационного лечения пероральными прогестагенами составила 9,73 (5,46) месяцев, комбинированными оральными контрацептивами – 7,07 (3,67) месяца, агонистами гонадотропин рилизинг-гормона – 4,0 (1,56) месяца. Важно отметить, что в 56,8% (25/44) случаев терапия назначалась короткими 3–6-месячными курсами, и рецидив происходил через 3 и более месяца после ее окончания у 23/25 пациенток (92%). Лишь в 4 случаях рецидив НГЭ произошел на фоне приема гормонотерапии – в 2 случаях рецидив ЭК на фоне 9 и 36 месяцев приема диеногеста, в 1 случае – 12 месяцев приема комбинированных оральных контрацептивов, в 1 случае – 24 месяцев левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) 20.

Анализ причин обращаемости показал, что каждая 3-я женщина приходила на прием к гинекологу с жалобами, не характерными для НГЭ (70/200, 35%) (рис. 3). Каждая 10-я пациентка обращалась для планового ежегодного обследования (23/200, 11,5%), каждая 13-я – для подбора терапии, в том числе – контрацепции. К более редким причинам обращаемости можно отнести наличие акне, вульвовагинита, мастодинии и другие. Среди специфичных для эндометриоза жалоб можно отметить болевой синдром, включающий дисменорею и ХТБ (86/200, 43%), аномальные маточные кровотечения (АМК) (26/200, 13%), в более редких случаях – бесплодие (18/200, 9%).

Структура жалоб варьировала в зависимости от формы эндометриоза. Так, по причине дисменореи, диспареунии или ХТБ обращались 23/68 (33,8%) пациентки с ПЭ, 16/53 (30,2%) – с ЭК и 47/79 (59,5%) – с ГЭ. С жалобами, не характерными для генитального эндометриоза, обращалась каждая 2-я пациентка с ЭК (26/53, 49,1%), каждая 3-я – с ПЭ (26/68, 38,2%) и лишь каждая 5-я – с ГЭ

Таблица 2. Распределение форм НГЭ по возрастным группам

Возраст, лет / Форма	18–24	25–29	30–34	35–39	40–49
ПЭ	16/32 (50%)	20/47 (42,6%)	8/39 (20,5%)	15/51 (29,4%)	9/31 (29,0%)
ЭК	5/32 (15,6%)	13/47 (27,7%)	12/39 (30,8%)	27/51 (52,9%)	9/31 (29,0%)
ГЭ	11/32 (34,4%)	14/47 (29,8%)	19/39 (48,7%)	22/51 (43,1%)	13/31 (42,0%)

Таблица 3. Процент рецидивов НГЭ после предшествующего оперативного лечения

		Рецидив		
		ПЭ	ЭК	ГЭ
Предшествующее оперативное лечение	ПЭ	4/8 (50%)	2/8 (25%)	2/8 (25%)
	ЭК	2/31 (6,5%)	13/31 (41,9%)	17/31 (54,8%)
	ГЭ	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	12/14 (85,7%)

(18/79, 22,8%) (p=0,007). У каждой 3-й пациентки ЭК были случайной находкой, выявленной по УЗИ (19/53, 35,8%).

При прицельном опросе было установлено, что дисменорея с менархе отмечалась у 108/200 (54,0%), вторичная дисменорея – у 66/200 (33,0%) женщин. Среди общей когорты пациенток у 89,5% отмечалось хотя бы одно из проявлений болевого синдрома, несмотря на отсутствие таковых жалоб при обращении (табл. 4). Важно отметить, что ряд типичных для эндометриоза проявлений, таких как диспареуния, дисхезия и изменения характера стула в менструацию статистически значимо чаще регистрировались при ГЭ. ЭК примерно в каждом 5-м случае характеризовались отсутствием каких-либо жалоб на «классические» симптомы эндометриоза.

Несмотря на достаточно высокую частоту болевого синдрома, среднее время от момента возникновения жалоб, в частности – дисменореи, до верификации эндометриоза составило 10 (3,5; 15) лет, для ХТБ – 1 (0; 3) год. Можно полагать, что у 78/200 (39%) пациенток эндометриоз манифестировал в возрасте <18 лет, практически у каждой 2-й – до 20 лет (96/200, 48%), у 79,5% женщин – до 30 лет (159/200). После 30 лет тенденция к возникновению клинических проявлений эндометриоза снижалась – в возрасте 30–34 лет их частота составила 13,5% (27/200), 35–39 лет – 4,5% (9/200), 40 лет и старше – лишь 2,5% (5/200).

После впервые установленного диагноза НГЭ или подтвержденного рецидива 105/200 пациенткам (52,5%) была рекомендована гормонотерапия: 79/105 (75,2%) – диеногест, 18/105 (17,1%) – ком-

Рис. 3. Структура ведущих жалоб пациенток с эндометриозом



Таблица 4. Жалобы пациенток при прицельном опросе

Жалобы пациенток	ПЭ (n=68)	ЭК (n=53)	ГЭ (n=79)	P*
Возраст, лет	30,19 (7,53)	32,57 (6,49)	33,25 (7)	**0,050**
Индекс массы тела, кг/м²	20,57 (18,77; 23,44)	20,2 (18,78; 22,49)	21,19 (19,49; 23,3)	0,261
ХТБ	12/68 (17,6%)	4/53 (7,5%)	24/79 (30,4%)	**0,004**
Дисменорея	63/68 (92,6%)	39/53 (73,6%)	72/79 (91,1%)	**0,002**
Первичная дисменорея	42/63 (66,7%)	22/39 (56,4%)	44/72 (61,1%)	0,581
Вторичная дисменорея	21/63 (33,3%)	17/39 (43,6%)	28/72 (38,9%)	0,562
Диспареуния **	27/60 (45,0%)	12/47 (25,5%)	48/74 (64,9%)	**<0,001**
Бесплодие ***	17/36 (47,2%)	15/25 (60,0%)	21/46 (45,6%)	0,488
Овуляторные боли	23/68 (33,8%)	13/53 (24,5%)	37/79 (46,8%)	**0,020**
Предменструальные боли	35/68 (51,5%)	19/53 (35,8%)	41/79 (51,9%)	0,106
Боли в пояснице	33/68 (48,5%)	19/53 (35,8%)	45/79 (57,0%)	**0,040**
Изменения характера стула в менструацию	39/68 (57,4%)	26/53 (49,1%)	55/79 (69,6%)	**0,031**
Дисхезия	11/68 (16,2%)	7/53 (13,2%)	33/79 (41,8%)	**<0,001**
Дизурия	6/68 (8,8%)	4/53 (7,5%)	11/79 (13,9%)	0,402
Отсутствие болевого синдрома **	6/60 (10,0%)	11/47 (23,4%)	2/74 (2,7%)	**0,002**
Отсутствие дисменореи, диспареунии, ХТБ и бесплодия **,***	3/60 (5,0%)	5/47 (10,6%)	2/74 (2,7%)	0,180

* – критерий Краскела–Уоллиса, ** – при расчете среди женщин, живущих половой жизнью, *** – при расчете среди женщин, планирующих беременность.

бинированные оральные контрацептивы, 3/105 (2,9%) – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, 5/105 (4,8%) установлена ЛНГ-ВМС 20. Остальным пациенткам терапия не была назначена: в связи с планированием беременности (18/200, 11,1%), необходимостью проведения оперативного вмешательства (59/200, 29,5%), а также по причине не явки на повторный прием (18/200,11%). Показаниями к оперативному лечению у 40/59 (67,8%) пациенток служило наличие ГЭ в сочетании с ЭК и/или ЭГЭ, у 12/59 (20,3%) – ЭК более 4 см в диаметре, у 7/59 (11,8%) – НГЭ в сочетании с бесплодием или интенсивным болевым синдромом.

Обсуждение

Эндометриоз – заболевание с достаточно ярко выраженными клиническими симптомами, которое, однако, нередко остается длительное время недиагностированным. По данным проведенного исследования, каждая 3-я пациентка с эндометриозом обращалась на прием с жалобами, не имеющими отношения к основному заболеванию. Что касается типичных проявлений НГЭ, то прослеживалась тенденция к их зависимости от формы эндометриоза. Так, при ЭК реже отмечались жалобы на боль, чем при ПЭ и ГЭ, у каждой 3-й пациентки ЭК являлись случайной находкой при выполнении УЗИ. Важно отметить, что женщины с ЭК в сравнении с пациентками с ПЭ и ГЭ статистически значительно реже предъявляли жалобы на дисменорею, в 2–2,5 раза реже – на диспареунию и в 2,5–4 раза реже – на ХТБ соответственно. Примерно у каждой 4-й пациентки с ЭК не наблюдались все 3 «классических» проявления болевого синдрома, в то время как отсутствие характерных эндометриоз-ассоциированных жалоб у женщин с ПЭ составило 10,0%, с ГЭ – лишь 2,7%. Действительно, согласно данным литературы, болевой синдром при ЭК чаще сопряжен с другими сопутствующими формами НГЭ. По результатам исследований среди пациенток с изолированными ЭК лишь в 38,3% случаев присутствовал болевой синдром, а в 61,7% активных жалоб не было [19, 20]. Разница между пациентками с ПЭ и ГЭ на первый взгляд не столь очевидна. Как показали результаты исследования, несмотря на то что для ПЭ, в отличие от ГЭ, менее характерно наличие ХТБ (17,6 и 30,4%) и дисхезии (16,2 и 41,8% соответственно), при этой форме достаточно часто отмечаются диспареуния (45,0 и 64,9%) и овуляторные боли (33,8 и 46,8% соответственно), а процент женщин с полным отсутствием эндометриоз-ассоциированных жалоб, включая бесплодие, и вовсе был сопоставим (5,0 и 2,7%). Эти данные указывают на целесообразность проведения МРТ при подозрении на НГЭ, а также пациенткам с эндометриомами, в особенности – с болевым синдромом, с целью оценки степени распространенности эндометриоза и определения дальнейшей тактики ведения. Важно отметить, что в возрастной группе от 18 до 24 лет в каждом 3-м случае был диагностирован ГЭ, причем в 9 из 10 случаев отмечались признаки первичного ГЭ, что ставит под сомнение концепцию о том, что данная форма НГЭ – это болезнь более «возрастных» женщин. Полученные нами данные позволяют рассмотреть вопрос о необходимости выполнения МРТ пациенткам молодого возраста с наличием болевого синдрома даже при отсутствии признаков генитального эндометриоза по УЗИ.

Несмотря на то что ЭК являются одной из наиболее распространенных форм эндометриоза с частотой встречаемости, по данным нашего исследования, в 50,5% случаев, изолированные эндометриомы наблюдались редко – в 4,5% случаев. Эти результаты сопоставимы с исследованием Theobald P. et al., в котором ЭК интраоперационно верифицировались в 40–50%, ПЭ – в 20–30%, КРЭ – в 10–20%, ЭМП – менее чем в 10% случаев [25]. В свою очередь, работы Blum S. et al. [26] и Piriyev E. et al. [27] также показали относительно редкую встречаемость изолированных ЭК – в 3,7 и 2,3% соответственно. Учитывая, что каждая 2-я пациентка с ЭК не предъявляла характерных жалоб на приеме у гинеколога, встает вопрос о целесообразности оценки коморбидности как достаточно информативного подхода к выделению группы риска по наличию НГЭ, что было показано в ранее проведенном нами исследовании [28]. Столь частое сочетание нескольких форм эндометриоза является основанием для направления пациенток с ЭК на МРТ с целью уточнения генеза и размеров кисты, а также оценки степени распространенности НГЭ.

Известно, что предшествующее оперативное лечение может быть сопряжено с возникновением более тяжелых форм эндометриоза [21, 22]. Результаты проведенного исследования показали, что у 48,7% пациенток, ранее оперированных по поводу ПЭ и ЭК, и у 85,7% с предшествующим ГЭ в последующем было отмечено прогрессирование или рецидив в ГЭ соответственно. Процент рецидивирования ЭК и ГЭ в ПЭ следует интерпретировать с осторожностью, в частности, ввиду частого сочетания форм (в 59,5% случаев по данным настоящего исследования) и невозможности интраоперационного иссечения всех поверхностных очагов. Ввиду чего в данном случае можно говорить лишь о клиническом рецидиве. Полученные в исследовании результаты согласуются с данными литературы. Nirgianakis K. et al. продемонстрировали, что женщины, ранее оперированные по поводу ЭК, в 46,8% случаев были направлены на повторную резекцию яичников по поводу эндометрием, в 39,5% – на повторную операцию по поводу ГЭ. Пациентки, у которых изначально был ГЭ, имели тенденцию к дальнейшему развитию той же формы НГЭ (53,7%) при следующей операции [29]. Xu B. et al. в своей работе показали увеличение степени распространенности эндометриоза и статистически значимое повышение выраженности болевого синдрома у пациенток с рецидивом ЭК в сравнении с первично оперированными женщинами (p<0,001) [30].

Тенденция к рецидивированию и прогрессированию эндометриоза указывает на значимость адекватной оценки показаний для оперативного лечения, и, если оно необходимо – послеопераци-

онной длительной супрессивной гормонотерапии. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что после оперативного лечения треть пациенток не получали супрессивной гормонотерапии, а в 56,8% случаев она назначалась на 3–6 месяцев. Это, вероятно, является следствием низкой информированности врачей о возможности длительной медикаментозной терапии эндометриоза. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют исследования безопасности использования прогестагенов, в частности – диеногеста, продолжительностью более 7 лет [31]. Частота рецидивов после отмены 6-месячных курсов терапии составила 92%, ввиду чего назначение коротких курсов гормонотерапии, независимо от ее вида, не следует рассматривать в качестве вторичной профилактики НГЭ.

Подводя итоги вышесказанного, вопрос о тактике ведения пациенток молодого возраста с диагностированным эндометриозом и отсутствием показаний для операции требует дополнительных исследований по оценке эффективности и безопасности гормонотерапии в течение всего репродуктивного периода, а также поиска новых препаратов для консервативной терапии НГЭ.

Заключение

Таким образом, остается достаточное количество нерешенных вопросов, касающихся диагностики и терапии различных форм эндометриоза. Ввиду того, что у каждой 3-й пациентки отсутствуют характерные для эндометриоза жалобы при первичном обращении к врачу, целесообразно проводить прицельный опрос и сбор анамнеза. Такой подход может позволить заподозрить эндометриоз уже на первом амбулаторном приеме и направить пациентку на дообследование с применением визуальных методов диагностики, с последующим своевременным назначением терапии. Это особенно важно ввиду того, что тяжелые формы НГЭ, такие как ГЭ, в каждом 3-м случае манифестируют в возрасте до 25 лет. Кроме того, нельзя не учитывать тенденцию эндометриоза к рецидивированию и прогрессированию в более тяжелые формы после предшествующего оперативного лечения; однако короткие курсы супрессивной гормонотерапии, независимо от ее вида, не являются эффективными. Ввиду чего целесообразно продолжение исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности длительного приема гормонотерапии и поиск новых консервативных подходов в лечении эндометриоза.

Литература/References

1. *Moradi Y., Shams-Beyranvand M., Khateri S., Gharahjeh S., Tehrani S., Varse F.* et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. Indian J. Med. Res. 2021; 154(3): 446-54. https://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_817_18.
2. *Bernuit D., Ebert A.D., Halis G., Strothmann A., Gerlinger C., Geppert K., Faustmann T.* Female perspectives on endometriosis: findings from the uterine bleeding and pain women's research study. Journal of Endometriosis. 2011; 3(2): 73-85. https://dx.doi.org/10.5301/je.2011.8525.
3. *Fuldeore M.J., Soliman A.M.* Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. Gynecol. Obstet. Invest. 2017; 82(5): 453-61. https://dx.doi.org/10.1159/000452660.
4. *Pereira A., Herrero-Trujillano M., Vaquero G., Fuentes L., Gonzalez S., Mendiola A., Perez-Medina T.* Clinical management of chronic pelvic pain in endometriosis unresponsive to conventional therapy. J. Pers. Med. 2022; 12(1):101. doi: 10.3390/jpm12010101.
5. *Agarwal S.K., Antunez-Flores O., Foster W.G., Hermes A., Golshan S., Soliman A.M.* et al. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. BMC Womens Health. 2021; 21(1): 19. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-020-01139-7.
6. *Urteaga I., McKillop M., Elhadad N.* Learning endometriosis phenotypes from patient-generated data. NPJ Digit. Med. 2020; 3: 88. doi: 10.1038/s41746-020-0292-9.
7. *Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A., Kennedy S., Zondervan K., Stratton P.* Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil. Steril. 2008; 89(3): 538-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069.
8. *Nisenblat V., Bossuyt P.M., Farquhar C., Johnson N., Hull M.L.* Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2(2): CD009591. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009591.
9. *Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.* et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
10. *Méndez Fernández R., Barrera Ortega J.* Magnetic resonance imaging of pelvic endometriosis. Radiologia. 2017; 59(4): 286-96. https://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.02.002.
11. *Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Fatkhudinov T.K., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kulabukhova E.A.* et al. Endometriosis in adolescents: diagnostics, clinical and laparoscopic features. J. Clin. Med. 2023; 12(4): 1678. https://dx.doi.org/10.3390/jcm12041678.
12. *Maciel C., Ferreira H., Djokovic D., Kyaw Tun J., Keckstein J., Rizzo S., Manganaro L.* MRI of endometriosis in correlation with the #Enzian classification: applicability and structured report. Insights Imaging. 2023; 14(1): 120. https://dx.doi.org/10.1186/s13244-023-01466-x.
13. *Manganaro L., Fierro F., Tomei A., Irimia D., Lodise P., Sergi M.E.* et al. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. Eur. J. Radiol. 2012; 81(6): 1381-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.049.
14. *Thomeer M.G., Steensma A.B., van Santbrink E.J., Willemssen F.E., Wielopolski P.A., Hunink M.G.* et al. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014; 40(4): 1051-8. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12290.
15. *Fruchart M., El Idrissi F., Lamer A., Belarbi K., Lemdani M., Zitouni D., Guinhouya B.C.* Identification of early symptoms of endometriosis through the analysis of online social networks: A social media study. Digit. Health. 2023; 9: 20552076231176114. https://dx.doi.org/10.1177/20552076231176114.
16. *Chapron C., Lafay-Pillet M.C., Santulli P., Bourdon M., Maignien C., Gaudet-Chardonnet A.* et al. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. EClinicalMedicine. 2022; 44: 101263. https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101263.
17. *Chen C.X., Carpenter J.S., Gao X., Toh E., Dong Q., Nelson D.E.* et al. Associations between dysmenorrhea symptom-based phenotypes and vaginal microbiome: a pilot study. Nurs. Res. 2021; 70(4): 248-55. https://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000510.
18. *Chapron C., Santulli P., de Ziegler D., Noel J.C., Anaf V., Streuli I.* et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. Hum. Reprod. 2012; 27(3): 702-11. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der462.
19. *Khan K.N., Kitajima M., Fujishita A., Hiraki K., Matsumoto A., Nakashima M., Masuzaki H.* Pelvic pain in women with ovarian

endometrioma is mostly associated with coexisting peritoneal lesions. Hum. Reprod. 2013; 28(1): 109-18. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des364.

20. *Perelló M., Martínez-Zamora M.A., Torres X., Munrós J., Llecha S., De Lazzari E.* et al. Markers of deep infiltrating endometriosis in patients with ovarian endometrioma: a predictive model. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 55-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.024.
21. *Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D.* Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. J. Clin. Med. 2020; 9(2): 496. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9020496.
22. *Sibiude J., Santulli P., Marcellin L., Borghese B., Dousset B., Chapron C.* Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. Obstet. Gynecol. 2014; 124(4): 709-17. doi: 10.1097/AOG.0000000000000464.
23. *Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M., Minger J., Falcone T.* Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet. Gynecol. 2008; 111(6): 1285-92. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181758ec6.
24. *Bazot M., Bharwani N., Huchon C., Kinkel K., Cunha T.M., Guerra A.* et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. Eur. Radiol. 2017; 27(7): 2765-75. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z.
25. *von Theobald P., Cottenet J., Iacobelli S., Quantin C.* Epidemiology of endometriosis in France: a large, nation-wide study based on hospital discharge data. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 3260952. https://dx.doi.org/10.1155/2016/3260952.
26. *Blum S., Fasching P.A., Hildebrandt T., Lermann J., Heindl F., Born T.* et al. Comprehensive characterization of endometriosis patients and disease patterns in a large clinical cohort. Arch. Gynecol. Obstet. 2022; 305(4): 977-84. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06200-w.
27. *Piriyev E., Schiermeier S., Römer T.* Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 263: 20-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.044.
28. *Пронина В.А., Думановская М.Р., Чернуха Г.Е.* Оптимизация принципов ранней диагностики эндометриоза на основе оценки коморбидности и клинической манифестации. Акушерство и гинекология. 2023; 4: 87-96. [Pronina V.A., Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E. Principles of early diagnosis of endometriosis based on the assessment of comorbidity and clinical manifestations. Obstetrics and Gynecology. 2023; (4): 87-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.9.
29. *Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D.* Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. J. Clin. Med. 2020; 9(2): 496. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9020496
30. *Xu B., Lin L., Pan Y., Chen P., Ye C., Zhao L.* et al. The clinical picture and fecundity of primary and recurrent ovarian endometriosis with family history: a retrospective analysis. J. Clin. Med. 2023; 12(5): 1758. https://dx.doi.org/10.3390/jcm12051758.
31. *Heinemann K., Imthurn B., Marions L., Gerlinger C., Becker K., Moehner S., Faustmann T.* Safety of dienogest and other hormonal treatments for endometriosis in real-world clinical practice (VIPOS): a large noninterventional study. Adv. Ther. 2020; 37(5): 2528-37. https://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01331-z.

Поступила 09.10.2023
Принята в печать 11.12.2023
Received 09.10.2023
Accepted 11.12.2023

Сведения об авторах:
Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Соколова Анастасия Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)455-31-32, stasia0590@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1197-3575, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9065-5689, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Вероника Алексеевна Пронина, ver22595@yandex.ru

Authors' information:
Veronika A. Pronina, obstetrician-gynecologist, PhD student at the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Anastasia V. Sokolova, PhD, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)455-31-32, stasia0590@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1197-3575, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Galina E. Chernukha, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9065-5689, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Veronika A. Pronina, ver22595@yandex.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. ТИХОМИРОВА, В.Е. БАЛАН, Ю.П. ТИТЧЕНКО

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ГЕНИТОУРИНАРНОМ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Цель: *Оптимизировать терапию гиперактивного мочевого пузыря у женщин в пери- и постменопаузе.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 70 пациенток (средний возраст 57 лет) с длительностью постменопаузы в среднем 6,3 года, предъявлявших жалобы на сухость, зуд, жжение во влагалище, учащенное мочеиспускание днем и/или ночью и ургентные позывы с недержанием или без недержания мочи, которые были разделены на 2 группы: группа 1 – 35 женщин, получавших эстриол 0,5 мг (Овестин по 1 дозе интравагинально 21 день ежедневно, далее по 1 дозе 2 раза в неделю); группа 2 – 35 пациенток, получавших комбинацию агониста β_3-адренорецепторов мирабегрона (Бетмига 50 мг в сутки) и эстриола 0,5 мг по той же схеме.*

Эффективность терапии оценивалась с помощью заполнения опросников и дневников мочеиспускания, на основании данных осмотра и комплексного уродинамического обследования, применения шкалы G. Bochman для оценки выраженности урогенитальной атрофии.

Результаты: *Через 3 месяца лечения в обеих группах отмечалось снижение частоты поллакиурии, ноктурии, ургентности и ургентного недержания мочи. В группе комбинированной терапии улучшения были значительно более выраженными. В обеих группах отмечалось снижение выраженности симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома, в том числе проявлений вульво-вагинальной атрофии.*

Заключение: *Комбинированная терапия агонистом β_3-адренорецепторов (мирабегрон 50 мг) в сочетании с локальными эстрогенами (эстриол 0,5 мг интравагинально) более эффективна в отношении всех симптомов гиперактивного мочевого пузыря, чем монотерапия интравагинальным эстриолом. Важным преимуществом комбинированной терапии является также уменьшение частоты рецидивов в 2 раза. Локальная терапия эстриолом эффективна в отношении симптомов вульво-вагинальной атрофии как в форме монотерапии, так и при комбинированном лечении.*

Ключевые слова: *мочевые симптомы, атрофия влагалища, постменопауза, локальные эстрогены, агонист β_3-адренорецепторов мирабегрона.*

Вклад авторов: Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Балан П.В. – концепция и дизайн исследования; Тихомирова Е.В., Титченко Ю.П. – сбор и обработка материала; Тихомирова Е.В. – написание текста; Титченко Ю.П. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали 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: Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Титченко Ю.П. Особенности ведения и лечения гиперактивного мочевого пузыря при генитоуринарном менопаузальном синдроме у женщин в климактерии.
Акушерство и гинекология. 2023; 12: 143-151
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.256

©A group of authors, 2023

E.V. TIKHOMIROVA, V.E. BALAN, YU.P. TITCHENKO

MANAGEMENT AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OVERACTIVE BLADDER IN GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Objective: *To optimize the therapy of overactive bladder in peri- and postmenopausal women.*

Materials and methods: *The study included 70 patients (mean age 57 years) with an average period after menopause of 6.3 years; the patients' complaints were vaginal dryness, itching, burning, frequent urination during the day and/or at night, and urgent desire to urinate with or without incontinence. The women were divided into two groups: group 1 included 35 women who received estriol 0.5 mg (one dose of Ovestin intravaginally for 21 days daily, then one dose twice a week); group 2 included 35 patients who received a combination of the β_3-adrenergic receptor agonist mirabegron (Betmiga 50 mg per day) and estriol 0.5 mg using the same scheme. The effectiveness of therapy was assessed with the help of filled questionnaires and diaries of urination, the findings of the examination and comprehensive urodynamic examination, G. Bachman score for the assessment of urogenital atrophy.*

Results: *Both groups showed a decrease in the incidence of pollakiuria, nocturia, urgency and urgent urinary incontinence after three months of treatment. The improvements were significantly more remarkable in the combination therapy group. There was a decrease in the severity of symptoms of genitourinary syndrome of menopause, including manifestations of vulvovaginal atrophy, in both groups.*

Conclusion: *Combination therapy with a β_3-adrenergic receptor agonist (mirabegron 50 mg) together with local estrogens (estriol 0.5 mg intravaginally) is more effective against all symptoms of overactive bladder than monotherapy with intravaginal estriol. An important advantage of combination therapy is a two-fold decrease in the frequency of relapses. Local therapy with estriol is effective against the symptoms of vulvovaginal atrophy, both in the form of monotherapy and in combination treatment.*

Keywords: *urinary symptoms, vaginal atrophy, postmenopause, local estrogens, β_3-adrenergic receptor agonist mirabegron.*

Authors' contributions: Balan V.E., Tikhomirova E.V. – developing the concept and design of the study; Tikhomirova E.V., Titchenko Yu.P. – collecting and processing the material; Tikhomirova E.V. – writing the text; Titchenko Yu.P. – 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 Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data and photos.
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: Tikhomirova E.V., Balan V.E., Titchenko Yu.P. Management and treatment of postmenopausal women with overactive bladder in genitourinary syndrome of menopause. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 143-151 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.256

Женщины в постменопаузе испытывают различные симптомы, связанные с гормональным дефицитом и обусловленные физиологическими и психологическими возрастными изменениями. Одними из первых проявлений эстрогенного дефицита являются вазомоторные симптомы, которые отмечают до 75% женщин в пери- и постменопаузе. Вторым по частоте проявлением является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), с которым сталкиваются более половины женщин в постменопаузе [1].

Дефицит эстрогена вызывает вульвовагинальную атрофию (ВВА), которая проявляется следующими симптомами: диспареуния, раздражение, зуд, кровоточивость слизистой влагалища при половом акте или гинекологическом осмотре, сухость влагалища и ощущение жжения. В постменопаузе слизистая оболочка влагалища истончается, утрачивает защитные свойства, легко подвергается травматизации с последующим инфицированием как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами. Те же процессы характерны и для уротелия. Этот период может сопровождаться симтомами нижних мочевыводящих путей или симптомами нарушения мочеиспускания, включая учащенное мочеиспускание, императивные позывы, ноктурию и недержание мочи [2–5]. Термин «ГУМС» обобщает генитальные (сухость, зуд и жжение во влагалище), симптомы нижних мочевых путей (недержание, гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)), инфекции мочевыводящих путей), а также сниженное половое влечение, диспареунию, относящиеся к сексуальным симптомам. Все эти симптомы серьезно нарушают качество жизни женщин в постменопаузе [3–6].

В пери- и постменопаузе частота расстройств мочеиспускания у женщин значительно возрастает, по сравнению с репродуктивным периодом. При анализе эпидемиологических данных показано, что в группе женщин от 30 до 60 лет частота недержания мочи составила 21,5%, у женщин старше 60 лет – 44%. Выявлена взаимосвязь длительности менопаузы и частоты нарушений мочеиспускания: так при продолжительности постменопаузы до 5 лет нарушения мочеиспускания встречаются у 15% женщин, 20 лет и более – до 70% [7].

Влагалище, мочевой пузырь, уретра и часть мочеточников развиваются из урогенитального синуса; этим во многом обусловлена их схожая чувствительность к эстрогенам [6, 8], что имеет важное значения для подбора комплексной терапии проявлений ГУМС и нарушений мочеиспускания. Одной из частых патологий в постменопаузе является ГМП [2, 8].

ГМП представляет собой симптомокомплекс, состоящий из следующих симптомов: учащенное мочеиспускание (часто, более 8 раз в сутки), императивные (ургентные) позывы к мочеиспусканию и ноктурия (мочеиспускание в ночное время более 2 раз) при отсутствии других (например, невроло-

гических) состояний. Эти симптомы могут быть связаны с ургентным недержанием мочи, что приводит к определению «влажного» ГМП [2, 8].

ГМП широко распространен среди населения в целом: от 10 до 45% в зависимости от изучаемой популяции [2, 6]. Распространенность ГМП увеличивается с возрастом, что само по себе считается основным фактором риска развития этого заболевания. Этиология ГМП является многофакторной и связана с проблемами, на которые влияют анатомические изменения, факторы, связанные с образом жизни, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность. У женщин в постменопаузе распространенность ГМП значительно увеличивается, что еще раз подчеркивает связь этого заболевания с дефицитом эстрогенов [2, 6, 9–11].

К сожалению, часто симптомы нарушения мочеиспускания недооцениваются, как пациентками, так и врачами. Женщины, не обладая достаточной информацией, относятся к этому, как к закономерным проявлениям старения. Врачи-гинекологи, встречая пациенток с данной патологией в рутинной практике, не всегда диагностируют ГМП, и как следствие, не проводят корректное лечение.

Данные симптомы серьезно влияют на качество жизни, а в тяжелых случаях могут привести к полной социальной изоляции. Недержание – это особенно неприятное и потенциально инвалидизирующее состояние, которое может привести к депрессии, социальной изоляции и ухудшению общего состояния здоровья. Объективные исследования женской сексуальности сообщают о высокой распространенности женской сексуальной дисфункции у женщин с ГМП. ГМП и недержание мочи у пожилых женщин связаны с повышенной заболеваемостью и инвалидностью, низкой самооценкой, нарушениями сна, снижением ощущения эмоционального благополучия. ГМП приводит к снижению качества жизни, связанного со здоровьем, в большей степени, чем сахарный диабет, гипертония, астма или депрессия [2, 3, 12–14]. Пожилой возраст связан со снижением минеральной плотности костной и повышенным риском остеопороза, для которого переломы являются серьезным осложнением. У пожилых женщин ГМП, ургентное недержание мочи и ноктурия связаны с повышенным риском падений и переломов, что часто вызвано ночным вставанием в туалет. По данным исследований, около 55% пациентов с ГМП имеют минимум 1 падение в течение года, и 5% пациентов отмечают 3 и более падений в год [12]. ГМП с ургентным недержанием мочи может часто сопровождаться дерматитом в области промежности с образованием язв. Особенно серьезен риск у пациентов с ограниченной подвижностью, так как у них повышен риск присоединения инфекции мочевых путей. В более запущенных случаях ГМП может приводить к развитию ригидности стенок мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковому рефлюксу и, как следствие, хронической почечной недостаточности [12–15].

Все вышесказанное указывает на необходимость проведения своевременной терапии нарушенного мочеиспускания.

Поэтапный комплексный подход к лечению симптомов ГМП включает изменение образа жизни, тренировку мышц тазового дна и мочевого пузыря, медикаментозную терапию. Лечение ГМП включает поведенческую терапию, направленную на снижение частоты позывов к мочеиспусканию, а также на увеличение емкости мочевого пузыря. Фармакологическое лечение представлено двумя группами препаратов, непосредственно воздействующих на рецепторы, расположенные в мочевом пузыре: м-холинолитики и агонисты β_3-адренорецепторов. Особого внимания заслуживает пока единственный в нашей стране представитель агонистов β_3-адренорецепторов мирабегрон (Бетмига). Препарат продемонстрировал значимый и сравнимый с м-холинолитиками эффект контроля ургентных позывов к мочеиспусканию, ургентного недержания и ноктурии, но лучший профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. В связи с принципиально иным механизмом действия и отсутствием влияния на м-холинорецепторы, препарат не вызывает свойственных м-холинолитикам сухости во рту и запоров, а также не ухудшает когнитивные функции пациентов, что особенно важно для женщин в климактерии [16, 17].

В клинических рекомендациях по лечению ГУМС/ВВА показано, что наиболее эффективным методом лечения проявлений ГУМС является эстрогенотерапия, как системная, так и локальная (возможно их сочетание). Эстрогены быстро уменьшают симптомы сухости и жжения во влагалище, увеличивают толщину слизистой оболочки влагалища, снижают pH влагалища. Для лечения ГУМС, сочетающегося с вазомоторными симптомами менопаузы, чаще выбирают системную менопаузальную гормональную терапию [2, 18, 19].

Ранее исследовалась эффективность локальных форм эстрогена при лечении недержания мочи. Исследования показывают ограниченную эффективность локальных форм эстрогенов в воздействии на мочевые симптомы, но значимую в лечении ВВА. Поэтому комбинация локального эстриола и агониста β_3-адренорецепторов представляется обоснованной с целью лечения сочетанных симптомов ГУМС и ГМП [15, 18, 19].

Постановка диагноза, учитывая все выявленные симптомы, играет основную роль при выборе терапии. Так, зачастую ГМП не диагностируется, и женщины с симптомами ГМП остаются без должного лечения. У всех пациенток в пери- и постменопаузе, независимо от причины обращения, необходимо выяснять наличие симптомов урогенитальной атрофии, и не менее важно выяснять наличие симптомов ГМП с недержанием мочи или без него.

Цель исследования: оптимизировать терапию ГМП у женщин в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы

Из 335 пациенток 55–70 лет, обратившихся в поликлиническое отделение ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

по поводу ГУМС и нарушений мочеиспускания, выделены пациентки с симптомами ургентности.

В исследование было включено 70 пациенток (средний возраст 57 лет) с длительностью постменопаузы от 2 до 10 лет (в среднем 6,3 лет). Пациенты предъявляли жалобы на сухость, зуд, жжение во влагалище, учащенное мочеиспускание днем и/или ночью и ургентные позывы с недержанием или без недержания мочи.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В группу 1 включены 35 женщин, которым назначали эстриол 0,5 мг интравагинально (Овестин по 1 дозе интравагинально 21 день ежедневно, далее по 1 дозе 2 раза в неделю). Группу 2 составили 35 пациенток, получавшие комбинацию агониста β_3-адренорецепторов мирабегрона (Бетмига 50 мг в сутки) и эстриола микронизированного 0,5 мг (Овестин по 1 дозе интравагинально 21 день ежедневно, далее по 1 дозе 2 раза в неделю) длительно.

Критерии включения в исследование:

- продолжительность постменопаузы 2 года и более;
- возраст женщин, включенных в исследование, 55–70 лет;
- наличие симптомов ГМП: ургентные (императивные) позывы к мочеиспусканию как с недержанием мочи, так и без него, ночные эпизоды мочеиспускания – ноктурия (2 и более мочеиспусканий ночью), учащенное мочеиспускание (поллакиурия, более 8 мочеиспусканий в день);
- симптомы ГУМС и ВВА: зуд, жжение, сухость во влагалище, недостаточная любрикация, диспареуния;
- отсутствие приема лекарственных препаратов по поводу урогенитальной атрофии и/или ГМП в течение 6 месяцев до включения в исследование.

Критериями исключения из исследования были тяжелые соматические заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, нейродегенеративные заболевания, установленные урогенитальные инфекции.

Методы исследования

1. Заполнение опросников и дневников мочеиспускания (в течение трех дней).
2. Проведение осмотра, гинекологическое исследование, проведение проб на выявление стрессового недержания мочи: проба Вальсальвы, кашлевая проба.
3. Применение шкалы G. Bochman для оценки выраженности урогенитальной атрофии [20].
4. Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ).
5. Проведение необходимых общеклинических обследований для назначения менопаузальной гормональной терапии.

Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Частота обследования пациенток с ГМП приведена в таблице 1.

Результаты

Были выявлены следующие симптомы нарушений мочеиспускания: поллакиурия – в 88,6% (63/70) случаев, ноктурия – в 78,6% (55/70), ургентность – в 67,1% (47/70), ургентное недержание мочи – в 11,4% (8/70) (табл. 2).

У большей части пациенток выявлена избыточная масса тела и ожирение I степени. Средняя масса тела пациенток с нарушениями мочеиспускания составила 68,4 кг; при среднем росте – 162,5 см

Таблица 1. Частота обследования пациенток с ГМП

Метод исследования	Визит 0: исходно скрининг	Визит 1: рандомизация	Визит 2: 1-й месяц лечения	Визит 3: 3-й месяц лечения	Визит 4: 3 месяца после окончания лечения
Сбор анамнеза, заполнение опросников/анкет	✓	✓	✓	✓	✓
Заполнение дневников мочеиспускания.	✓	✓	✓	✓	✓
Проведение осмотра, гинекологическое исследование, проведение проб на выявление стрессового недержания мочи	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка выраженности урогенитальной атрофии	✓	✓	✓	✓	✓
Онкоцитологическое исследование	✓	✓	✓		
Кольпоскопия	✓				
Общие лабораторные методы исследования крови и мочи	✓				
Маммографическое исследование	✓				
Ультразвуковое исследование органов малого таза	✓				
КУДИ (урофлоуметрия, цистометрия)	✓				
Оценка параметров с применением методов вариационной статистики					✓

Таблица 2. Результаты оценки дневников мочеиспускания у пациенток до начала терапии (n=70)

Симптомы ГМП	Поллакиурия		Ноктурия		Ургентность		Ургентное недержание мочи	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество пациенток, %	63	88,6	55	78,6	47	67,1	8	11,4

Таблица 3. Бальная оценка степени вагинальной атрофии по G. Bochman (индекс вагинального здоровья) (*n*=70)

Значения Индекса Вагинального Здоровья	1 балл – высшая степень атрофии	2 балла – выраженная атрофия	3 балла – умеренная атрофия	4 балла – незначительная атрофия
Количество женщин, %	9 (12,8%)	21 (30%)	23 (32,9%)	17 (24,3%)

(индекс массы тела (ИМТ) 27,9 кг/м^2). У женщин с ИМТ более 25 кг/м^2 было отмечено повышение относительного риска нарушений мочеиспускания RR=1,79 (95% ДИ 1,06–2,30; p<0,05).

Метаболические нарушения часто сопровождают период постменопаузы и могут значимо увеличивать риски развития ГУМС и недержания мочи. Это может быть обусловлено повышением внутрибрюшного давления и влиянием его на нижние отделы урогенитального тракта, особенно учитывая начинающиеся атрофические изменения в тканях.

Влияние симптомов на качество жизни оценивалось с помощью специальной шкалы, где 0 – минимальное, незначительное влияние, а 10 – выраженное, максимальное. Практически все пациентки с симптомами нарушенного мочеиспускания отмечали значимое ухудшение качества жизни. Наиболее выраженные изменения были зафиксированы у пациенток с недержанием мочи (средний бал 9,2). Снижение качества жизни у пациенток было связано с необходимостью ежедневного использования прокладок, социальной изоляцией в связи с симптомами, а соответственно, с отсутствием полноценной личной и социальной жизни.

Появление ночных мочеиспусканий и более частых дневных расценивается многими женщинами, как возрастная норма. Недержание мочи воспринимается, как старение организма. Часто женщины считают, что подобные симптомы в постменопаузе естественны и не требуют лечения. Но все опрошенные соглашаются в одном: эти симптомы являются серьезной проблемой для всех сфер жизни и причиной снижения ее качества.

Обе группы пациенток регулярно заполняли дневники мочеиспускания, с отметкой частоты и объема мочеиспусканий, ургентных позывов при их наличии и недержании мочи в течение трех суток. Результаты оценки дневников мочеиспускания представлены на рисунке 1 и в таблице 2.

При объективном обследовании был оценен соматический статус, анамнез, вес, рост, ИМП, наличие или отсутствие экстрагенитальной патологии. По данным обследования полиморбидность отмечена более, чем у половины участниц (сопутствующие сердечно-сосудистые, метаболические нарушения, заболевания щитовидной железы и др.).

У всех пациенток были выявлены атрофические изменения урогенитального тракта различной степени тяжести (табл. 3).

Более трети женщин – 23/70 (32,9%) имели атрофию умеренной степени, характеризующуюся сухостью слизистой, кровоточивостью при интенсивном заборе материала, уровнем pH 5,1–5,5, средней эластичностью. 21/70 (30%) пациенток имели выраженную атрофию – сухость слизистой, сниженную эластичность, кровоточивость при осмотре, щелочной pH 5,6–6,0. Высокая степень атрофии диагностировалась у 9/70 (12,8%) женщин и проявлялась отсутствием эластичности, транссудата, наличием петехиальных кровоизлияний, pH>6,1, выраженной сухости и воспалительных изменений слизистой. В 24,3% (17/70) случаев выявлялась незначительная степень атрофии; данная группа была представлена женщинами с длительностью постменопаузы менее 8 лет (табл. 3).

Онкоцитологическое исследование шейки матки было проведено всем пациенткам (по классификации Папаниколау и системе Бетесда). Выявлены атрофические изменения слизистой шейки матки при отсутствии атипических клеток. При оценке общеклинических анализов значимых отклонений выявлено не было. Ни у одной пациентки не было выявлено противопоказаний к назначению локальной гормонотерапии.

Оценка параметров КУДИ у женщин в постменопаузе с симптомами ГМП

Всем пациенткам основной группы было проведено КУДИ (табл. 4).

У всех пациенток было продемонстрировано снижение основных количественных показателей урофлоуграммы (объем выделенной мочи – V, время мочеиспускания – t_{micl}), а также повышение времени достижения максимального потока мочи (t_{Qmax}) у женщин с ГМП. Изменение указанных показателей урофлоуграмм может быть обусловлено наличием гиперактивности детрузора и снижением объема мочевого пузыря, сопровождающих ГМП.

После выполнения урофлоуметрии у всех пациенток определялся объем остаточной мочи, величина которого не превышала 30,0 мл.

В ходе цистометрии наполнения вычислялось детрузорное давление, цистометрическая емкость

мочевого пузыря, чувствительность мочевого пузыря, оценивались провокационные пробы (кашлевая проба, проба с водой) (табл. 5).

Результаты лечения пациенток с симптомами ГМП и ГУМС в постменопаузе локальными формами эстрогенов в качестве монотерапии и в сочетании с агонистом β_3-адренорецепторов

Установлено, что через 1 месяц лечения в обеих группах отмечалось снижение поллакиурии (частоты мочеиспускания), ночных мочеиспусканий (ноктурии) и частоты ургентных позывов к мочеиспусканию. Однако во 2-й группе участниц, которые принимали комбинированную терапию, была отмечена более выраженная динамика (рис. 1, 2, табл. 6.)

Через 3 месяца лечения пациентки обеих групп отмечали значительное клиническое улучшение. При этом сохранялось различие между группами: в группе комбинированной терапии результаты были лучше (табл. 6). Трем пациенткам, у которых сохранялись жалобы на ургентное недержание мочи (4,3%) было рекомендовано продолжение курса комбинированной терапии.

Была продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной схемы в лечении симптомов ургентности – практически 90% излеченных больных через 3 месяца терапии агонистом β_3-адренорецепторов в сочетании с локальными эстрогенами, по сравнению с 60% уменьшения симптомов при монотерапии эстрогенами.

Было показано, что значимый положительный эффект при лечении симптомов поллакиурии, ноктурии и ургентности выявлялся уже через месяц и был значимым у пациенток обеих групп, по сравнению

Рис. 1. Исходные данные пациенток. Распределение по группам (*n*=70)



Рис. 2. Оценка эффективности лечения пациенток с симптомами ГМП в постменопаузе локальными формами эстрогенов и комбинированной терапии агонистом β_3-адренорецепторов в сочетании с локальными формами эстрогенов через 1 месяц лечения (*n*=70)



Таблица 4. Оценка количественных показателей урофлоуграмм (*n*=35)

Наименование показателя урофлоуграммы	Среднее значение
Объем выделенной мочи (мл)	88,5±26,1
Время отсрочки мочеиспускания (t_{wait}, с)	0,9±0,2
Время мочеиспускания (t_{micl}, с)	4,9±1,5
Скорость за первую секунду (Q_{1sec}, мл/с)	14,3±3,6
Время достижения максимального потока мочи (t_{Qmax}, с)	1,8±0,7
Максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{max}, мл/с)	21,2±5,3
Средняя объемная скорость потока мочи (Q_{ave}, мл/с)	17,5±3,1

Таблица 5. Оценка показателей цистометрии наполнения у пациенток с симптомами ГМП в постменопаузе (*n*=35)

Наименование показателя цистометрии наполнения	Среднее значение
Объем при позыве (мл)	64,9±18,3
Максимальный объем (мл)	166,4±24,2
Детрузорное давление среднее (см вод. ст.)	9,1±2,3
Детрузорное давление максимальное (см вод. ст.)	19,6±5,5
Утечка мочи при детрузорной гиперактивности, % случаев	15,7
Утечка мочи при выполнении пробы с водой, % случаев	1,4

с исходными данными, но значительно более выраженным в группе комбинированной терапии (рис. 2).

Через 3 месяца оба вида терапии продемонстрировали значимую эффективность в отношении всех симптомов ГМП, однако в группе комбинированной терапии эффективность была значимо выше; так, частота ургентности была в 4 раза ниже, чем у пациенток, получавших только локальный эстриол (рис. 3).

При оценке переносимости препаратов после окончания исследования нежелательных явлений у пациенток обеих групп выявлено не было.

Оценка изменений степени атрофии урогенитального тракта через 1 и 3 месяца лечения проводилась у всех пациенток (табл. 7).

В обеих группах пациенток отмечено выраженное снижение признаков ВВА.

В обеих группах, как через 1, так и через 3 месяца терапии отмечались положительные изменения вагинального эпителия лечения: снижение частоты высшей степени атрофии и выраженной атрофии (рис. 4–6).

Контрольные показатели общеклинических лабораторных исследований в обеих группах были в пределах нормативных значений.

Рис. 3. Оценка эффективности лечения пациенток с симптомами ГМП в постменопаузе локальными формами эстрогенов и комбинированной терапии агонистом β_3-адренорецепторов в сочетании с локальными формами эстрогенов через 3 месяца лечения (*n*=70)



Таблица 6. Результаты оценки дневников мочеиспускания на фоне лечения пациенток в постменопаузе (*n*=70)

Симптомы ГМП	Поллакиурия		Ноктурия		Ургентность		Ургентное недержание мочи	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
Исходно								
Монотерапия эстриол 0,5 мг *n*=35	32	91,4	28	80	23	65,7	4	11,4
Комбинированная терапия *n*=35	30	85,7	27	77,1	24	68,6	4	11,4
Через 1 месяц лечения								
Монотерапия эстриол 0,5 мг *n*=35	22	62,8	20	57,1	17	48,6	6	17,1
Комбинированная терапия *n*=35	17	48,6	16	45,7	16	45,7	3	8,6
Через 3 месяца лечения								
Монотерапия эстриол 0,5 мг *n*=35	6	17,1	8	22,3	9	25,7	2	5,7
Комбинированная терапия *n*=35	3	8,6	5	14,3	3	8,6	1	2,9

Таблица 7. Балльная оценка степени вагинальной атрофии по G. Bochman у пациенток в постменопаузе, участвующих в исследовании (*n*=70)

Значения Индекса Вагинального Здоровья	1 балл – высшая степень атрофии	2 балла – выраженная атрофия	3 балла – умеренная атрофия	4 балла – незначительная атрофия
Монотерапия эстриол *n*=35	4 (11,4%)	11 (31,4%)	12 (34,3%)	8 (22,9%)
Комбинированная терапия *n*=35	5 (14,2%)	10 (28,6%)	11 (31,4%)	9 (25,7%)
Через 1 месяц лечения				
Монотерапия эстриол *n*=35	3 (8,6%)	10 (28,6%)	11 (31,4%)	10 (28,6%)
Комбинированная терапия *n*=35	3 (8,6%)	8 (22,6%)	9 (25,7%)	10 (28,6%)
Через 3 месяца лечения				
Монотерапия эстриол *n*=35	1 (2,6%)	4 (11,4%)	9 (25,7%)	9 (25,7%)
Комбинированная терапия *n*=35	0 (0,0%)	6 (17,1%)	13 (37,1%)	15 (42,9%)

Рис. 4. Оценка степени вульво-вагинальной атрофии у пациенток в постменопаузе, до начала терапии (*n*=70)



Рис. 5. Оценка степени вульво-вагинальной атрофии у пациенток в постменопаузе, получающих лечение эстриолом в виде монотерапии или комбинацию агонистом β_3-адренорецепторов с локальными формами эстрогенов, через 1 месяц терапии (*n*=70)



Рис. 6. Оценка степени вульво-вагинальной атрофии у пациенток в постменопаузе, получающих лечение, через 3 месяца терапии (*n*=70)



Частота рецидивов симптомов ГМП у пациенток оценивалась на 4-м визите. Жалобы на возобновление симптомов ГМП отметили 14/70 пациенток (20%). Среди таких симптомов чаще всего отмечена была ургентность (71%), поллакиурия (57%), учащенное мочеиспускание, ноктурия (42%). Жалобы на возобновление ургентного недержания мочи предъявила 1/70 (0,7%) пациентка. Всем 14 пациенткам с рецидивами было рекомендовано продолжение комбинированной терапии мирабегроном (агонистом β_3-адренорецепторов) в комбинации с локальными эстрогенами.

Схемы лечения агонистом β_3-адренорецепторов (мирабегрон 50 мг) в сочетании с локальным эстрогеном (эстриол 0,5 мг) продемонстрировали значимую эффективность и благоприятный профиль переносимости у пациенток в постменопаузе с симптомами ГМП и ГУМС.

В ходе исследования еще раз была показана связь атрофических изменений урогенитального тракта с симптомами ГМП. Эффективность локальных форм эстрогенов в уменьшении выраженности ВВА подтверждена снижением частоты тяжелой и умеренной степеней атрофии, как через 1, так и через 3 месяца лечения (рис. 4–6).

Показано, что частота нарушений мочеиспускания, в том числе симптомы ГМП и недержание мочи, неуклонно растет с возрастом и длительностью постменопаузы [21, 22]. Учитывая общемировую тенденцию старения населения медицинскому сообществу необходимо уделять все больше внимания лечебным, диагностическим и прогностическим аспектам нарушений мочеиспускания. Как правило, лечением подобных нарушений занимаются урологи, но сейчас становится очевидным, что только междисциплинарное взаимодействие гинекологов, урологов, терапевтов, эндокринологов может привести к действительно значимым результатам уменьшения данной патологии. Особенно важным является участие гинекологов в лечении нарушений мочеиспускания у женщин в периоде постменопаузы [23, 24].

Результаты, полученные в данном исследовании, совпадают с результатами большинства обзоров, указывающих на рост частоты ургентного компонента (симптомов ГМП) у женщин в постменопаузе [17, 24].

Заключение

Наши данные продемонстрировали, что у пациенток с проявлениями ГМП и ГУМС преобладают следующие симптомы: поллакиурия (88,6%), ноктурия (78,6%) и ургентность (67,1%). Кроме того, подавляющем большинстве случаев симптомы ГМП у женщин в постменопаузе сочетаются с атрофическими изменениями урогенитального тракта различной степени выраженности. Значимыми факторами нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе является ИМТ более 25 кг/м^2.

Комбинированная терапия агонистом β_3-адренорецепторов (мирабегрон 50 мг) в сочетании с локальными эстрогенами (эстриол 0,5 мг интравагинально) более эффективна в отношении всех симптомов ГМП, чем монотерапии интравагинальным эстриолом. Важным преимуществом комбинированной терапии является также уменьшение частоты рецидивов в 2 раза. Локальная терапия эстриолом эффективна в отношении симптомов ВВА, как в форме монотерапии так и при комбинированном лечении.

Учитывая частоту возможных рецидивов симптомов ГУМС и ГМП, рекомендовано продолжать лечение комбинированной терапией агонистом β_3-адренорецепторов в сочетании с локальными эстрогенами (эстриол 0,5 мг интравагинально). Ограничений для длительного приема обоих препаратов нет.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Menopause and menopause in a woman. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
2. *Амирова Ж.С.* Гиперактивный мочевой пузырь в постменопаузе. Прогнозирование и ранняя диагностика Акушерство и гинекология. 2016; 4: 80-4. [Amirova Zh.S. Overactive bladder in postmenopause: Prediction and early diagnosis. Obstetrics and Gynecology. 2016; (4): 80-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.80-84.
3. *Маковская Д.С., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Юреневa С.В.* Влияние системной менопаузальной гормональной терапии на симптомы недержания мочи у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 44-50. [Makovskaya D.S., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Yureneva S.V. Impact of systemic menopausal hormone therapy on symptoms of urinary incontinence in postmenopausal women. Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 44-50 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.41.
4. *Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В.* Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и пост менопаузе (краткие клинические рекомендации). Акушерство и гинекология. 2016; 5: 138-44. [Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guidelines). Obstetrics and Gynecology. 2016; (5): 138-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144.
5. *Portman D.J., Gass M.L.*; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. Climacteric. 2014; 17(5): 557-63. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.946279.
6. *Coyne K.S., Sexton C.C., Bell J.A., Thompson C.L., Dmochowski R., Bavendam T.* et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. Neurourol. Urodyn. 2013; 32(3): 230-7. https://dx.doi.org/10.1002/nau.22295.
7. *Wood L.N., Anger J.T.* Urinary incontinence in women. BMJ. 2014; 349: g4531. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4531.
8. NICE Pathways. Managing overactive bladder in women. 2020.
9. *Lindahl S.H.* Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. Int. J. Womens Health. 2014; 6: 307-12. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S52555.
10. *Nik-Ahd F., Lenore Ackerman A., Anger J.* Recurrent urinary tract Infections in females and the overlap with overactive bladder. Curr. Urol. Rep. 2018; 19(11): 94. https://dx.doi.org/10.1007/s11934-018-0839-3.
11. *Banakhar M.A., Al-Shaiji T.F., Hassouna M.M.* Pathophysiology of overactive bladder. Int. Urogynecol. J. 2012; 23: 975-82. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-012-1682-6.
12. *Brown J.S., Vittinghoff E., Wyman J.F., Stone K.L., Nevitt M.C., Ensrud K.E., Grady D.* Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J. Am. Geriatr. Soc. 2000; 48(7): 721-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04744.x.
13. *Аполихина И.А.* Гиперактивный мочевой пузырь: вопросы и ответы. Мать и Дитя. 2020; 4 (22). [Apolikhina I.A. Hyperactive bladder: questions and answers. Mother and Child. 2020; 4 (22). (in Russian)].
14. *Ellsworth P., Marschall-Kehrel D., King S., Lukacz E.* Bladder health across the life course. Int. J. Clin. Pract. 2013; 67(5): 397-406. https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12127.
15. *Robinson D., Cardozo L., Milsom I., Pons M.E., Kirby M., Koelbl H., Vierhout M.* Oestrogens and overactive bladder. Neurourol. Urodyn. 2014; 33(7):1086-91. https://dx.doi.org/10.1002/nau.22464.
16. *Herschorn S., Chapple C.R., Abrams P., Arlandis S., Mitcheson D., Lee K.S.* et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). BJU Int. 2017; 120(4): 562-75. https://dx.doi.org/10.1111/bju.13882.
17. *Abrams P., Kelleher C., Staskin D., Rechberger T., Kay R., Martina R.* et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). Eur. Urol. 2015; 67(3): 577-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.012.
18. *Cardozo L.D., Wise B.G., Benness C.J.* Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. J. Obstet. Gynaecol. 2001; 21(4): 383-5. https://dx.doi.org/10.1080/01443610120059941.
19. *Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V., Mamik M.M., Ward R.M., Meriwether K.V.* et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2014; 124(6):1147-56. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526.
20. *Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Конопляников А.Г., Пушкарь Д.Ю.* Недержание мочи у женщин. Методические рекомендации №4. Москва; 2017. [Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Konoplyannikov A.G., Pushkar D.Yu. Urinary incontinence in women. Methodological guidelines No.4. Moscow; 2017. (in Russian)].
21. *Padmanabhan P., Scarpero H.M., Milam D.F., Dmochowski R.R., Penson D.F.* Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. World J. Urol. 2011; 29(1): 51-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00345-010-0618-3.
22. European Association of Urology. EAU Guidelines: urinary incontinence. 2020.
23. *Yoshida M., Takeda M., Gotoh M., Nagai S., Kurose T.* Vibegron, a novel potent and selective β_3-adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Eur. Urol. 2018; 73(5): 783-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.022.
24. *Bientinesi R, Sacco E.* Managing urinary incontinence in women - a review of new and emerging pharmacotherapy. Expert Opin. Pharmacother. 2018; 9(18): 1989-97. https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1532502.

Поступила 02.11.2023
Принята в печать 13.12.2023
Received 02.11.2023
Accepted 13.12.2023

Сведения об авторах:
Тихомирова Елена Владиславовна, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А, +7(925)820-11-14, heltik03@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2977-323X
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А, +7(905)736-08-00, balanmed@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2364-6838
Титченко Юлия Павловна, к.м.н., н.с. отделения пренатальной диагностики, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А, +7(925)200-49-79, yuliatit@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4109-0471
Authors' information:
Elena V. Tikhomirova, PhD, Senior Researcher at the Outpatient Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22A, +7(925)820-11-14, heltik03@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2977-323X
Vera E. Balan, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Outpatient Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22 A, +7(905)736-08-00, balanmed@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2364-6838
Julia P. Titchenko, PhD, Researcher at the Department of Prenatal Diagnosis, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22A, +7(925)200-49-79, yuliatit@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4109-0471

©Коллектив авторов, 2023

Л.Ю. КАРАХАЛИС[1,2], А.Р. ЖИГАЛЕНКО[1,2], С.В. ДОЦЕНКО[2], В.В. ВОРОНКОВА[1]

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ К ПРОЦЕДУРЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

[1]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, Россия
[2]ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: *Оценить способность L. paracasei CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо влиять на течение хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий и на уровень витамина колекальциферола.*

Материалы и методы: *Обследованы 68 пациенток с ХЭ. В 1-й группе (n=40) назначалась стандартная терапия ХЭ, колекальциферол и Энтеролактис Дуо, во 2-й группе (n=28) – стандартная терапия ХЭ и колекальциферол. До и после окончания терапии проводилось общеклиническое исследование, включающее физикальные методы, общие анализы крови и мочи, определение уровня тиреотропного гормона, витамина D, Фемофлор-16, ультразвуковое исследование матки и щитовидной железы, определение CD-138.*

Результаты: *До проведения терапии значимых отличий в уровне витамина D не выявлено: 24,4 (15–38) нг/мл в 1-й группе и 25,6 (16–41) нг/мл – во 2-й. Дисбиоз был диагностирован у 19/40 (47,5%) пациенток 1-й группы и у 1/28 (3,6%) – 2-й группы; умеренный анаэробный дисбиоз – только у пациенток 1-й группы (4/40 (10%)), а анаэробный дисбиоз – только во 2-й группе (11/28 (39,3%)). УЗ-признаки ХЭ выявлены у 30/40 (75,0%) пациенток 1-й группы и у 19/28 (67,9%) – 2-й группы. Гистологическая верификация ХЭ проводилась всем пациенткам в первую фазу менструального цикла, маркер ХЭ – мембранный белок плазматических клеток CD-138 – был выявлен в 100% случаев в обеих группах.*

Через 12 недель после начала терапии уровень витамина D между группами значимо отличался: в 1-й группе он составлял 34,4 нг/мл, во 2-й – 28,4 нг/мл.

После лечения в 1-й группе нормоценоз отмечался у 26/40 (65,0%) и абсолютный нормоценоз – у 14/40 (35,0%) пациенток. Во 2-й группе были 2/28 (7,1%) пациентки с анаэробным дисбиозом при нормоценозе у 26/28 (92,9%) обследованных женщин. УЗ-признаки ХЭ в 1-й группе отсутствовали у 29/40 (72,5%) пациенток, во 2-й группе – у 13/28 (46,4%). По результатам гистологической верификации ХЭ CD-138 отсутствовал в 1-й группе и сохранился у 1/28 (3,6%) пациентки во 2-й группе.

Заключение: *Использование синбиотика «Энтеролактис Дуо» на фоне стандартной терапии ХЭ способствует нормализации биоценоза влагалища.*

Обе группы принимали витамин D, в 1-й группе с использованием синбиотика «Энтеролактис Дуо» уровень витамина D вырос значимо больше по сравнению со 2-й группой, что позволило нам сделать вывод о повышении усвоения перорального витамина D на фоне приема Энтеролактис Дуо. Также полученные гистологические и ультразвуковые данные показали способность L. paracasei CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо оказывать благоприятное влияние на течение ХЭ.

Ключевые слова: *хронический эндометрит, синбиотик, витамин D.*

Вклад авторов: Карахалис Л.Ю. – разработка концепции, дизайна и методологии, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Жигаленко А.Р., Доценко С.В. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста; Воронкова В.В. – разработка дизайна и методологии, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» Минздрава Краснодарского края.
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: Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В. Подготовка пациенток с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 152-157
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.291

©A group of authors, 2023

L.YU. KARAKHALIS[1,2], A.R. ZHIGALENKO[1,2], S.V. DOTSENKO[2], V.V. VORONKOVA[1]

PREPARATION OF PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS FOR THE PROCEDURE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

[1]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia
[2]Regional Center for Family Health and Reproduction, Krasnodar, Russia

Objective: *To evaluate the ability of L. paracasei CNCM I-1572 in Enterolactis Duo to influence the course of chronic endometritis (CE) and the level of cholecalciferol in patients undergoing ART.*

Materials and methods: *A total of 68 patients with CE were examined. Group 1 (n=40) received standard therapy for CE, cholecalciferol and Enterolactis Duo; group 2 (n=28) received standard therapy for CE and cholecalciferol. A general clinical study was conducted before and after the end of therapy. The study included physical examination, complete blood count and urine tests, measurement of the level of thyroid-stimulating hormone, vitamin D, Femoflor 16, ultrasound examination of the uterus and thyroid gland, measurement of CD-138.*

Results: *Before administration of therapy, there were no significant differences in vitamin D levels: 24.4 (15–38) ng/ml in group 1 and 25.6 (16–41) ng/ml in group 2. Dysbiosis was diagnosed in 19/40 (47.5%) patients of group 1 and in 1/28 (3.6%) patient of group 2; moderate anaerobic dysbiosis was revealed only in patients of group 1 (4/40 (10%), and anaerobic dysbiosis was found only in group 2 (11/28 (39.3%)). Ultrasound signs of CE were detected in 30/40 (75.0%) patients of group 1 and in 19/28 (67.9%) patients of group 2. Histological verification of CE was performed in the first phase of the menstrual cycle in all patients; the marker of chronic endometritis, namely plasma cell membrane protein CD-138, was detected in 100% of cases in both groups. The level of vitamin D significantly differed between the groups in 12 weeks after the beginning of therapy: it was 34.4 ng/ml in group 1 and 28.4 ng/ml in group 2. After treatment, normocenosis was observed in 26/40 (65.0%) and absolute normocenosis was in 14/40 (35.0%) patients in group 1. Among patients of group 2, there were 2/28 (7.1%) patients with anaerobic dysbiosis, normocenosis was observed in 26/28 (92.9%) women. Ultrasound signs of CE were absent in 29/40 (72.5%) patients of group 1 and in 13/28 (46.4%) patients of group 2. According to the results of histological verification of CE, CD-138 was absent in group 1 and remained in 1/28 (3.6%) patient in group 2.*

Conclusion: *The use of Enterolactis Duo synbiotic which was administered together with standard therapy of CE contributes to the normalization of vaginal biocenosis. The patients of both groups took vitamin D, but in group 1 using the Enterolactis Duo synbiotic, vitamin D levels increased significantly more compared to the group 2; this allowed us to conclude that the absorption of oral vitamin D increased when the patients received Enterolactis Duo. Besides, the histological and ultrasound findings of the study showed the ability of L. paracasei CNCM I-1572 in Enterolactis Duo to have a beneficial effect on the course of CE.*

Keywords: *chronic endometritis, synbiotic, vitamin D.*

Authors' contributions: Karakhalis L.Yu. – development of the concept, design and methodology, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article; Zhigalenko A.R., Dotsenko S.V. – analysis and interpretation of the obtained data, preparation and editing of the text; Voronkova V.V. – development of design and methodology, preparation and editing of the text, approval of the final version of 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 Regional Center for Family Health and Reproduction, Krasnodar, Russia.
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: Karakhalis L.Yu., Zhigalenko A.R., Dotsenko S.V., Voronkova V.V. Preparation of patients with chronic endometritis for the procedure of assisted reproductive technologies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 152-157 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.291

Несмотря на обширное и длительное изучение такой патологии, как хронический эндометрит (ХЭ), до настоящего времени у врачей имеется ряд вопросов, связанных с воздействием ХЭ на инфертильность [1, 2], а также их интересует влияние влагалищной микробиоты на течение ХЭ [3]. Исследования последних лет показали, что клиническая картина ХЭ имеет невыраженную симптоматику, проявляющуюся аномальными маточными кровотечениями, жалобами на дискомфорт внизу живота, наличием белей. Стертость симптоматики затрудняет постановку диагноза ХЭ, поэтому с целью диагностики применяется биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием, что является золотым стандартом. При этом необходимым в диагностике является определение плазматических клеток в биоптате. ХЭ широко распространен среди пациенток центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

Перед врачами при проведении циклов ВРТ зачастую встает вопрос: насколько нарушены функции

эндометрия среди пациенток, которые имеют повторные неудачи при проведении протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Проведенное Saxtorph M.H. et al. (2020) проспективное контролируемое когортное исследование показало, что у данной группы пациенток, в сравнении с группой контроля, на 18% чаще диагностировался ХЭ: 24% против 6%. Также в группе с повторными неудачами в циклах ЭКО был более низкий уровень витамина D и прогестерона. Авторы сделали вывод, что относительный дефицит витамина D, снижение уровня прогестерона и ХЭ являются важными причинами и мишенями для лечения. При этом они указали, что роль вагинального микробиома требует дальнейшего изучения [5]. Роль дефицита витамина D, а также дисфункции щитовидной железы у пациенток с ХЭ была доказана и в другом исследовании [6].

Одним из современных методов для поддержания в нормальном состоянии микробиома эндометрия, в том числе в циклах ВРТ, является использование пробиотиков и пребиотиков [7] на фоне стандартной терапии ХЭ. Пробиотики представлены *Lactobacillus (L.)*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus* и др., а пребиотики – фруктанами (инулин, фруктоолигосахариды), олигосахаридами и галактоолигосахаридами. Вместе пробиотики и пребиотики называются синбиотиками [8]. Данные проведенных научных исследований показали, что увеличение числа лактобактерий на фоне терапии синбиотиком и поддержание их на уровне 60–80% способны повышать барьерную функцию клеток эпителия эндометрия, что приводит к уменьшению числа провоспалительных цитокинов [9, 10].

Цель исследования – оценить способность *L. paracasei* CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо влиять на течение ХЭ и концентрацию витамина колекальциферола в сыворотке крови у пациенток в программах ВРТ.

Материалы и методы

Проведено исследование 68 пациенток с ХЭ, составивших 2 группы в зависимости от вида лечения. В группу 1 включены 40 женщин, в группу 2 – 28 пациенток. В обеих группах назначалась стандартная терапия ХЭ в соответствии с клиническим протоколом [11]. Терапия ХЭ заключалась в использовании антибактериальных препаратов широкого спектра действия после предварительного проведения культурального исследования. Клинической базой исследования являлось ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» МЗ Краснодарского края (главный врач – к.м.н. Жигаленко А.Р.). В соответствии с целью исследования в 1-й группе (n=40) к стандартной терапии ХЭ был добавлен синбиотик «Энтеролактис Дуо» по 1 саше (5 г) 1 раз в день в течение 12 недель. Содержимое саше предварительно растворяли в стакане воды комнатной температуры. В одном пакетике Энтеролактис Дуо содержатся: пробиотик – *Lactobacillus paracasei*, штамм CNCM I-1572 (ранее *L. casei* DG), 5 млрд (5×10^9) КОЕ (на конец срока годности) и пребиотик – инулин, 4000 мг. Прием Энтеролактис Дуо осуществлялся за 3 ч до приема антибиотика. Пациенткам обеих групп с уровнем витамина D менее 30 нг/мл назначали препараты колекальциферола в дозе 2000 ЕД, при уровне ниже 20 нг/мл – 4000 ЕД, при уровне 30 нг/мл и выше назначалась поддерживающая доза 1000 ЕД. Прием витамина D осуществляли в течение всего периода лечения.

Проводили сбор общего и репродуктивного анамнеза, все пациентки были обследованы физикально, им измеряли артериальное давление (АД, мм рт. ст.); подсчитывали число сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания (ЧД) в минуту; определяли возраст (лет); индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2); измеряли окружность талии (ОТ, см); окружность бедер (ОБ, см); рассчитывали соотношение ОТ/ОБ.

Перед началом терапии и после ее окончания проводили лабораторный контроль: общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ); определяли уровень витамина D (нг/мл) и тиреотропного гормона (ТТГ, мМЕ/л).

До и после лечения определяли состояние микробиоты влагалища методом «Фемофлор-16». Также проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, щитовидной железы на аппарате Philips HD15. Оценка наличия и тяжести эндометрита проводилась при помощи гистероскопа фирмы Karl Storz, а также путем иммуногистохимического исследования и определения маркера ХЭ – мембранного белка плазматических клеток CD-138 при помощи стандартных методик.

Для описания цифровых данных использовали пакет STATISTICA 13.3 (Tibco, USA).

Результаты

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и ИМТ: 36,4 и 35,3 года; 23,96 и 24,36 кг/м^2 соответственно.

По результатам измерения показатель ОТ в среднем составлял 78,1 и 74,7 см, ОБ – 98,7 и 98,4 см, индекс ОТ/ОБ – 0,79 и 0,76 в группах соответственно.

Учитывая, что в обеих группах коэффициент ОТ/ОБ был меньше 0,85 и ОТ при измерении не превышала 80 см, можно считать, что большинство пациенток были с метаболически здоровым фенотипом.

Пациентки не отличались по показателям АД и ЧСС.

Исходные общеклинические показатели гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов были в пределах референсных значений в обеих группах.

Определяли концентрацию ТТГ и колекальциферола в группах для уточнения роли витамина D, биологические эффекты которого распространяются и за пределы скелета. Доказано влияние колекальциферола, в том числе, на заболевания щитовидной железы [12]. Показатели ТТГ в обеих группах были в пределах нормы. Патология щитовидной железы по данным УЗИ была выявлена у 12/40 (30,0%) пациенток 1-й группы и у 7/28 (25,0%) – 2-й группы. При этом до проведения стандартной терапии ХЭ в обеих группах отмечен дефицит колекальциферола без значимого отличия между пока-

зателями: в 1-й группе исходный уровень составлял 24,4 (15–38) нг/мл, во 2-й – 25,6 (16–41) нг/мл.

ОАМ был без патологии в обеих группах.

Исходные данные «Фемофлор-16» представлены в таблице 1.

Всем пациенткам было проведено УЗИ матки и придатков, при котором оценивались состояние эндометрия и признаки ХЭ. Патология полости матки по результатам УЗИ была выявлена у 11/40 (27,5%) пациенток 1-й группы и у 11/28 (39,3%) – 2-й группы, при этом УЗ-признаки ХЭ в 1-й группе были у 30/40 (75,0%) женщин, во 2-й – у 19/28 (67,9%). Частота наличия синехий в полости матки составила в 1-й группе 12,5% (5/40), во 2-й группе – 7,1% (2/28). Полипы эндометрия диагностированы у 26/40 (65,0%) и 19/28 (67,9%) пациенток соответственно; диффузные изменения миометрия были выявлены в 1-й группе у 32/40 (80,0%) женщин, во 2-й – у 18/28 (64,3%) (табл. 2).

Гистологическая верификация ХЭ проводилась всем пациенткам в первую фазу менструального цикла. У женщин обеих групп определяли маркер ХЭ – мембранный белок плазматических клеток CD-138, который был выявлен в 100% случаев.

Через 12 недель от начала терапии, после окончания приема синбиотика, лабораторные показатели оставались в пределах референсных значений.

На фоне лечения не получено значимого изменения уровня ТТГ в исследуемых группах, а уровень витамина D после лечения вырос в обеих группах. При сравнении между группами было выявлено значимо большее увеличение уровня витамина D в 1-й группе – после лечения он был равен 34,4 нг/мл, во 2-й группе – 28,4 нг/мл.

Пациентки обеих групп принимали витамин D, но только в 1-й группе на фоне лечения использовался синбиотик «Энтеролактис Дуо», что позволяет нам сделать вывод о повышении усвоения перорального витамина D на фоне приема данного синбиотика.

Всем пациенткам после лечения проводили исследование «Фемофлор-16», результаты которого представлены в таблице 3.

После терапии в 1-й группе отмечались нормоценоз у 65,0% (26/40) и абсолютный нормоценоз у 35,0%

Таблица 1. Исходные данные исследования «Фемофлор-16»

Фемофлор-16	Группа 1, *n*=40		Группа 2, *n*=28	
	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	12	30,0	16	57,1
Абсолютный нормоценоз	5	12,5	0	0
Дисбиоз	19	47,5	1	3,6
Умеренный анаэробный дисбиоз	4	10,0	0	0
Анаэробный дисбиоз	0	0	11	39,3

Таблица 2. Данные УЗИ матки и придатков

УЗ-признаки	Группа 1, *n*=40		Группа 2, *n*=28	
	абс.	%	абс.	%
Патология полости	11	27,5	11	39,3
Диффузные изменения миометрия	32	80,0	18	64,3
Признаки ХЭ	30	75,0	19	67,9
Синехии	5	12,5	2	7,1
Полипы эндометрия	26	65,0	19	67,9

Таблица 3. Данные «Фемофлор-16» после лечения

Фемофлор-16	Группа 1, *n*=40		Группа 2, *n*=28	
	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	26	65,0	26	92,9
Абсолютный нормоценоз	14	35,0	0	0
Дисбиоз	0	0	0	0
Умеренный анаэробный дисбиоз	0	0	0	0
Анаэробный дисбиоз	0	0	2	7,1

(14/40) пациенток. Во 2-й группе были 2/28 пациентки с анаэробным дисбиозом (7,1%) при нормоценозе у 26/28 (92,9%) обследованных женщин. Таким образом, использование синбиотика «Энтеролактис Дуо» на фоне стандартной терапии ХЭ способствует нормализации биоценоза влагалища.

После лечения также проводилось УЗИ матки и придатков с оценкой состояния эндометрия и признаков ХЭ. Необходимо отметить, что в 1-й группе патология полости матки при проведении УЗИ не выявлена, а во 2-й группе была у 2/28 (7,1%) обследованных женщин. При этом УЗ-признаки ХЭ в 1-й группе отсутствовали у 29/40 (72,5%) пациенток, а во 2-й группе – у 13/28 (46,4%).

Как и до лечения, гистологическая верификация ХЭ проводилась всем пациенткам в первую фазу менструального цикла. В обеих группах определяли мембранный белок плазматических клеток CD-138, который отсутствовал в 1-й группе и сохранился у 1/28 (3,6%) пациентки во 2-й группе.

Заключение

Использование синбиотика «Энтеролактис Дуо» на фоне стандартной терапии ХЭ способствует нормализации биоценоза влагалища.

Пациентки обеих групп принимали витамин D, при этом в 1-й группе с использованием синбиотика «Энтеролактис Дуо» уровень витамина D вырос значимо больше по сравнению со 2-й группой, что позволило нам сделать вывод о повышении усвоения перорального витамина D на фоне приема Энтеролактис Дуо.

Также полученные гистологические и ультразвуковые данные показали способность *L. paracasei* CNCM I-1572 в составе Энтеролактис Дуо оказывать благоприятное влияние на течение ХЭ.

Литература/References

1. *Галкина Д.Е., Макаренко Т.А.* Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита. Акушерство, гинекология и репродукция. 2023; 17(1): 115-26. [Galkina D.E., Makarenko T.A. Current concepts on etiology of the pathogenetic mechanisms related to chronic endomeyritis. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2023; 17(1): 115-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362.
2. *Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С.* Таксономический профиль микробиома эндометрия при хроническом эндометрите Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(4): 23-30. [Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S. Taxonomic profile of the endometrial microbiome in chronic endometritis. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(4): 23-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-4-23-30.
3. *Карахалис Л.Ю., Филипович А.В., Халафян А.А.* Оптимизация методов коррекции нарушений нормоценоза влагалища при первичном обращении пациенток. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 50-7. [Karakhalis L.Yu., Filipovich A.V., Khalafyan A.A. Optimization of methods for correcting disorders of vaginal normocenosis in the primary treatment of patients. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(2): 50-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-50-57.
4. *Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E.* et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2018; 110(1): 103-112.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
5. *Saxtorph M.H., Hallager N., Persson G., Petersen K.B., Eriksen J.O., Larsen L.G.* et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. Reprod. Biomed. Online. 2020; 41(6): 998-1006. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.015.
6. *Kuroda K., Matsumura Y., Ikemoto Y., Segava T., Hashimoto T., Fucuda J.* et al. Analysis of the risk factors and treatment for repeated implantation failure: Optimization of Thyroid function, Immunity, and Uterine Milieu (OPTIMUM) treatment strategy. Am. J. Reprod. Immunol. 2021; 85(5): e13376. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13376.
7. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Николаева С.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастро- энтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(2): 65-91. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Uspensky Y.P., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Ivashkin K.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Nikolaeva S.V., Sugyan N.G., Ulyanin A.I. Practical recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(2): 65-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.22416/1382- 4376-2021-31-2-65-91.
8. *Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V.* Probiotics, pre- biotics and synbiotics — a review. J. Food Sci. Technol. 2015; 52(12): 7577-87. https://dx.doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1.
9. *Dizzell S., Nazli A., Reid G., Kaushic C.* Protective effect of probiotic bacteria and estrogen in preventing HIV-1-Mediated Impairment of epithelial barrier integrity in female genital tract. Cells. 2019; 8(10): 1120. https://dx.doi.org/10.3390/cells8101120.
10. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Микронутриенты и репродуктивное здоровье. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 220 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. M.: GEOTAR-Media; 2019. 220 p. (in Russian)].
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Воспалительные болезни женских тазовых органов». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Inflammatory diseases of the female pelvic organs". 2021. (in Russian)].
12. *Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я.* Роль витамина D при эндокринных заболеваниях. Лабораторная служба. 2021; 10(2): 34-46. [Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in endocrine diseases. Laboratory Service. 2021; 10(2): 34 46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/labs20211002134.

Поступила 12.12.2023
Принята в печать 22.12.2023
Received 12.12.2023
Accepted 22.12.2023

Сведения об авторах:
Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; врач акушер-гинеколог, Краевая клиническая больница №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, +7(988)244-40-44, lomela@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003- 1040-6736
Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, kcpsir@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4202-2350
Доценко Светлана Витальевна, заведующая отделением охраны репродуктивного здоровья, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1, https://orcid.org/0009-0003-4571-9967
Воронкова Виктория Витальевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, v.v.fomenko@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9153-1995
Автор, ответственный за переписку: Людмила Юрьевна Карахалис, lomela@mail.ru

Autors' information:
Lyudmila Yu. Karakhalis, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, 4, Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; Regional Clinical Hospital #2, Ministry of Health of Krasnodar Region, +7(988)244-40-44, lomela@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003- 1040-6736
Angela R. Zhigalenko, PhD, Chief Physician, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction, Ministry of Health of Krasnodar Region; Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, 4, Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, https://orcid.org/0000-0002-4202-2350
Svetlana V. Dotsenko, Head of the Department of Reproductive Health Care, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction, Ministry of Health of Krasnodar Region, https://orcid.org/0009-0003-4571-9967
Viktoriya V. Voronkova, postgraduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, 4, Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, v.v.fomenko@yandex.ru
Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis, lomela@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

И.А. АПОЛИХИНА[1,2], Т.А. ТЕТЕРИНА[1], Л.А. ТАРНАЕВА[1], К.А.Х. БАРТУС[1,2]

ЖЕНСКОЕ И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВА 2023. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МИКРОБИОМ И ИНТИМНУЮ ГИГИЕНУ

[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

Всемирный конгресс Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), прошедший с 9 по 12 октября 2023 г. в Париже, собрал представителей более чем 130 стран. Были представлены новые методы обнаружения и лечения рака шейки матки, рекомендации по стратегии его скрининга и профилактики, связь гормональной контрацепции с раком, новые данные о микробиоме человека и репродуктивной функции, мужской и женской контрацепции, экстремальных состояниях в акушерской и гинекологической практике, а также эстетической гинекологии. Во многих секциях красной линией освещалась тема микробиома генитального тракта. Были представлены уникальные данные по проекту Isala и Международного исследования микробиоты, продемонстрировавшие важность информирования как врачей, так и женщин в отношении состояния здоровья и микробиоты влагалища и вульвы. В рамках проекта была составлена карта женского микробиома, выявлено значение лактобацилл в диагностике и лечении различных заболеваний. Также определено влияние образа жизни и окружающей среды на состав микробиоты влагалища. Исследование направлено на повышение осведомленности о микробиоме и преодоление табу в области женского здоровья. Полученные результаты стали основой для дальнейших исследований и разработки методов профилактики нарушений микробиоты влагалища. Обсуждались важные аспекты женской интимной гигиены, в том числе для профилактики вульвовагинальных инфекций. На выставке конгресса была представлена линейка средств для интимной гигиены «Сафорель» и продемонстрированы изученные свойства репейника, входящего в состав данного средства, благодаря которому оно эффективно и безопасно для поддержания здоровой интимной гигиены.

В статье также рассмотрен клинический опыт применения новой линейки средств «Сафорель», который продемонстрировал оптимальные свойства и безопасность для женской интимной гигиены, в том числе при дерматозах вульвы.

***Заключение:** Большинству женщин с заболеваниями и симптомами дискомфорта в области вульвы (например, контактным дерматитом, вульвовагинитом) необходимы советы по уходу за кожей вульвы и тому, как избегать контактных раздражителей. Важна роль врачей акушера-гинеколога и дерматовенеролога в предоставлении информации о принципах правильной интимной гигиены и основах сохранения и поддержания микробиоты вульвы и влагалища в равновесии.*

Ключевые слова: FIGO, микробиом, гормональная контрацепция, КОК, рак шейки матки, интимная гигиена, экстракт репейника, пробиотики, ISSVD, Isala.

Вклад авторов: Аполихина И.А. – разработка концепции и научный дизайн, редактирование; Тетерина Т.А., Тарнаева Л.А., Бартус К.А.Х. – подготовка материала, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Тарнаева Л.А., Бартус К.А.Х. Женское и мужское здоровье сквозь призму рекомендаций Международной федерации гинекологии и акушерства 2023. Новый взгляд на микробиом и интимную гигиену. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 158-166
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.290

©A group of authors, 2023

I.A. APOLIKHINA[1,2], T.A. TETERINA[1], L.A. TARNAEVA[1], K.A.H. BARTOUS[1,2]

WOMEN'S AND MEN'S HEALTH THROUGH THE PRISM OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS 2023 RECOMMENDATIONS. A NEW INSIGHT INTO THE MICROBIOME AND INTIMATE HYGIENE

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre 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

The World Congress of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) which took place in Paris from October 9 to 12, 2023, brought together representatives from more than 130 countries. The Congress presented new methods for the detection and treatment of cervical cancer, recommendations on strategies for its screening and prevention, the relationship of hormonal contraception with cancer, new data on the human microbiome and reproductive function, male and female contraception, extreme conditions in obstetric and gynaecological practice, as well as aesthetic gynaecology. The issue of the microbiome of the genital tract was of considerable importance in many sections. The unique data from the Isala project and the International Research on Microbiota were presented: they demonstrated the importance of informing both doctors and women about the health state and microbiota of the vagina and vulva. As part of the project, a map of the female microbiome was made, and the importance of lactobacilli in the diagnosis and treatment of various diseases was revealed. The influence of lifestyle and environment on the composition of the vaginal microbiota was also determined. The research aims to raise awareness about the microbiome and overcome taboos in women's health. The obtained results became the basis for further research and development of methods for the prevention of disorders of the vaginal microbiota. There was a discussion of important aspects of female intimate hygiene including the prevention of vulvovaginal infections. The line of Saforel products for intimate hygiene was presented at the congress exhibition; these products were shown to be effective and safe for maintaining healthy intimate hygiene due to the properties of burdock, which is a component of the products.

Conclusion: *Most women with diseases and symptoms of discomfort in the vulva (for example, contact dermatitis, vulvovaginitis) need advice on vulvar skin care and how to avoid contact irritants. The role of an obstetrician-gynecologist and dermatologist-venereologist is important in providing information on the principles of proper intimate hygiene and the basics of preserving and maintaining the microbiota of the vulva and vagina in balance. The clinical experience of using the new line of Saforel products has demonstrated optimal properties and safety for female intimate hygiene, as well as for vulvar dermatoses.*

Keywords: *FIGO, microbiome, hormonal contraception, COCs, cervical cancer, intimate hygiene, burdock extract, probiotics, ISSVD, Isala.*

Authors' contributions: Apolikhina I.A. – developing the concept and design of the study, editing; Teterina T.A., Tarnaeva L.A., Bartous K.A.H. – preparing the material, writing 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 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: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Apolikhina I.A., Teterina T.A., Tarnaeva L.A., Bartous K.A.H. Women's and men's health through the prism of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2023 recommendations. A new insight into the microbiome and intimate hygiene. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 158-166 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.290

С 9 по 12 октября 2023 г. в Париже прошел XXI Всемирный конгресс Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Конгресс собрал представителей более чем 130 стран, среди которых – члены организаций из 45 стран.

Одной из наиболее актуальных тем, обсуждавшихся на конгрессе, была инициатива FIGO под названием «red line», которая направлена на борьбу с насилием в отношении женщин во всем мире. В рамках этой инициативы были представлены новые нормы в области образования, принятия тела, политики, пропаганды сексуального образования и культуры и актуальные меры по профилактике инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Одним из основных направлений конгресса являлся разбор новых гайдлайнов, представленных FIGO, Европейским обществом по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) по ведению женщин с акушерско-гинекологическими заболе-

ваниями (эндометриозом, синдромом поликистозных яичников, заболеваниями вульвы и влагалища, невынашиванием беременности и др.) [1].

Большой блок на конгрессе был посвящен секции по **доброкачественным заболеваниям вульвы** (председатель Dr. Tanja Bohl). В рамках обсуждения были представлены рекомендации по лечению склероатрофического лихена, красного плоского лишая, простого хронического лишая и вульводинии, которые актуальны и применяются на территории России.

В рамках конгресса значимый блок был посвящен **влагалищному и кишечному микробиому** и охватывал темы роли микробиома влагалища и эндометрия в бесплодии, изменения микробиома во время беременности, корреляции между микробиотой, эндометриозом и раком.

Как микробиом объясняет бесплодие? Упоминалось наличие корреляции между определенными бактериями и развитием эндометриоза. Эндометриоз может быть связан, в том числе, с состоянием микробиома кишечника и уровнем эстроболома. Основной участник взаимодействия микробиома с эндометрием – цервико-вагинальные бактерии. Во время оплодотворения они могут попадать в верхние отделы половых путей вместе со спермой. Уровень этих бактерий и их разнообразие во влагалищном микробиоме также играют важную роль в процессе беременности. Все больше данных свидетельствует о наличии микроорганизмов не только во влагалище, но и в матке, которая ранее считалась «стерильной нишей». По данным некоторых исследований, наиболее представленным родом в эндометрии являются лактобациллы; однако считается, что в верхних отделах репродуктивной системы обитают в 10 тыс. раз меньше бактерий, чем во влагалище. Предполагается, что микробиота матки способна модулировать функции клеток эндометрия, а также местной иммунной системы и предотвращать маточные инфекции.

Исследования показывают, что кишечная микробиота может оказывать значительное влияние на метаболизм эстрогенов (эстроболом) и, в свою очередь, на развитие рака эндометрия. С помощью так называемых деконъюгирующих бактерий происходит увеличение количества инактивированных эстрогенов, которые впоследствии реабсорбируются в кровоток. Следовательно, дисбактериоз кишечника повышает уровень биоактивных циркулирующих эстрогенов. Еще одним интересным аспектом исследований является связь между ожирением и уровнем эстрогенов. У пациентов с ожирением наблюдается увеличение периферической ароматизации тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон. Это связано с процессом перевода мужских половых гормонов в женские, который происходит, главным образом, в жировой ткани. Необходимо отметить, что состояние ожирения характеризуется дисбактериозом кишечной микробиоты. Нарушение баланса микроорганизмов может привести к более быстрому росту опухоли и более агрессивному фенотипу рака эндометрия.

Все вышеперечисленные факты подчеркивают важность баланса кишечной микробиоты для поддержания нормального метаболизма эстрогенов и профилактики гинекологического рака [1].

Детальное обсуждение проблемы микробиома вульвы и влагалища, а также связанных с этим вопросов интимной гигиены и терапии воспалительных процессов генитального тракта было приурочено и к научному ужину. Впервые широко были освещены результаты исследовательского **проекта «Isala»** под руководством профессора S. Leeber – революционной инициативы, направленной на изучение вагинальной микробиоты и ее влияния на здоровье женщин. Вагинальные лактобациллы у здоровых женщин крайне недостаточно изучены из-за острой нехватки культуральных коллекций, данных о микробиоме и подходящих животных моделей [2].

Целями проекта были как научные (составить карту женского микробиома и оценить значение лактобацилл в качестве ориентира для верификации заболеваний, фертильности, беременности, инфекций и т.д.; определить влияние образа жизни и окружающей среды на микробиом влагалища; создать большой биобанк с полезными вагинальными бактериями (лактобациллами) → LBPS, пробиотики или связанные с ними методы лечения), так и социальные цели – повысить осведомленность о важности микробиома, снять табу на женское здоровье и интимную гигиену и расширить возможности женщин, продвигать междисциплинарную науку: микробиологов, гинекологов, врачей общей практики, биоинформатиков, социологов, экспертов по коммуникациям.

Благодаря участию более 6000 женщин и анализу геномов были обнаружены ключевые таксоны микробиоты влагалища *Lactobacillus crispatus, L. iners* и *Gardnerella* и подтверждена связь ее динамического изменения с такими факторами, как возраст, менструальный цикл, особенности интимной гигиены и использование контрацепции; причем микробиота изменчива, в том числе, и у «здоровых» женщин. Только 10,4% нарушений микробиоты влагалища можно объяснить особенностями диеты, нарушением правил интимной гигиены, сексуальной активностью или ИППП! Интересным оказался тот факт, что у большинства преобладают лактобактерии, и это является показателем «здорового» микробиома влагалища; при этом здоровых в отношении такой микробиоты женщин было значительно больше ожидаемого результата. Было продемонстрировано, что *L. crispatus* имеет отрицательную корреляцию с *Gardnerella* и *Prevotella*, в то время как *Prevotella* и *Dialister* положительно коррелируют с *Gardnerella*. То есть ранее считалось, что в здоровом влагалище доминируют лактобактерии, которые представляют собой неспорообразующие грамположительные палочки, продуцирующие молочную кислоту, что приводит к созданию кислой среды (pH 3–4). Лактобактерии предотвращают колонизацию других бактерий во влагалище (включая патогены) за счет конкуренции за рецепторы эпителиальных клеток и ингибирования их роста путем образования антимикробных соединений в сотрудничестве с врожденными защитными меха-

низмами хозяина (например, циклические гормональные колебания, способствующие высвобождению гликогена и постоянному отшелушиванию эпителиальных клеток с бактериями), для поддержания здоровой вагинальной экосистемы. Однако состав здоровой вагинальной флоры более изменчив, чем первоначально предполагалось, и у некоторых здоровых женщин лактобактерии отсутствуют и заменяются другими бактериями, продуцирующими молочную кислоту, такими как *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.* и/или виды Лептотрикса. В некоторых случаях влагалище у бессимптомных женщин репродуктивного возраста колонизировано потенциально патогенными видами (например, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus, Candida albicans*), и, таким образом, определение здорового и нездорового вагинального микробиома является сложным. Например, в течение 1 года после родов изменяется микробиом влагалища за счет уменьшения количества видов *Lactobacillus* и увеличения количества различных анаэробов, а введение гормональной внутриматочной спирали временно приводит к бактериальному вагинозу (БВ) и со временем увеличивает количество *Candida spp.* во влагалище. Кроме того, обнаружен модуль *Bacteroides*, который связан с *L. crispatus*. То есть микробиота влагалища представляет собой сообщество бактерий, которые активно взаимодействуют между собой, обеспечивая состояние здоровья и защиту от инфекций. Результаты проекта предоставляют базу для будущих исследований и разработки интервенционных мер по профилактике нарушений микробиоты влагалища. Данная инициатива повышает осведомленность общественности и вдохновляет другие исследовательские группы во всем мире. Команде проекта удалось собрать уникальные образцы и данные, расширяя наши знания о вагинальной микробиоте и ее значимости для женского здоровья. Проекты, такие как Леке в Камеруне, Дора в Нигерии, Лаура в Перу, Фатима в Марокко, Флоренция в Великобритании и Уганде, Мари в Швейцарии и многие другие, являются ярким примером дальнейшего развития и расширения исследования микробиома во всем мире.

В своем докладе профессор G. Donders [3] акцентировал внимание на нарушениях микробиоты влагалища, ассоциированных с БВ. Известны многочисленные акушерско-гинекологические последствия БВ: поздний выкидыш, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, низкий вес плода при рождении, инфицирование околоплодных вод, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, а также повышенный риск заражения ИППП и ВИЧ, герпесом, связь с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и дисплазией шейки матки, сексуальные дисфункции. Сложности терапии БВ определяются наличием различных подтипов гарднерелл, формированием биопленок, частотой рецидивирования и отсутствием эффекта от лечения мужчин. В то же время часто имеются смешанные вагиниты, особенно с аэробным вагинитом (АВ), основанным на гиперреакции иммунной системы. Профессор сделал вывод, что не все вагинальные дисбактериозы являются БВ, а АВ ассоциируется со многими патологиями, ранее связанными только с БВ, и является фактором риска преждевременных родов. В то время как БВ является состоянием с ослабленным иммунитетом, АВ, скорее, является патологией с повышенной иммунной реакцией. Лечение должно быть индивидуальным и зависеть от микроскопических характеристик.

J.-M. Bohbot [4] продемонстрировал результаты Международного исследования микробиоты, проведенного Институтом микробиоты BIOCODEX и Ipsos, с привлечением 6500 человек в 7 странах (Франция, Португалия, Испания, США, Бразилия, Мексика и Китай). Это эксклюзивное исследование выявляет общее непонимание вклада вагинальной микробиоты в здоровье и подчеркивает важную роль медицинских работников в обучении пациентов, особенно пожилых пациентов, роли вагинальной микробиоты и поведению, которого они должны придерживаться, чтобы сохранить ее как можно лучше.

Знаний о микробиоте, особенно о вагинальной, как правило, недостаточно среди женщин. Показано, что только 47% женщин знают и понимают, что такое влагалищная микробиота. Почти половине всех женщин не совсем ясна точная природа вагинальной флоры. При этом только 1 из 3 женщин сообщили, что врач объяснил им концепцию вагинальной микробиоты и ее назначение. Удивительным был факт, что, помимо ношения хлопчатобумажного нижнего белья, лишь небольшое число женщин придерживаются определенных практик для сохранения здоровья своей вагинальной микробиоты. Респонденты понимают, что сбалансированное питание (84%), физическая активность (76%) и отказ от курения (72%) необходимы для здоровья, следовательно, для положительного влияния на их микрофлору. Однако 45% опрошенных применяют регулярно/иногда вагинальные души с целью гигиены. Медицинские работники недостаточно вовлечены в предоставление информации о микробиоте, важности правильной интимной гигиены и инфекций: 65% женщин сообщили, что никогда не получали информации о вагинальной микробиоте, а 86% хотели бы получить больше информации о важности вагинальной микробиоты и ее влиянии на здоровье.

Вульва является первой линией защиты половых путей от инфекции. Загрязнения и выделения часто собираются в складках вульвы, а повышенная влажность, потоотделение, менструации и гормональные колебания влияют на рост и размножение микробов вульвы и нарушают видовой баланс, что может привести к появлению неприятного запаха и вульвовагинальным инфекциям. Кожа вульвы отличается от других участков кожи гидратацией, проницаемостью и потоотделением, а также испытывает трение при ношении одежды, подвергается травматизации при бритье и иногда половой жизни, более восприимчива к местным химическим средствам (в том числе и для интимной гигиены), чем, к примеру, кожа предплечья. Кожа половых органов уникальна тем, что она покрыта тонким роговым слоем, содержащим крупные волосяные фолли-

кулы, что облегчает проникновение микробов и других веществ в кожу, нарушая ее микробиоту [4].

В целом поддержание здоровья микробиома влагалища и правильная интимная гигиена являются ключевыми аспектами женского здоровья в любом возрасте. Регулярное наблюдение и соблюдение рекомендаций специалистов помогут поддержать баланс микрофлоры и предотвратить развитие дисбиозов.

Тема интимной женской гигиены не получила достаточного внимания в медицинской литературе, что делает такое образование и просвещение населения приоритетом. В 2011 г. Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) провел обширный поиск литературы с целью разработки научно обоснованных рекомендаций, предназначенных для гинекологов общего профиля с целью улучшения первоначальной оценки и лечения кожных заболеваний вульвы. Аналогичным образом, сотрудники комитета Ближнего Востока и Центральной Азии (MECA) провели обширный поиск литературы, чтобы сформировать рекомендации по гигиене женских половых органов. Оба руководства предлагают ежедневное очищение вульвы с помощью нежного гипоаллергенного жидкого средства для подмывания.

Именно поэтому так важна надлежащая женская интимная гигиена с использованием должным образом разработанных и протестированных продуктов с ключевыми характеристиками, учитывая анатомо-физиологические особенности вульвы и влагалища: гипоаллергенность, отсутствие мыла, раздражающих веществ и антисептиков, pH-безопасность (в диапазоне от 4,5 до 9). Щелочная среда предусмотрена как дополнение в комплексе наружного лечения микозов, защита от сухости и поддержание сбалансированной микрофлоры [5].

На выставке конгресса FIGO был представлен новый для России бренд средств для интимной гигиены «Сафорель» (BIOCODEX, Франция), основанный в 1989 г. практикующим врачом и двумя докторами фармацевтики, специалистами в области фитотерапии. Их целью было создание эффективных и деликатных косметических средств женской гигиены. В результате постоянного поиска идеальных природных ингредиентов были открыты малоизученные свойства репейника, являющегося основой средств данного бренда. Репейник (*Arctium lappa*) – травянистое растение, известное с древних времен своим успокаивающим, смягчающим, а также мочегонным, противовоспалительным действием; применяется для улучшения самочувствия, лечения лихорадки, головокружения, боли в горле, инфекций, диабета, зубной боли, отеков, фурункулов, порезов, ран и выпадения волос.

Благодаря многочисленным доклиническим исследованиям (*in vitro* и *in vivo*) было обнаружено, что репейник проявляет множество биологических активностей и фармакологических функций, включая противовоспалительное, противозапорное, противопролиферативное, ангиогенное, антиоксидантное действие. Эти эффекты в основном объясняются богатством арктигенина, пектина, фруктоолигосахаридов, инулина, дикаффеоиловых кислот и фруктофурана, хлорогеновой кислоты, цинарина и флавоноидов (рутин, мирицетин, кверцетин, апигенин и кемпферол) [6].

Интересно, что в проведенных рандомизированных клинических исследованиях для оценки потенциала репейника при терапии некоторых заболеваний, таких как грипп, вирусная пневмония, COVID-19, обыкновенные угри, остеоартрит коленного сустава и абдоминальное ожирение, был показан сравнимый с традиционными препаратами эффект. Также *A. lappa* оказал значительное влияние в области нанотехнологий, внеся вклад в противомикробную, противораковую и антидиабетическую наномедицину. Неполярные фракции экстракта корня *A. lappa* обладают антибактериальным эффектом в отношении *Salmonella spp., S. aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Listeria monocytogenes, Bacillus cereus, Proteus vulgaris* и *Candida albicans*. Экстракт корня репейника, кроме того, проявлял противогрибковую активность в отношении *Aspergillus niger* и *Penicillium hirsutum*, а водно-спиртовой экстракт корней *A. lappa* оказывает бактерицидное действие в отношении *E. coli* и *Salmonella abony*.

Щелочерастворимые полисахариды корней *A. lappa* проявляют противовоспалительную активность, облегчая нарушение регуляции воспалительных цитокинов и окислительное повреждение, поскольку полисахариды подавляют секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-6, IL-1β и фактора некроза опухоли α) и повышение секреции IL-10, что имеет важное терапевтическое значение при зудящих дерматозах и отеке (в том числе аллергическом) [7]. Именно благодаря изученным и проверенным временем свойствам репейника линейка средств для интимной гигиены Сафорель эффективна и безопасна не только в качестве поддержания здоровой интимной гигиены, но и в комплексной терапии вульвовагинальных инфекций и зудящих дерматозов вульвы.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 35 лет обратилась во ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с жалобами на зуд, жжение в области наружных половых органов, творожистые выделения, а также чувство инородного тела во влагалище. За последние 12 месяцев отмечает ежемесячное обострение симптомов БВ и кандидозного вульвовагинита, проходила неоднократное обследование и лечение по месту жительства с кратковременным эффектом.

Из анамнеза: вышеперечисленные жалобы, а также панические атаки появились после перенесенного COVID-19 в 2020 г., получала антидепрессанты, после которых появилась сухость в области вульвы и влагалища. Беременностей – 4, родов – 4 через естественные родовые пути.

При осмотре отмечалось зияние вульварного кольца, низкое расположение уретры, а также опущение стенок влагалища I степени. Выделения обильные творожистые, pH влагалища – 4,5 (рис. 1).

Данные проведенного на приеме обследования:

- «Фемофлор-16» – выраженный дисбиоз, снижение количества лактобактерий, преобладание

Рис. 1. Результаты исследования вагинального отделяемого методом ПЦР «Фемофлор-16» на 1-м визите

ФЕМОФЛОР-16. Оценка состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР (19 показателей)

Биоматериал: Соскоб

№	Название исследования	Результат: Абсолютный, копий/обр.	Результат: Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала	10 7,0	
2	Общая бактериальная масса	10 8,1	
	НОРМОФЛОРА		
3	Lactobacillus spp.	10 7,8	-0,3 (43-58%)
	ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
4	Enterobacterium spp.	10 5,5	-2,6 (0,2-0,3%)
5	Streptococcus spp	10 5,6	-2,5 (0,3-0,4%)
6	Staphylococcus spp	10 3,5	-4,6 (<0.1%)
	ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	10 7,0	-1,1 (7- 9%)
8	Eubacterium spp	10 7,6	-0,5 (27-36%)
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	10 6,2	-1,9 (1,1-1,4%)
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	10 3,3	-4,8 (<0.1%)
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	10 3,4	-4,7 (<0.1%)
13	Peptostreptococcus spp.	10 3,5	-4,6 (<0.1%)
14	Atopobium vaginae	10 0,0	-8,1 (<0.1%)
	МИКОПЛАЗМЫ		
15	Ureaplasma urealyticum	10 0,0	
16	Ureaplasma parvum	10 0,0	
17	Mycoplasma hominis	10 6,3	
	ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ		
18	Candida spp.	10 6,6	
	ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
19	Mycoplasma genitalium	не выявлено	



Доля лактобактерий соответствует УМЕРЕННОМУ ДИСБИОЗУ для женщины репродуктивного возраста.
Лактобактерии: Lg(7.80) копий/образец (53.8%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы: Lg(5.86) копий/образец (0.6%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы: Lg(7.73) копий/образец (45.6%)

* Обнаружена Mycoplasma hominis в клинически значимом количестве Lg(6.30) копий/образец
* Обнаружены дрожжевые грибы в клинически значимом количестве Lg(6.60) копий/образец

Рис. 2. Пациентка В., 35 лет. Данные осмотра на 1-м визите до лечения



анаэробной флоры, обнаружена *Candida albicans* (рис. 2);

- мазок из влагалища по Граму: лейкоциты до 7 в поле зрения. Микрофлора в большом количестве: морфотипы лактобацилл, единичные дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия;
- бактериологический посев отделяемого из влагалища: рост *Candida albicans* – 10^4 КОЕ;
- в мазке из цервикального канала методом ПЦР обнаружен 18 тип ВПЧ, данные мазка на онкоцитологию – NILM.

Диагноз: Хронический кандидозный вульвовагинит, ремиссия. Рецидивирующий БВ. Опущение стенок влагалища I ст.

Проведены курс местной противовоспалительной терапии свечами с нифурателом, воздействие квадриполярной динамической радиоволной на область вульвы и влагалища на аппарате «EVA» № 4 – 1 раз в 2 недели, а также тренировка мышц тазового дна с помощью портативных приборов в домашних условиях с положительным эффектом.

Но через 2 недели пациентка снова вернулась на консультацию с рецидивом жалоб на зуд и сухость в области вульвы, обильные выделения с запахом, появившиеся после полового контакта. Пациентка призналась, что периодически практикует вагинальные спринцевания раствором мирамистина или водой из-под крана.

Проведено дообследование.

По данным анализа отделяемого влагалища на ПЦР «Фемофлор-16» – выраженный дисбиоз, снижение числа лактобактерий, БВ. В бактериологическом посеве отделяемого влагалища – рост факультативно-анаэробной флоры (рис. 3).

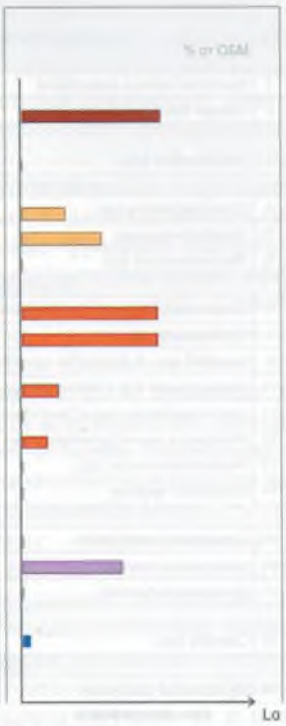
Пациентке подобран курс противорецидивной терапии: флуконазол 150 мг 1 раз в неделю на 6 месяцев, вагинально крем клиндамицин + бутоконазол на ночь 6 дней. Проведено информирование

Рис. 3. Результаты исследования вагинального отделяемого методом ПЦР «Фемофлор-16» на 2-м визите при обострении симптомов

ФЕМОФЛОР-16. Оценка состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР (19 показателей)

Биоматериал: Соскоб

№	Название исследования	Результат: Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала	10 6,3	
2	Общая бактериальная масса	10 8,1	
	НОРМОФЛОРА		
3	Lactobacillus spp.	10 2,0	-6,1 (<0.1%)
	ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
4	Enterobacterium spp.	10 3,9	-4,2 (<0.1%)
5	Streptococcus spp	10 5,5	-2,6 (0,2-0,3%)
6	Staphylococcus spp	не выявлено	
	ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	10 8,0	-0,1 (68-91%)
8	Eubacterium spp	10 8,0	-0,1 (68-91%)
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	10 3,6	-4,5 (<0.1%)
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выявлено	
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	10 3,1	-5,0 (<0.1%)
13	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	
14	Atopobium vaginae	10 0,0	-8,1 (<0.1%)
	МИКОПЛАЗМЫ		
15	Ureaplasma urealyticum	10 0,0	
16	Ureaplasma parvum	10 6,4	
17	Mycoplasma hominis	10 0,0	
	ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ		
18	Candida spp.	10 2,3	
	ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
19	Mycoplasma genitalium	не выявлено	



Доля лактобактерий соответствует ВЫРАЖЕННОМУ ДИСБИОЗУ для женщины репродуктивного возраста.
Лактобактерии: Lg(2.00) копий/образец (0.0%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы: Lg(5.51) копий/образец (0.2%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы: Lg(8.31) копий/образец (99.8%)

* Обнаружена *Ureaplasma parvum* в клинически значимом количестве Lg(6.40) копий/образец

пациентки по основным принципам правильной интимной гигиены, подобрано средство Гель для интимной гигиены Бережное очищение «Сафорель» для устранения симптомов сухости и зуда в области вульвы.

При повторном осмотре через 3 месяца пациентка жалоб активно не предъявляет (рис. 4), рецидивов за время наблюдения не отмечалось. Отмечался видимый клинический эффект со стороны кожи вульвы (рис. 4): устранение гиперемии, ощущения стянутости кожи, сухости. При контрольном исследовании отделяемого влагалища на ПЦР «Фемофлор-16» определяется нормоценоз (рис. 5). Рекомендовано продолжать противорецидивную терапию и интимную гигиену средством для интимной гигиены Бережное очищение «Сафорель» в сочетании с кремом-эмолентом увлажняющим для интимной зоны по принципу «намочить-намазать» («soak and seal»).

Большинству женщин с заболеваниями и симптомами дискомфорта в области вульвы (например, контактным дерматитом, вульвовагинитом) необходимы советы по уходу за кожей вульвы и тому, как избегать контактных раздражителей [8, 9].

В Руководстве RCOG [10] по уходу за кожей вульвы сформулированы принципиальные постулаты: подмывание водой может вызвать сухость кожи и усилить зуд. Рекомендовано использовать

Рис. 4. Пациентка Н., 41 год. Данные осмотра на 3-м визите после лечения рецидива вагинита



специальные средства для гигиены и воду, чтобы очистить вульву, а также лучше принимать душ, а не ванну. Необходимо использовать увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить-намазать» («soak and seal»).

В рекомендации MECA [11] по гигиене женских половых органов указано, что женщинам всех возрастов необходима ежедневная интимная гигиена, чтобы поддерживать чистоту области половых

Рис. 5. Результаты исследования вагинального отделяемого методом ПЦР «Фемофлор-16» на 3-м визите

ФЕМОФЛОР-16. Оценка состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР (19 показателей)

Биоматериал: Соскоб

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала	10 5,3	
2	Общая бактериальная масса	10 6,1	
	НОРМОФЛОРА		
3	Lactobacillus spp.	10 6,1	0,0 (85-100%)
	ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
4	Enterobacterium spp.	не выявлено	
5	Streptococcus spp	не выявлено	
6	Staphylococcus spp	не выявлено	
	ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	не выявлено	
8	Eubacterium spp	10 3,3	-2,8 (0,1-0,2%)
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выявлено	
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выявлено	
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	не выявлено	
13	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	
14	Atopobium vaginae	10 0,0	-6,1 (<0,1%)
	МИКОПЛАЗМЫ		
15	Ureaplasma urealyticum	10 0,0	
16	Ureaplasma parvum	10 0,0	
17	Mycoplasma hominis	10 0,0	
	ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ		
18	Candida spp.	10 2,6	
	ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ		
19	Mycoplasma genitalium	не выявлено	



Доля лактобактерий соответствует НОРМОЦЕНОЗУ для женщины репродуктивного возраста.
Лактобактерии: Lg(6.10) копий/образец (99.7%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы: Lg(2.48) копий/образец (<0.1%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы: Lg(3.55) копий/образец (0.3%)

органов, при этом вульва может быть подвержена контактному дерматиту. Поэтому целесообразно использовать гипоаллергенное жидкое моющее средство с мягкими моющими свойствами.

Заключение

Важна роль врачей акушера-гинеколога и дерматовенеролога в предоставлении информации о принципах правильной интимной гигиены и основах сохранения и поддержания микробиоты вульвы и влагалища в равновесии.

Новая линейка средств «Сафорель» полностью соответствует современным требованиям к интимной гигиене женских половых органов и может также применяться при заболеваниях вульвы в комплексной терапии дерматозов и контактных дерматитов.

Литература/References

1. Abstracts of the XXIV FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023; 163 Suppl 1: 38-512. doi: 10.1002/ijgo.15056.
2. *Lebeer S., Ahannach S., Gehrmann T.* et al. A citizen-science-enabled catalogue of the vaginal microbiome and associated factors. Nat. Microbiol. 2023; 8: 2183-95. https://dx.doi.org/10.1038/s41564-023-01500-0
3. *Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., Ruban K., Vieira-Baptista P.* Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res. Microbiol. 2017; 168(9-10): 845-58. https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004.
4. International Microbiota Observatory. 1st edition of the International Microbiota Observatory. What women know (and don't know) about their vaginal microbiota. Report; October, 2023.
5. Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы». Акушерство и гинекология. 2023; 8: 229-34. [Resolution of the Council of Experts in obstetrics-gynecology, dermatovenerology, gastroenterology and microbiology «Principles of intimate hygiene in healthy women and in vulvar diseases». Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 229-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.8.229-234.
6. *de Souza A.R.C., de Oliveira T.L., Fontana P.D., Carneiro M.C., Corazza M.L., de Messias Reason I.J., Bavia L.* Phytochemicals and biological activities of Burdock (Arctium lappa L.) extracts: a review. Chem. Biodivers. 2022; 19(11): e202200615. https://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200615.
7. *Yosri N., Alsharif S.M., Xiao J., Musharraf S.G., Zhao C., Saeed A.* et al. Arctium lappa (Burdock): Insights from ethnopharmacology potential, chemical constituents, clinical studies, pharmacological utility and nanomedicine. Biomed. Pharmacother. 2023; 158: 114104. https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114104.
8. *Миханошина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р.* Роль Lactobacillus iners и ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в формировании микробиоты влагалища. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 20-6. [Mikhanoshina N.V., Priputnevich T.V., Bairamova G.R. The

role of Lactobacillus iners and bacterial vaginosis-associated microorganisms in making up the vaginal microbiota. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (1): 20-6 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.246

9. *Holdcroft A.M., Ireland D.J., Payne M.S.* The vaginal microbiome in health and disease-what role do common intimate hygiene practices play? Microorganisms. 2023; 11(2): 298. https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020298.

10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vulval skin disorders, Management (Green-top Guideline No. 58). https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/vulval-skin-disorders-management-green-top-guideline-no-58/

11. *Arab H., Almadani L., Tahlak M., Chawla M., Ashouri M., Tehranian A.* et al. The Middle East and Central Asia guidelines on female genital hygiene. BMJ Middle East. 2011; (19): 99-106.

Поступила 12.12.2023
Принята в печать 18.12.2023
Received 12.12.2023
Accepted 18.12.2023

Сведения об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующий отделением Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), apolikhina@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; эксперт Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), +7(963)961-67-44, palpebra@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-0990-2302, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тарнаева Лиана Александровна, врач-ординатор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)112-77-52, li.tarnaeva@ya.ru, https://orcid.org/0009-0006-7500-7516, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бартус Керлус Адолф Хелми, врач-ординатор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(986)972-84-24, kerlous.adolf@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0004-4195-3008

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Тетерина, palpebra@inbox.ru

Authors' information:

Inna A. Apolikhina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Tatiana A. Teterina, Ph.D., obstetrician-gynecologist, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(963)961-67-44, palpebra@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-0990-2302, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Liana A. Tarnaeva, resident, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)112-77-52, li.tarnaeva@ya.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Bartous Kerlous Adolf Helmy, resident, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2; V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, kerlous.adolf@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0004-4195-3008

Corresponding author: Tatiana A. Teterina, palpebra@inbox.ru











Saforelle®

КОМПЛЕКС ДЛЯ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

на основе натурального экстракта репейника*



2 в 1:
ПОДХОДИТ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ

Гель для очищения интимной зоны
БЕРЕЖНОЕ ОЧИЩЕНИЕ
250мл

Гель для очищения интимной зоны
ИНТЕНСИВНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ
250мл

Крем-эмолент для ухода за интимной зоной
УВЛАЖНЯЮЩИЙ
40мл

- интенсивно увлажняет, уменьшая ощущение сухости и стянутости кожи
- протестирован под контролем гинекологов и дерматологов
- pH — поддерживает естественный уровень
- произведен во Франции
- натуральный экстракт репейника, входящий в состав, успокаивает, снимает раздражение и смягчает
- поддерживает состав микрофлоры вульвы и влагалища

BIOCODEX

Реклама ООО "Биокодекс". *Утверждения на данном макете подтверждаются приложениями добровольной сертификации: МГ RU.001.П4911 от 27.01.2023, МГ RU.001.П5020 от 16.06.2023, МГ RU.001.П4931 от 13.02.2023. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ

Имплanon НКСТ®
этоногестрел, имплантат, 68 мг

в России контрацептивный имплантат, содержащий этоногестрел[1,2]



>99% **Эффективность >99%** в течение 3 лет[2,3] (Индекс Перля составил 0,00*)

Благоприятный профиль безопасности[2]

Быстрое восстановление нормального овуляторного **менструального цикла** после удаления[2]

Возможность удалить в любой момент по желанию женщины[2]

ДИ – доверительный интервал. *(95% ДИ: 0,00 – 0,14)[1]. Список литературы: 1. https://grls.minzdrav.ru/Grls.aspx. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ИМПЛАНОН НКСТ®. 3. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011; 83: 397–404.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ИМПЛАНОН НКСТ® (этоногестрел). ПОКАЗАНИЯ. Контрацепция. Эффективность и безопасность применения препарата подтверждены у женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Ключевая информация по безопасности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: - беременность (в том числе предполагаемая); - тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); - наличие антител к фосфолипидам; - мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; - рак молочной железы, в том числе в анамнезе; - диагностированные или предполагаемые злокачественные новообразования, чувствительные к половым гормонам (в том числе, рак молочной железы в настоящее время или в анамнезе); - доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени), в том числе желтуха, врожденные гипербилирубинемии, в том числе в анамнезе; - неконтролируемая артериальная гипертензия; - возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности имплантата с этоногестрелом у девочек-подростков до 18 лет); - кровотечение из влагалища неясной этиологии; - гиперчувствительность к этоногестрелу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: состояние, предшествующее тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия), осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, обширная травма; - сахарный диабет с диабетической ангиопатией; - наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным тромбозам, в том числе недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III; - заболевание печени легкой и средней степени тяжести при нормальных функциональных пробах печени; - терапия антикоагулянтами; - тяжелая депрессия; - эпилепсия, в том числе и в анамнезе. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Рак молочной железы. Риск у женщин, применяющих методы контрацепции, содержащие только гестагены, возможно, аналогичен риску при применении КОК. Заболевания печени. В случае возникновения острых или обострения хронических заболеваний печени женщине следует обратиться к специалисту для обследования и консультации. Тромбоз и другие сосудистые расстройства. Существует связь между применением КОК (эстроген + прогестаген) и увеличением частоты развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) и артериальной тромбоэмболии (АТЭ, инфаркт миокарда или ишемический инсульт). Клиническая значимость этих результатов в отношении этоногестрела (биологически активного метаболита дезогестрела), используемого в качестве контрацептивного гормонального средства, в отсутствие эстрогенного компонента неизвестна. Не выявлено увеличенного риска возникновения ВТЭ или АТЭ у женщин, применяющих имплантат. Женщины с тромбоэмболическими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива. Имплантат следует удалить в случае подтвержденного тромбоза. Рассмотреть вопрос об удалении имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие оперативного вмешательства, травмы или заболевания. Артериальная гипертензия. Если в период применения препарата Импланон НКСТ® развивается стойкая артериальная гипертензия или значительно повышенное артериальное давление не снижается адекватно в ответ на проводимую гипотензивную терапию, следует удалить имплантат. Влияние на углеводный обмен. Применение контрацептивов, содержащих прогестаген, может оказывать влияние на инсулинорезистентность и на толерантность к глюкозе. Поэтому женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением врача в первые месяцы применения препарата Импланон НКСТ®. Хлазма. Иногда может возникать хлазма, в особенности у женщин с хлазмой беременных в анамнезе. Масса тела. Контрацептивное действие препарата связано с концентрацией этоногестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается с течением времени после введения препарата. Нельзя исключить, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предусмотреть более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела. Осложнения при введении. Перемещение имплантата в руке относительно места введения. Редко сообщалось об имплантатах, расположенных в сосудах верхней конечности и легочной артерии. Если в любой момент времени не удается пальпировать имплантат, то необходимо определить его местоположение и рекомендуется его удаление. Если имплантат не удален, то контрацепция и риск нежелательных эффектов, связанных с прогестагеном, могут сохраниться сверх времени, желаемого женщиной. В результате местного воспаления или если имплантат введен не в соответствии с инструкциями, может произойти экспульсия имплантата. Киста яичников. Может происходить рост фолликулов. Обычно подобные фолликулы исчезают спонтанно и часто бессимптомно, в некоторых случаях отмечается легкая боль внизу живота. Внематочная беременность. Предупреждение внематочной беременности традиционными прогестагенсодержащими контрацептивными гормональными средствами не столь эффективно, как при применении КОК, что связано с частым возникновением овуляций во время применения этих методов. Несмотря на то, что препарат Импланон НКСТ® подавляет овуляцию, в случае наличия у женщины аменореи или болей в животе при дифференциальной диагностике следует учитывать риск эктопической беременности. Нарушения психики. Подавленное настроение и депрессия – известные нежелательные реакции при применении контрацептивных гормональных препаратов. Депрессия может быть тяжелой и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Другие состояния. Сообщалось о состояниях: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, образование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом; (наследственный) ангионевротический отек, но связь с применением прогестагенов не была установлена. Медицинские обследования/консультации. Перед началом применения или перед заменой препарата Импланон НКСТ® следует ознакомиться с анамнезом женщины (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Рекомендуется, чтобы женщина через 3 месяца после введения препарата Импланон НКСТ® посетить врача для медицинского осмотра. Частоту и характер дальнейших периодических медицинских осмотров устанавливают индивидуально (не реже 1 раза в 6 месяцев). Препарат Импланон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем. Снижение эффективности при совместном применении с другими лекарственными препаратами. Эффективность препарата может быть снижена при применении препарата в сочетании с другими лекарственными препаратами. Изменения характера кровянистых выделений. Изменения частоты (отсутствие, менее или более частые, или продолжительные), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Лабораторные показатели. Может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели. Информация о безопасности при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Импланон НКСТ® безопасен при проведении МРТ. Нарушения целостности или формы имплантата, находящегося в тканях плеча пациентки. Скорость высвобождения этоногестрела может немного увеличиваться. После того как имплантат был удален, необходимо убедиться, что удален весь имплантат. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Изменения характера менструальных кровотечений, которые невозможно предсказать заранее: изменение частоты кровотечений (отсутствие, менее или более частые, продолжительные), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Отсутствие менструальноподобных кровянистых выделений, более частое и/или длительное кровотечение. В клинических исследованиях изменение характера кровянистых выделений из влагалища было наиболее частой причиной для прекращения применения имплантата (примерно 11%). Нежелательные эффекты с частотой «Очень часто ≥1/10» вагинальная инфекция (вульвовагинит), головная боль, акне, болезненность в молочных железах, боль в груди, нерегулярные менструации, увеличение массы тела; «Часто ≥1/10, ≤1/100» повышение аппетита, эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, сниженное либидо, головокружение, «приливы», боли в животе, тошнота, вздутие живота, вспышки, дисменорея, киста яичника, боль в месте расположения имплантата, реакция в месте расположения имплантата, утомляемость, гриппоподобное состояние, боль, снижение массы тела; «Нечасто ≥1/100, ≤1/1000» фарингит, ринит, инфекция мочевыводящих путей (уретрит, цистит), реакции гиперчувствительности к любому компоненту препарата, тревога, бессонница, мигрень, сонливость, рвота, запор, диарея, гипертрихоз, сыпь, зуд, боль в спине, артралгия, миалгия, скелетно-мышечная боль, дизурия, выделению из влагалища, дискомфорт в области вульвы и влагалища, галактория, увеличение молочных желез, зуд в области вульвы и влагалища, гипертермия, отек. Анафилактические реакции, крапивница и ангионевротический отек (или его более тяжелое течение) и/или более тяжелое течение наследственного ангионевротического отека. Введение и удаление имплантата может вызвать некоторые вазовагальные реакции, например артериальную гипотензию (снижение артериального давления), головокружение или обморок; образование кровоподтека, незначительное местное раздражение, боль или зуд. В месте рассечения может развиться фиброз, образоваться рубец или развиться абсцесс. Парестезия или подобные ей явления. Выпадение или мытрация имплантата, в том числе редко в грудную стенку. В редких случаях имплантаты были обнаружены в сосудистой сети, включая легочную артерию (боли в груди и/или одышка или отсутствие симптомов). Несоблюдение инструкции может привести к неправильному введению, затруднениям при локализации или сложному удалению имплантата. Регистрационный номер: ENC EGL 0059 RU. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ORGANON
Здесь для её здоровья

ООО «Органон». Все права защищены. Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13
Тел.: +7 (495) 411 58 58; Факс: +7 (495) 411 58 70; www.organon.com; www.organonmed.ru
Реклама

RU-XPL-110073; 08.2023

Больше информации о наших препаратах можно найти на сайте:

©Коллектив авторов, 2023

А.В. САМАРИНА[1,2], О.Л. МОЗАЛЕВА[1], М.М. МАРТИРОСЯН[1],
Т.С. СКРЯБНЕВА[1], Н.С. ШАМАЕВА[1], М.П. ФИЛАТОВА[1]

ПРИМЕНЕНИЕ ПОДКОЖНОГО КОНТРАЦЕПТИВНОГО ИМПЛАНТАТА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

[1]СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Доля женщин среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), продолжает расти за счет преобладания полового пути передачи инфекции. При этом большинство пациенток находятся в репродуктивном возрасте, не всегда заинтересованы в наступлении беременности и нуждаются в консультировании по вопросам планирования семьи. Частота нежеланных беременностей, акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных пациенток выше популяционных показателей, что увеличивает риски материнской и младенческой смертности. Нежеланная и незапланированная беременность у женщин, живущих с ВИЧ, является предиктором низкой приверженности к наблюдению и получению профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Задачей практикующего врача, работающего с данной группой пациенток, является проведение подробного консультирования по планированию семьи, а при выборе контрацепции – оценка безопасности и эффективности выбранного метода с учетом высокой коморбидности и межлекарственных взаимодействий, в частности с антиретровирусной терапией (АРТ). На базе СПб Центра СПИД проведено исследование применения контрацептивного рентгеноконтрастного имплантата, содержащего 68 мг этоногестрела, у 41 женщины, живущей с ВИЧ. За время применения имплантата с этоногестрелом не отмечено значимых изменений количества CD4-лимфоцитов, уровня гемоглобина, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, массы тела, а также серьезных нежелательных явлений, что подтверждает безопасность применения данного метода контрацепции у ВИЧ-инфицированных женщин и пациенток с коинфекцией ВИЧ и хроническим гепатитом. Отмечено уменьшение среднего уровня РНК ВИЧ в динамике, что можно связать с увеличением доли пациенток, получающих АРТ, с 85 до 100% за период проведения исследования.

***Заключение:** Перед применением метода гормональной контрацепции или при старте АРТ/смене схемы АРТ у пациенток, живущих с ВИЧ, необходимо оценивать возможные межлекарственные взаимодействия. Важно интегрировать услуги по планированию семьи в оказание медицинской помощи женщинам с хроническими вирусными инфекциями с обеспечением их контрацептивами за счет региональных программ по профилактике ВИЧ-инфекции.*

***Ключевые слова:** ВИЧ и гормональная контрацепция, имплантат с этоногестрелом у женщин с ВИЧ, хронические вирусные инфекции и контрацепция, планирование семьи и ВИЧ-инфекция, контрацептив «Импланон НКСТ».*

Вклад авторов: Самарина А.В., Мозалева О.Л., Мартиросян М.М., Шамаева Н.С., Скрябнева Т.С., Филатова М.П. – сбор и обработка материала, Самарина А.В. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Санкт-Петербургского ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Самарина А.В., Мозалева О.Л., Мартиросян М.М., Скрябнева Т.С., Шамаева Н.С., Филатова М.П. Применение подкожного контрацептивного имплантата у женщин с хроническими вирусными инфекциями. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 169-179
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.295

©A group of authors, 2023

A.V. SAMARINA[1,2], O.L. MOZALEVA[1], M.M. MARTIROSIAN[1],
T.S. SKRYABNEVA[1], N.S. SHAMAEVA[1], M.P. FILATOVA[1]

THE USE OF A SUBCUTANEOUS CONTRACEPTIVE IMPLANT IN WOMEN WITH CHRONIC VIRAL INFECTIONS

[1]Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia
[2]Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

The proportion of women with HIV continues to grow due to the prevalence of sexual transmission route of the infection. Most of the patients are reproductive-aged women who are not always interested in pregnancy and need

counseling on family planning issues. The frequency of unwanted pregnancies and obstetric complications in HIV-infected patients is higher than frequency in the population, thus the risks of maternal and infant mortality in this group of patients are increased. Unwanted and unplanned pregnancy in women with HIV is a predictor of low commitment to monitoring and receiving prevention of perinatal HIV transmission. The task of a practitioner working with this group of patients is to conduct detailed family planning counseling. During the choice of contraception, it is necessary to assess the safety and effectiveness of the chosen method, taking into account high comorbidity and drug interactions, in particular interaction with antiretroviral therapy (ART). There was a study of 41 women with HIV who used a contraceptive radiopaque implant containing 68 mg of etonogestrel (ETG). The study was conducted at the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Peterburg. When the patients used the implant with ETG, there were no significant changes in the number of CD4 lymphocytes, hemoglobin levels, ALT and AST, body weight, as well as serious adverse events; these findings confirm the safety of using this contraception method in HIV-infected women and patients with HIV coinfection and chronic hepatitis C (HCV). There was a decrease in the average level of HIV RNA in dynamics which could be connected with an increase in patients receiving ART; their percentage increased from 85% to 100% during the study period.

Conclusion: *Before administering hormonal contraception or starting ART/changing the ART regimen in patients with HIV, it is necessary to evaluate possible drug interactions. It is important to integrate family planning services in the treatment of women with chronic viral infections and provide them with contraceptives via regional HIV prevention programs.*

Keywords: *HIV and hormonal contraception, etonogestrel implant in women with HIV, chronic viral infections and contraception, family planning and HIV infection, Implanon NKST contraceptive.*

Authors' contributions: Samarina A.V., Mosaleva O.L., Martirosian M.M., Shamaeva N.S., Skryabneva T.S. – collecting and processing of the material, Samarina A.V., Filatova M.P. – writing 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 Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.

For citation: Samarina A.V., Mozaleva O.L., Martirosian M.M., Skryabneva T.S., Shamaeva N.S., Filatova M.P. The use of a subcutaneous contraceptive implant in women with chronic viral infections. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 169-179 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.295

В Российской Федерации (РФ) за время наблюдения количество случаев ВИЧ-инфекции среди женщин достигло 585 083. Причиной вовлечения женщин в эпидемию ВИЧ-инфекции является преобладание полового пути заражения (86,7%). В 2021 г. доля женщин среди всех живущих с ВИЧ россиян составила 37,6%, а в структуре новых случаев – 40,5%. За время наблюдения в РФ ВИЧ-инфицированными матерями рождено 244 092 живых детей, у 12 425 из них была подтверждена ВИЧ-инфекция. Известно, что женщины, живущие с ВИЧ, подвержены большему риску осложнений беременности, родов и смертности во время беременности и в послеродовом периоде, чем женщины без ВИЧ [1–3]. В мире на долю ВИЧ-инфицированных женщин приходится 6–20% всех случаев материнской смертности [4]. В Санкт-Петербурге доля женщин, живущих с ВИЧ, в структуре материнской смертности достигала 46% в 2015 г., и только с 2019 г. отмечается ее стойкое снижение до 3–7% [5]. Высокая частота коморбидности у ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста определяет необходимость планирования беременности у пациенток, заинтересованных в ее наступлении, и применения безопасной и эффективной контрацепции, если рождение ребенка не планируется [6–9].

Предотвращение нежелательной беременности среди женщин, живущих с ВИЧ, путем обеспечения им доступа к целому ряду вариантов контрацепции и оказания поддержки в поиске метода, который наилучшим образом соответствует их предпочтениям, важно для дальнейшего снижения материнской смертности в условиях высокой распространенности ВИЧ и ликвидации детской ВИЧ-инфекции. Согласно Глобальной стратегии по СПИД на 2021–2026 гг. «Ликвидировать неравенство, покончить со СПИДом», к 2025 г. 95% женщин должны получать необходимые услуги по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, а также услуги по охране сексуального и репродуктивного здоровья [10].

Всем ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется проводить консультирование по планированию беременности, в ходе которого необходимо обсудить репродуктивное здоровье и намерение женщины в отношении беременности, а также предоставить информацию об эффективных и подходящих методах контрацепции для снижения вероятности незапланированной беременности [11, 12]. Важно отметить, что женщинам с состояниями, при которых незапланированная беременность представляет угрозу здоровью, включая ВИЧ-инфекцию, нельзя ограничиваться барьерными и ритмическими методами или прерванным половым актом из-за их низкой эффективности и повышенного риска осложнений беременности и родов [6]. В настоящее время ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для любых методов контрацепции, однако следует учитывать лекарственные взаимодействия между гормональными контрацептивами и антиретровирусными препаратами [13].

Сегодня две трети женщин, живущих с ВИЧ, – это пациентки репродуктивного возраста, из которых половина не исключает наступления беременности в ближайшее время или в будущем; вторая половина не заинтересована в наступлении беременности и нуждается в эффективной и безопасной контрацепции [14, 15]. Наиболее высокий уровень защиты от нежеланной беременности обеспечивают гормональные методы планирования семьи, а их применение в течение 3 лет на 25–30% снижает материнскую и на 40% – детскую смертность [6].

Результаты большинства исследований не выявили связи между использованием гормональных контрацептивов и прогрессированием ВИЧ-инфекции (снижение количества CD4-лимфоцитов, увеличение вирусной нагрузки ВИЧ в крови и смертности), а также снижением эффективности антиретровирусной терапии (АРТ). Проспективное когортное исследование, проведенное в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее – Центр СПИД) совместно с CDC (Centers for Disease Control and Prevention) с участием 709 ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, показало, что использование депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) не было связано со статистически значимым повышением риска прогрессирования заболевания по сравнению с использованием негормональных методов (AHR 1,28; 95% ДИ 0,71–2,31) [9]. Установлено, что применение чисто прогестиновых контрацептивов, включая пролонгированные методы контрацепции, не увеличивает восприимчивость к ВИЧ и контагиозность; поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам следует предлагать гормональные методы контрацепции, которые наилучшим образом отвечают их потребностям [7, 9, 16, 17]. Интересные данные были получены в результате исследования MTN-020/ASPIRE, посвященного использованию методов обратимой контрацепции длительного действия у женщин, живущих с ВИЧ. Установлено, что пролонгированные методы контрацепции имеют самые высокие показатели продолжительности использования в течение 12 месяцев наблюдения. Наиболее частое и длительное применение отмечено у имплантатов и медьсодержащих внутриматочных средств (ВМС), в связи с чем данные методы рекомендуется предлагать для использования ВИЧ-инфицированным женщинам [18]. Систематический обзор по сравнению применения методов контрацепции у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин продемонстрировал более высокие показатели продолжения контрацепции среди ВИЧ-инфицированных, по сравнению с неинфицированными. Показано, что длительность использования высокоэффективных методов контрацепции является одним из показателей охраны репродуктивного здоровья у женщин с ВИЧ-инфекцией. Во всех исследованиях длительность применения контрацептивов различалась в зависимости от метода контрацепции: отмечена высокая частота продолжения применения имплантатов (⩾86%) и медьсодержащих ВМС (51–91%). На основании проведенного анализа исследований сделан вывод о необходимости проведения дополнительных исследований по применению методов планирования семьи и увеличению интеграции концепции репродуктивного здоровья в систему оказания помощи людям, живущим с ВИЧ [19].

Согласно данным популяционного исследования, в Российской Федерации 85% женщин фертильного возраста используют тот или иной метод планирования семьи [6, 7]. Чаще всего в России в качестве метода контрацепции выбирают презервативы (45%), противозачаточные таблетки (30%) и прерванный половой акт (23%). Данные о частоте применения методов контрацепции у людей, живущих с ВИЧ, ограничены. Каждая пятая ВИЧ-инфицированная женщина (20%) и каждый четвертый ВИЧ-инфицированный мужчина (26%), имеющие регулярные половые контакты, не используют никаких методов контрацепции. Основной причиной отказа от планирования беременности и у мужчин, и у женщин являются неудовлетворительное материальное положение и наличие ВИЧ-инфекции. Несмотря на то что 80% женщин, живущих с ВИЧ, не исключают беременность в неопределенном будущем, а 16% совсем ее не планируют, только 8% применяют гормональную контрацепцию, что существенно реже, чем в группе женщин без ВИЧ. При этом частота использования барьерной контрацепции и прерванного полового акта как метода регулирования рождаемости сопоставима с неинфицированными ВИЧ (48 и 18% соответственно) [20]. Определяющим фактором в выборе метода предупреждения нежелательной беременности является консультирование, после которого 75% женщин, использовавших ранее негормональную контрацепцию, сделали выбор в пользу гормональной контрацепции. Высокую приверженность выбранному методу контрацепции обеспечивают такие свойства, как простота и удобство применения, отсутствие связи с половым актом, высокая эффективность и минимум побочных эффектов [6].

Согласно данным другого исследования, в РФ востребованность в получении услуг по планированию семьи определяется большой долей ВИЧ-инфицированных женщин (52,6%), не заинтересованных в наступлении беременности в ближайшей и отдаленной перспективе [17, 21]. В данной группе подавляющее большинство женщин (96,3%) имели опыт использования презервативов, каждая третья (29,4%) – оральных контрацептивов, ни одна не использовала ДМПА, и только 4% ранее применяли ВМС. Прерванный половой акт как метод контрацепции использовали ранее 41% респондентов. Важно отметить, что после проведенного обследования большинство женщин не имели противопоказаний к использованию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (89%) и ДМПА (94%) согласно Медицинским критериям приемлемости ВОЗ (табл. 1).

Более половины женщин (54,6%), не имевших противопоказаний к использованию высокоэффективной контрацепции (КОК, ДМПА или ВМС), выбрали один из этих методов в сочетании с пре-

зервативами. На основании проведенного мультифакторного анализа показано, что чаще выбирали высокоэффективные методы планирования семьи женщины, родившие двух и более детей (отношение коэффициентов распространенности (ОКР)=1,4), находившиеся в послеродовом периоде (ОКР=1,3), планировавшие или не исключавшие беременность в будущем (ОКР=1,4 и 1,3 соответственно), ранее использовавшие оральные контрацептивы (ОКР=1,3), в недавнем прошлом употреблявшие наркотические средства (ОКР=1,3), ни разу не использовавшие презервативы в течение последнего года (ОКР=2,3) или использовавшие изредка (ОКР=1,9). Выбор КОК ВИЧ-инфицированными женщинами связан с планированием беременности в будущем (ОКР=2,1), применением оральных контрацептивов в прошлом (ОКР=1,5), отсутствием использования барьерной контрацепции в течение предшествовавшего года (ОКР=3,7). Важным фактором выбора ДМПА вместе с презервативами в сравнении с выбором только презервативов было употребление инъекционных наркотиков в недавнем прошлом (ОКР=1,6) [17, 21, 22, 23].

Применение методов планирования семьи у пациенток с хроническими вирусными инфекциями, включая ВИЧ-инфекцию и хронические вирусные гепатиты С и В, определяется национальными медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции, которые представляют собой адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015» [6, 7]. Рекомендации по использованию гормональной контрацепции женщинами с высоким риском ВИЧ-инфекции, ВИЧ-инфицированными женщинами и ВИЧ-инфицированными женщинами, получающими АРТ, были пересмотрены ВОЗ в 2015 г. и отражены в 5-м издании «Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции». Согласно медицинским критериями приемлемости методов контрацепции, женщины, живущие с ВИЧ, независимо от стадии заболевания, включая продвинутые, могут использовать следующие методы гормональной контрацепции без ограничений: КОК, комбинированные инъекционные контрацептивы (КИК), комбинированные контрацептивные пластыри и кольца, только прогестаген-содержащие таблетки (ПСТ), только прогестаген-содержащий инъекционный контрацептив (ПСИК: ДМПА и норэтистерона энантат – НЭТ-ЭН), а также имплантаты с левоноргестрелом (ЛНГ) (в настоящее время данный препарат не имеет регистрации на территории РФ) и этоногестрелом (ЭТГ). Все перечисленные методы относятся к первой категории приемлемости – состояние, при котором нет ограничений для использования данного метода контрацепции [6, 7] (табл. 2).

При выборе гормонального метода контрацепции ВИЧ-инфицированными женщинами, получающими АРТ, необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия. Женщины, принимающие любой из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), могут использовать все методы гормональной контрацепции без ограничений: КОК, КИК, комбинированные контрацептивные пластыри и кольца, ПСТ, ПСИК (ДМПА и НЭТ-ЭН), а также имплантаты с ЛНГ и ЭТГ (категория 1). Женщины, принимающие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) – эфавиренз или невирапин, обычно могут использовать комбинированные контрацептивные пластыри и кольца, ПСТ, НЭТ-ЭН, а также имплантаты ЛНГ и ЭТГ (категория 2 – состояние, при котором преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками). Женщины, принимающие эфавиренз или невирапин, могут использовать ДМПА без ограничений (категория 1). Женщины, принимающие новейшие ННИОТ, содержащие этравирин и рилпивирин, могут использовать все методы гормональной контрацепции без ограничений (категория 1) [6, 7]. Более подробно межлекар-

Таблица 1. Приемлемость и выбор метода контрацепции у ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте 16–45 лет

Метод	Пригодны к использованию метода[a], *n*=435	Выбрали этот метод, *n*=435	Доля выбравших метод среди пригодных к его использованию, *n* (%)
КОК и презервативы	389 (89,4%)	126 (29,0%)	126 (32,4)
ДМПА и презервативы	409 (94,0%)	89 (20,5%)	89 (21,8)
ВМС и презервативы	272 (62,5%)	16 (3,7%)	16 (5,9)
Только презервативы	435 (100%)	204 (46,9%)	204 (6,9)

[a]На основании отсутствия имеющихся противопоказаний к предложенному методу контрацепции по мнению врачей.

Таблица 2. Возможности применения гормональных методов контрацепции у женщин, живущих с ВИЧ (Medical eligibility criteria for contraceptive use, WHO, Fifth edition, 2015)

Состояние	КГК	Мини-пили	ДМПА	Имплантат	ЛНГ-ВМК
Высокий риск ВИЧ-инфицирования	1	1	1	1	2/2
ВИЧ-позитивные	1	1	1	1	2/2
Продвинутые стадии ВИЧ-инфекции	1	1	1	1	2/3

КГК – комбинированная гормональная контрацепция, ДМПА – депо-медроксипрогестерона ацетат, ЛНГ-ВМК – левоноргестрел-содержащий внутриматочный контрацептив.

13. *Dietrich J.E.* Review of surgical neovagina techniques and management of vaginal stricture. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2022; 35(2): 121-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2021.10.001.
14. *Kozato A., Karim S., Chennareddy S., Amakiri U.O., Ting J., Avanessian B.* et al. Vaginal stenosis of the neovagina in transfeminine patients after gender-affirming vaginoplasty surgery. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2021; 9(10 Suppl): 75. https://dx.doi.org/10.1097/01.GOX.0000799480.71688.ab.
15. *Суркичин С.И., Круглова Л.С., Аполихина И.А.* Склерозирующий лихен вульвы. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 160-5. [Surkichin S.I., Kruglova L.S., Apolikhina I.A. Lichen sclerosus of the vulva. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 160-5 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.160-165.
16. *Аполихина И.А., Плахова К.И., Соколова А.В., Чернуха Л.В.* Склерозирующий лихен вульвы. 2020; 9 (Приложение): 8-13. [Apolikhina I.A., Plakhova K.I., Sokolova A.V., Chernukha L.V. Lichen sclerosus of the vulva. 2020; 9(Supplement): 8-13 (in Russian)].
17. *Gautam M.M., Singh V., Nadkarni N.J., Patil S.P.* Anogenital lichen sclerosus. Indian J. Sex Transm. Dis. AIDS. 2020; 41(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_49_17.
18. *Chow M.R., Gill N., Alzahrani F., Schuurmans S.N., Dytoc M.T.* Vulvar lichen planus-induced vulvovaginal stenosis: A case report and review of the literature. SAGE Open Med. Case Rep. 2023; 11: 2050313X231164216. https://dx.doi.org/10.1177/2050313X231164216.
19. *Shankar A., Patil J., Luther A., Mandrelle K., Chakraborty A., Dubey A.* et al. Sexual dysfunction in carcinoma cervix: assessment in post treated cases by LENTSOMA scale. Asian Pac. J. Cancer. Prev. 2020; 21(2): 349-54. https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.349.
20. *Seehusen D.A., Baird D.C., Bode D.V.* Dyspareunia in women. Am. Fam. Physician. 2014; 90(7): 465-70.
21. *Pithavadian R., Chalmers J., Dune T.* The experiences of women seeking help for vaginismus and its impact on their sense of self: An integrative review. Womens Health (Lond). 2023; 19: 17455057231199383. https://dx.doi.org/10.1177/17455057231199383.
22. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). Vulvodynia. 2021. 5 p. https://www.issvd.org/
23. *Pukall C.F., Goldstein A.T., Bergeron S., Foster D., Stein A., Kellogg-Spadt S.* et al. Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. J. Sex Med. 2016; 13(3): 291-304. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.021.
24. *Liu M., Juravic M., Mazza G., Krychman M.L.* Vaginal dilators: issues and answers. Sex Med. Rev. 2021; 9(2): 212-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.11.005.
25. *Miles T., Johnson N.* Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 2014(9): CD007291. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.
26. *Tahseen R., Ahmed Y., Tariq M., Abrar S., Ali N.* Compliance and clinical efficacy of vaginal dilator after radiotherapy for cervical and endometrial malignancies. Ecancermedicalscience. 2023; 17: 1545. https://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2023.1545.
27. *Law E., Kelvin J.F., Thom B., Riedel E., Tom A., Carter J.* et al. Prospective study of vaginal dilator use adherence and efficacy following radiotherapy. Radiother. Oncol. 2015; 116(1): 149-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.018.
28. *Martins J., Vaz A.F., Grion R.C., Costa-Paiva L., Baccaro L.F.* Topical estrogen, testosterone, and vaginal dilator in the prevention of vaginal stenosis after radiotherapy in women with cervical cancer: a randomized clinical trial. BMC Cancer. 2021; 21(1): 682. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08274-w.
29. *Haddad N.C., Soares Brollo L.C., Pinho Oliveira M.A., Bernardo-Filho M.* Diagnostic methods for vaginal stenosis and compliance to vaginal dilator use: a systematic review. J. Sex Med. 2021; 18(3): 493-514. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.12.013.
30. *Charatsi D., Vanakara P., Evaggelopoulou E., Simopoulou F., Korfias D., Daponte A.* et al. Vaginal dilator use to promote sexual wellbeing after radiotherapy in gynecological cancer survivors. Medicine (Baltimore). 2022; 101(4): e28705. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000028705.
31. *Åkeflo L., Elmerstig E., Bergmark K., Dunberger G.* Barriers to and strategies for dealing with vaginal dilator therapy - Female pelvic cancer survivors' experiences: A qualitative study. Eur. J. Oncol. Nurs. 2023; 62: 102252. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102252.
32. *Bakker R.M., Mens J.W., de Groot H.E., Tuijnman-Raasveld C.C., Braat C., Hompus W.C.* et al. A nurse-led sexual rehabilitation intervention after radiotherapy for gynecological cancer. Support Care Cancer. 2017; 25(3): 729-37. https://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3453-2.
33. *Matos S.R.L., Lucas Rocha Cunha M., Podgaec S., Weltman E., Yamazaki Centrone A.F., Cintra Nunes Mafra A.C.* Consensus for vaginal stenosis prevention in patients submitted to pelvic radiotherapy. PLoS One. 2019; 14(8): e0221054. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221054.
34. *Bakker R.M., ter Kuile M.M., Vermeer W.M., Nout R.A., Mens J.W., van Doorn L.C.* et al. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. Int. J. Gynecol. Cancer. 2014; 24(8): 1499-506. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000253.
35. *Morgan O., Lopez M.D., Martinez A.J.C., Marshall D.C., Schnur J.B.* Systematic review of comparisons between plastic and silicone dilators: revealing a knowledge gap. Sex Med. Rev. 2022; 10(4): 513-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.06.008.
36. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. Obstet. Gynecol. 2018; 131(1): e35-e42. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002458.
37. *Callens N., De Cuypere G., De Sutter P., Monstrey S., Weyers S., Hoebeke P.* et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(5): 775-801. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu024.
38. *Cheikhelard A., Bidet M., Baptiste A., Viaud M., Fagot C., Khen-Dunlop N.* et al; French MRKH Study Group. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(3): 281.e1-281.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.015.
39. *Kang J., Chen N., Song S., Zhang Y., Ma C., Ma Y.* et al. Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. Fertil. Steril. 2020; 113(5): 1024-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.017.
40. *Adeyemi-Fowode O.A., Dietrich J.E.* Assessing the experience of vaginal dilator use and potential barriers to ongoing use among a focus group of women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017; 30(4): 491-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2017.02.002.
41. *Miles K., Miles S.* Low dose, high frequency movement based dilator therapy for dyspareunia: retrospective analysis of 26 cases. Sex Med. 2021; 9(3): 100344. https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100344.
42. *Ter Kuile M.M., Melles R., de Groot H.E., Tuijnman-Raasveld C.C., van Lankveld J.J.D.M.* Therapist-aided exposure for women with lifelong vaginismus: a randomized waiting-list control trial of efficacy. J. Consult. Clin. Psychol. 2013; 81(6): 1127-36. https://dx.doi.org/10.1037/a0034292.
43. *Schlaeger J.M., Glayzer J.E., Villegas-Downs M., Li H., Glayzer E.J., He Y.* et al. Evaluation and treatment of vulvodynia: state of the science. J. Midwifery Womens Health. 2023; 68(1): 9-34. https://dx.doi.org/10.1111/jmwh.13456.
44. *Nair P.A.* Vulvar lichen sclerosus et atrophicus. J. Midlife Health. 2017; 8(2): 55-62. https://dx.doi.org/10.4103/jmh.JMH_13_17.
45. *Suárez-Marquez E., Garcia-Rodriguez L.F., Treviño-Rangel L., Guerrero-Putz M.D.* Labial adhesion secondary to lichen sclerosus masked by vulvar hailey-hailey disease. J. Menopausal. Med. 2022; 28(3): 136-8. https://dx.doi.org/10.6118/jmm.22020.
46. *Hasegawa M., Ishikawa O., Asano Y., Sato S., Jinnin M., Takehara K.* et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of lichen sclerosus et atrophicus. J. Dermatol. 2018; 45(8): 891-7. https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14171.

47. *Krapf J.M., Mitchell L., Holton M.A., Goldstein A.T.* Vulvar lichen sclerosus: current perspectives. Int. J. Womens Health. 2020; 12: 11-20. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S191200.
48. *Marfatia Y., Surani A., Baxi R.* Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: An update. Indian J. Sex Transm. Dis. AIDS. 2019; 40(1): 6-12. https://dx.doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_23_19.
49. *Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S., Bunker C.B., Kumar A., Brackenbury F.* et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus. Br. J. Dermatol. 2018; 178(4): 839-53. https://dx.doi.org/10.1111/bjd.16241.
50. *De Luca D.A., Papara C., Vorobyev A., Staiger H., Bieber K., Thaçi D.* et al. Lichen sclerosus: The 2023 update. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1106318. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1106318.
51. *Sharma N., Malhotra S.K., Kathial M., Chakal K.S.* Vulvo-vaginal ano-gingival syndrome: Another variant of mucosal lichen planus. Indian J. Sex Transm. Dis. AIDS. 2017; 38(1): 86-8. https://dx.doi.org/10.4103/0253-7184.203432.
52. *Khurana A., Tandon S., Marfatia Y.S., Madnani N.* Genital lichen planus: An underrecognized entity. Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS. 2019; 40(2): 105-12. https://dx.doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_45_196 Pt 1):832-6.
53. *Russell C.B., Welch K.C., Saunders N.A., Haefner H.K., Schmidt P.C.* Outcomes after lysis of adhesions and dilator placement for treatment of vulvovaginal agglutination due to lichen planus. J. Low Genit. Tract. Dis. 2023; 27(2): 152-5. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.000000000000.

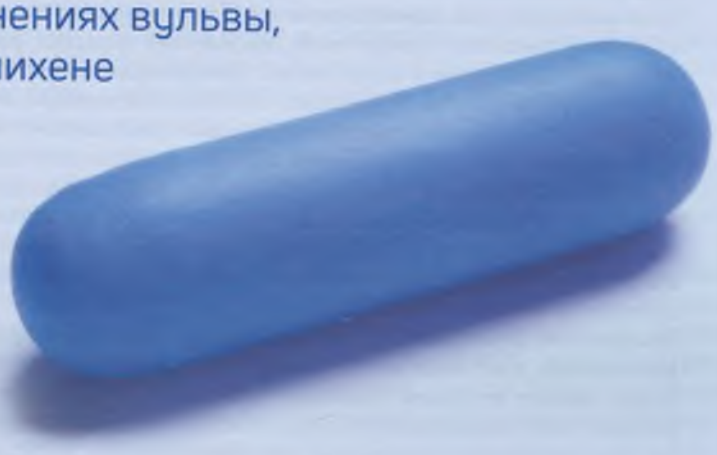
Поступила 18.12.2023
Принята в печать 21.12.2023
Received 18.12.2023
Accepted 21.12.2023

Сведения об авторах:
Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Остроменский Владимир Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, ostromenskyvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767
Щербатых Евгения Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, пом. Н, scherbatyh@ru486.ru
Автор, ответственный за переписку: Галина Борисовна Дикке, galadikke@yandex.ru

Authors' information:
Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Vladimir V. Ostromenskiy, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, ostromenskyvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767
Evgenia Yu. Shcherbatykh, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, scherbatyh@ru486.ru
Corresponding author: Galina B. Dikke, galadikke@yandex.ru

РАСШИРИТЕЛЬ ВЛАГАЛИЩА ДОКТОР АРАБИН

Для комфортного расширения при:
- агенезии влагалища,
- стриктурах влагалища (в том числе после лучевой терапии),
- дистрофических изменениях вульвы,
- склероатрофическом лихене



Биосовместимый **медицинский силикон высочайшего качества**

Легко подобрать необходимый размер

Комфортная процедура в клинике и дома



Для расширения влагалища также **можно использовать кубический перфорированный пессарий Доктор Арабин**

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЗАО «Пенткрофт Фарма»,
pentcroft.ru

Pentcroft

©Коллектив авторов, 2023

Н.И. ЧЕРНОВА, И.С. ЗАДОРОЖНАЯ, М.И. ПРОСКУРИНА

ИНТИМНАЯ ГИГИЕНА У ПАЦИЕНТОК С ЗУДОМ И СУХОСТЬЮ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В статье приведены данные, имеющиеся в современной литературе, о возможностях применения очищающих средств у пациенток с зудом и сухостью вульвы. Поскольку большинство биологических загрязнений плохо растворяется в воде, мытье кожи без специальных средств будет недостаточно эффективным. Тип, концентрация, комбинация поверхностно-активного вещества с другими компонентами, его смываемость и pH могут значительно влиять на эпидермальный барьер, приводя к трансдермальной потере воды, ощущению сухости, раздражению кожи у здоровых людей и усугублению симптомов у пациентов с проблемами кожи. В связи с чем чрезвычайно важно понимать эти различия, чтобы определить наиболее подходящее очищающее средство для каждой ситуации. Наиболее часто применяются очищающие средства двух типов: натуральные мыла и синтетические моющие средства (или синдеты). Научными исследованиями показано, что последние могут эффективно поддерживать естественную структуру, функцию и целостность кожи, тогда как первые имеют тенденцию отрицательно влиять на кожу, вызывая нарушение защитного эпидермального барьера, растворение липидов и изменение pH, что способно приводить к сухости и зуду, дисбалансу микробного состава. В статье рассмотрены преимущества и недостатки средств на основе мыла и синтетических очищающих средств.

***Заключение:** В результате было показано, что для сохранения здоровья вульвы и устранения и/или уменьшения уже имеющихся жалоб и симптомов при патологических состояниях важно применение мягких по своей природе, высокоэффективных, оказывающих минимальное воздействие на роговой слой специализированных моющих средств. Такими свойствами обладают средства линейки «Гинокомфорт», способные восстанавливать гидролипидный слой эпидермиса, уменьшать зуд, сухость, воспаление, увлажнять, насыщать и удерживать жировые компоненты.*

***Ключевые слова:** интимная гигиена, сухость и зуд вульвы, очищающие моющие средства.*

Вклад авторов: Чернова Н.И. – разработка концепции и научный дизайн, редактирование; Чернова Н.И., Задорожная И.С., Проскурина М.И. – подготовка материала, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чернова Н.И., Задорожная И.С., Проскурина М.И. Интимная гигиена у пациенток с зудом и сухостью половых органов. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 190-196
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.285

©A group of authors, 2023

N.I. CHERNOVA, I.S. ZADOROZHNAYA, M.I. PROSKURINA

INTIMATE HYGIENE IN PATIENTS WITH GENITAL ITCHING AND DRYNESS

Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

The article presents the data which are available in the modern literature on the possibilities for patients with itching and dryness of the vulva to use cleansers. Washing the skin without special products is not effective enough as most biological contaminants are poorly soluble in water. The type, concentration, combination of surfactant with other components, its washability and pH can significantly affect the epidermal barrier and lead to transdermal water loss, dryness, skin irritation in healthy people and worsening of symptoms in patients with skin problems. Therefore, it is extremely important to understand these differences in order to determine the most appropriate cleanser for each situation. There are two most common types of cleansers: natural soaps and synthetic detergents (syndets). According to scientific studies, syndets can effectively maintain the natural structure, function and integrity of the skin, whereas natural soaps tend to negatively affect the skin and cause an impairment of the protective epidermal barrier, dissolution of lipids and pH changes, which can lead to dryness, itching and imbalance of microbial composition. The article covers the advantages and disadvantages of soap-based products and synthetic cleansers.

***Conclusion:** In order to preserve the health of the vulva and eliminate and/or reduce existing complaints and symptoms in patients with pathological conditions, it is important to use specialized detergents that are soft in*

nature, highly effective, and have minimal effect on the stratum corneum. The products of Ginocomfort® line have such properties and are able to restore the hydro-lipid layer of the epidermis, reduce itching, dryness and inflammation; they can moisturize, saturate and retain fatty components.

Keywords: *intimate hygiene, dryness and itching of the vulva, cleansing detergents.*

Authors' contributions: Chernova N.I. – developing the concept and design of the study; editing: Chernova N.I., Zadorozhnaya I.S., Proskurina M.I. – preparing the material, writing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Chernova N.I., Zadorozhnaya I.S., Proskurina M.I. Intimate hygiene in patients with genital itching and dryness. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 190-196 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.285

Сухость кожи и слизистых оболочек половых органов является распространенным состоянием в общей популяции, так как обусловлена множеством экзогенных и эндогенных факторов; но, несмотря на доступность вариантов купирования симптомов, лишь небольшое количество женщин обращаются за медицинской помощью. Это обусловлено недостаточной осведомленностью о физиологических изменениях и воздействиях, приводящих к появлению симптомов, нежеланием обсуждать состояние вульвы и влагалища с медицинскими работниками. В свою очередь, длительная трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) способствует формированию воспалительных дерматозов, аллергических реакций, вторичной инфекции [1].

Сухость кожи наружных половых органов может наблюдаться у практически здоровых женщин, а также вследствие определенных причин, среди которых наиболее часто отмечается чрезмерная или неправильная гигиена (применение антисептиков, антибактериального мыла, талька, антиперспирантов), в результате которой поверхностно-активные вещества (ПАВ) разрушают гидролипидную оболочку кожи, вызывая сухость. Исследования многократного мытья кожи обычными щелочными мылами и синтетическими моющими средствами, частое мытье горячей, жесткой, хлорированной водой показали значительную связь последних с сухостью, зудом, раздражением и нарушением микрофлоры в области наружных половых органов [2–6].

Кроме того, на состояние кожи и слизистых оболочек значительное влияние оказывают физиологические изменения, происходящие в организме, в первую очередь снижение уровня половых гормонов, стресс, переутомление.

В течение жизни существует несколько возрастных пиков, характеризующихся повышенной сухостью кожных покровов, – это послеродовой период и лактация, пре- и постменопауза.

Доказана связь сухости кожных покровов и слизистых оболочек с различными лечебными мероприятиями, с приемом некоторых лекарственных препаратов. Так, системное применение оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом, никотиновой кислоты, диуретиков, препаратов, снижающих уровень холестерина, ацитретина и изотретиноина, характеризуется появлением сухости кожных покровов и слизистых оболочек [7]. Сухость кожи и слизистых оболочек может быть симптомом соматической патологии (эндокринные заболевания: гипотиреоз, при котором снижается активность потовых и сальных желез, что приводит к сухости кожи; сахарный диабет с ангио- и нейропатиями, а также онкологические, гематологические заболевания и др.), а также следствием эпиляции без последующего ухода [8, 9].

Интимная гигиена является важной частью здорового образа жизни женщины, так как недостаточное или чрезмерное применение гигиенических процедур может повысить риск аллергии, воспалительных дерматозов и инфекций. Тем не менее не только среди девочек и женщин, но и среди медицинских работников отмечается малая осведомленность о правилах гигиены в области наружных половых органов. По данным профессора Аполихиной И.А., проведенное анкетирование врачей акушеров-гинекологов показало, что более 60% специалистов обсуждают с пациентками правила интимной гигиены и только 67% акцентируют внимание именно на щадящих средствах для интимной гигиены [10].

Термин «интимная гигиена» сочетает в себе латинское слово «intimus» (сокровенный, «глубокий») и греческое – «hygieinos» («целебный»). Греки и римляне определяли гигиену как «условия, методы и обычаи, способствующие здоровью» [11].

Знание анатомо-физиологических особенностей покрова вульвы является необходимой основой для понимания рекомендаций по интимной гигиене. Согласно современным данным, наружные половые органы женщины (вульва), включающие в себя лобок, большие половые губы, малые половые губы, клитор, промежность, преддверие влагалища, за исключением последнего, покрыты специализированной кожей с уникальными морфологическими и функциональными свойствами [1, 12]. Для кожи вульвы характерны повышенная проницаемость, более высокая степень гидратации, повышенный кровоток, склонность к раздражению, значительно варьирующая pH – от кислой (в области преддверия влагалища) до щелочной (в области больших половых губ) [12, 13].

Благодаря эпидермальному барьеру в норме кожа вульвы практически непроницаема для инфекции. В свою очередь, нарушение барьерных свойств кожи способствует проникновению в эпидермис аллергенов, микроорганизмов, запускающих воспа-

лительную реакцию. Повреждение рогового слоя, в том числе и вследствие неправильной гигиены, приводит к нарушению сцепления эпидермоцитов и увеличению ТЭПВ, разрушению защитной гидролипидной мантии, вследствие чего в кожу начинают активно проникать микроорганизмы, токсины, аллергены [13]. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают вырабатывать цитокины, которые регулируют процесс восстановления рогового слоя. При обширном или частом повреждении рогового слоя эти цитокины запускают воспалительную реакцию. Воспаление всегда сопровождается выработкой свободных радикалов, что приводит к дальнейшему повреждению клеток [14, 15]. В свою очередь, нарушение эпидермального барьера кожи вульвы может вести к сухости и зуду.

Адекватный и регулярный уход за гениталиями – необходимое условие поддержания здоровья женщины и профилактики различных заболеваний.

Выбор очищающих средств для интимной гигиены

Современная наука делает акцент на особенностях организма в различные периоды его жизни, в зависимости от которых рекомендуется использовать индивидуально подобранные средства интимной гигиены. Имеются научные доказательства того, что спринцевание не является необходимым для гигиены половых органов, так как у влагалища присутствует функция самоочищения. Спринцевание ассоциируется с повышенным риском бактериального вагиноза (БВ), воспалительных заболеваний органов малого таза [16, 17].

Тема интимной гигиены недостаточно освещена в медицинской литературе, отечественные рекомендации отсутствуют. Тогда как антисептики, мыла, детергенты могут значительно повышать pH кожи вульвы и тем самым способствовать активизации эндогенных кожных протеаз и уменьшению синтеза эпидермальных липидов. Нарушение гидролипидной мантии способствует ТЭПВ и сухости, которые, в свою очередь, провоцируют зуд и расчесывания, что активирует выброс медиаторов воспаления, потенцирующих дальнейшее повреждение эпидермиса и зуд [18, 19].

В руководстве по гигиене женских половых органов Королевского колледжа акушерства и гинекологии, комитета Ближнего Востока и Центральной Азии, Европейского руководства по лечению заболеваний вульвы даны рекомендации по интимной гигиене как здоровых женщин, так и пациенток с вульвовагинитами и дерматозами, включающие ежедневное очищение вульвы с помощью мягких гипоаллергенных жидких моющих средств и применение эмолентов – косметических средств, восстанавливающих структуру рогового слоя эпидермиса и предотвращающих ТЭПВ [20–22].

Современные эмоленты обладают разнообразными фармакодинамическими эффектами и предназначены для восстановления целостности кожного барьера и предупреждения его дальнейшего повреждения. Единого универсального определения или стандартной классификации увлажняющих средств не существует; их состав может быть представлен окклюзионными, смягчающими составляющими, увлажнителями и липидными компонентами в различном сочетании. В дополнение к полезным компонентам увлажнители могут содержать другие вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, консерванты, ароматизаторы.

Основной задачей очищения вульвы является удаление загрязнений с поверхности кожи; при этом должны быть сохранены защитные поверхностные белки и липиды эпидермального барьера, а также не должно быть отрицательного воздействия на микробиоту кожи и изменения pH.

Моющие средства прошли долгий путь от использования в качестве очищения до обеспечения мягкости и увлажнения. Современные исследования показывают, что очищающие средства на основе мыла имеют тенденцию взаимодействовать с белками и липидами кожи, удалять природный увлажняющий фактор, повышать pH, что приводит к сухости кожи и раздражению [23]. Кроме того, мыло способно оставаться на поверхности кожи после ополаскивания [24].

Важным фактором, который способен усугубить раздражение и сухость, является pH очищающего средства. При высокощелочной среде (pH>8,0) неблагоприятное влияние ПАВ на липиды эпидермального барьера возрастает, вызывая дестабилизацию билипидного рогового слоя [25]; pH кожи важен для сохранения резидентной микробиоты: кислый pH удерживает бактерии-комменсалы на коже, щелочной pH способствует ее рассеиванию [26].

Вышеперечисленные факторы ведут к нарушению структурной и функциональной целостности кожи и со временем ухудшают ее барьерные свойства, что может способствовать проникновению аллергенов и увеличению колонизации микроорганизмов.

Жидкие очищающие средства, не содержащие мыла, меньше раздражают кожу, нарушают кожный барьер, pH кожи, легче смываются, чем традиционное мыло. Необходимо выбирать моющее средство с минимальным содержанием стабилизирующих компонентов. Не рекомендуется использовать антибактериальное мыло из-за его потенциального отрицательного воздействия на нормальную микробную колонизацию кожи. Идеальные смягчающие и увлажняющие средства для интимной гигиены должны обеспечивать восстановление гидролипидной мантии, насыщать кожу жирными кислотами, снижать ТЭПВ и содержать компоненты, связывающие воду [24].

В исследовании Misra M. et al. (1997) была показана достоверная корреляция между ультраструктурным повреждением рогового слоя и высоким значением ТЭПВ. Результаты ТЭПВ, измеренные испарителем сразу после мытья, продемонстрировали, что более жесткое мыло ведет к большей скорости испарения, чем более мягкое очищающее средство. Было также отмечено, что образцы, обработанные мылом, приводили к значительному поднятию кле-

ток рогового слоя и шероховатости поверхности, тогда как в образцах, промытых мягким очищающим средством, данных изменений зафиксировано не было. Данные результаты демонстрируют потенциальный вред от мыльных систем и преимущества современных очищающих средств [27].

Кроме вышеперечисленных свойств, идеальные смягчающие и увлажняющие средства для интимной гигиены должны ограничивать кожный зуд и воспаление, а также оказывать регенерирующее действие благодаря комплексу биологически активных веществ.

В обсервационном исследовании SOPHY изучалась связь интимной гигиены с применением средств, включающих натуральные растительные экстракты, с возрастом, pH влагалища, кандидозом, БВ и сексуальной активностью. Приняли участие 2640 женщин, распределенных на подгруппы (препубертатный возраст, фертильность, беременность, кормление грудью, пременопауза и менопауза). Моющее средство для интимной гигиены было рекомендовано с учетом возраста, физиопатологического статуса и риска вагинальных инфекций. Натуральные растительные экстракты, используемые для интимной гигиены, показали положительный клинический эффект, способствующий снижению pH влагалища, улучшению симптомов и качества сексуальной активности во всех наблюдаемых возрастах и состояниях [28].

Всем требованиям мягких гипоаллергенных жидких моющих средств для очищения вульвы полностью отвечают средства интимной гигиены косметической линии «Гинокомфорт».

Линейка моющих очищающих средств «Гинокомфорт» представлена 5 видами геля (Комплексный, Базовый уход (Свежесть и комфорт), Сенситив, Успокаивающий, Увлажняющий), что позволяет подобрать наиболее подходящее средство ухода в зависимости от имеющейся проблемы в области гениталий. В состав всех видов геля входят два важных компонента, обладающих увлажняющим, смягчающим свойствами, – молочная кислота и лактат натрия.

Интересны исследования, показывающие клиническую эффективность применения жидкого мыла и вагинального геля с молочной кислотой в качестве дополнительного средства профилактики рецидивов БВ после лечения системным метронидазолом. Открытое рандомизированное клиническое исследование 7-дневного лечения гелем, содержащим 4,5% молочную кислоту, показало, что у 47% женщин наблюдалось исчезновение симптомов БВ через 14 дней после рандомизации [29]. Хотя это значительно уступало стандартному лечению метронидазолом (у 70% пациентов наблюдалось исчезновение симптомов через 14 дней), использовать гель с молочной кислотой предпочли большинство женщин [30, 31].

Лактат натрия удерживает pH среды интимной зоны в нужном диапазоне и способствует формированию защитного барьера, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов.

Такие компоненты гелей, как гиалуроновая кислота, глицирризиновая кислота, экстракт мальвы, экстракт чайного дерева, экстракт пиона, пантенол, обладают качествами, обеспечивающими ряд дополнительных свойств.

Экстракт пиона в традиционной медицине известен своим противовоспалительным, успокаивающим и смягчающим действием, а также способен тормозить активацию макрофагов и регулировать иммунные клетки [32]. Экстракт мальвы, кроме увлажняющего, успокаивающего действия, имеет противовоспалительные и антиоксидантные свойства [33]. В исследованиях Islam M. et al. (2023) была показана высокая антибактериальная эффективность данного экстракта в отношении *Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Proteus vulgaris* [34]. Масло чайного дерева, как правило, применяется местно для лечения инфекций; оно также имеет антиандрогенную и эстрогенную активности.

Глицирризиновая кислота, являясь вытяжкой из корня солодки, имеет широкой спектр терапевтических свойств. Так, глицирризиновая кислота проявляет антибактериальную и противовирусную активность. Ингибируя ряд воспалительных цитокинов, она обладает противовоспалительным эффектом [35]. В отечественном исследовании Качалиной О.В. и соавт. (2023) при изучении влияния препарата, содержащего глицирризиновую кислоту, на купирование дискомфорта в области вульвы у пациенток с кандидозным, неспецифическим вульвовагинитом и бактериальным вагинозом было отмечено значительное уменьшение таких симптомов дискомфорта, как сухость, зуд, жжение [36].

Гиалуроновая кислота – естественный компонент тканей человека, способный связывать и удерживать воду, таким образом регулируя увлажненность тканей. Данный компонент часто используется в качестве увлажняющего агента, в том числе и внутривагинально при сухости и атрофии [37]. Пантенол известен своими успокаивающими и регенерирующими свойствами.

Составляющие компоненты моющих гелей Гинокомфорт подобраны таким образом, чтобы поддерживать естественный pH, микробиоту вульвы и при наличии соответствующих симптомов увлажнять, восстанавливать и успокаивать поврежденные ткани вульвы. Разнообразная линейка гелей позволяет подобрать рациональный уход для пациенток разных возрастных групп и с разными жалобами.

Для каждодневного ухода за зоной вульвы рекомендован Гинокомфорт гель моющий Комплексный. Женщинам, имеющим чувствительную кожу или беременным, может быть рекомендован моющий гель Сенситив. Для женщин в предменопаузе, менопаузе или с жалобами на неприятные ощущения, зуд, сухость в области наружных половых органов, а также при наличии таких стероидчувствительных дерматозов вульвы, как склероатрофический лишай, красный плоский лишай, простой хронический лишай, псориаз, атопический дерматит, могут быть рекомендованы гели Успокаивающий или Увлажняющий. Нужно отметить, что в моющем геле Увлажняющий в состав входит дополнитель-

ный увлажняющий комплекс, который помогает не только поддерживать оптимальный уровень увлажненности кожи, но и сохраняет собственные липиды кожи и сокращает потери воды, усиливая защитный барьер кожи, что особенно важно для пациенток со стероидчувствительными дерматозами и имеющими сухость и зуд в области вульвы.

Пациенткам с заболеваниями вульвы, женщинам с жалобами на сухость, зуд, дискомфорт в области половых органов помимо ежедневных очищающих средств рекомендовано применение средств с дополнительными лечебно-профилактическими свойствами, в частности, эмолентов с увлажняющим действием [22, 38, 39]. Таким средством в линейке Гинокомфорт является интимный гель pH баланс/восстанавливающий для внутривагинального и наружного применения (pH 4,2). Эмолент имеет в своем составе масло чайного дерева, экстракт ромашки, бисаболол, обладающий противогрибковым, противовоспалительным, антиоксидантным, противоотечным и успокаивающим эффектами, а также пантенол и молочную кислоту. Эмолент используется 2 раза в день после очищения моющими гелями; средство наносится на высушенную кожу легкими движениями для восстановления гидролипидного барьера и уменьшения субъективных симптомов.

Поддержание гидролипидного барьера будет иметь решающее значение для здорового функционирования кожи. Кроме рационального ухода, всем женщинам с жалобами на сухость кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища рекомендуется соблюдение питьевого режима, сбалансированное питание, обогащенное белками, жирами, овощами и фруктами, исключение воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (длительный контакт с водой и детергентами).

Заключение

Сухость и зуд кожи вульвы являются распространенными состояниями. Несмотря на то что ксероз кожи наружных половых органов может быть проявлением ряда дерматозов вульвы, нередко данное состояние наблюдают у здоровых женщин в определенные возрастные периоды или при воздействии провоцирующих агрессивных факторов. Для общего интимного здоровья как здоровых женщин, так и пациенток с вульвовагинитами, дерматозами, жалобами на сухость и зуд важно ежедневное бережное очищение наружных половых органов мягкими синтетическими моющими средствами. В терапии сухой кожи, помимо общих мероприятий по уходу, приоритетным считают местное применение средств для восстановления эпидермального барьера – эмолентов. Оптимальный состав средств для интимной гигиены должен включать увлажняющий, липидовосстанавливающий комплексы, средства, ограничивающие кожный зуд и воспаление. Линейка средств «Гинокомфорт» отвечает предъявленным требованиям и может рекомендоваться для ежедневного ухода за наружными половыми органами. Благодаря входящим в состав специально подобранным компонентам средства Гинокомфорт регенерируют гидролипидный слой эпидермиса, уменьшают зуд, сухость, воспаление, увлажняют и удерживают влагу в коже, насыщают и удерживают жировые компоненты.

Литература/References

1. *Farage M.A., Maibach H.I.* Tissue structure and physiology of the vulva. The vulva: anatomy, physiology and pathology. New York: Informa Healthcare. 2016: 9-26.
2. *Mathias C.G., Maibach H.I.* Dermatotoxicology monographs I. Cutaneous irritation: factors influencing the response to irritants. Clin. Toxicol. 1978; 13(3): 333-46. https://dx.doi.org/10.3109/15563657808988241.
3. *Bruning E., Chen Y., McCue K.A., Rubino J.R., Wilkinson J.E., Brown A.D.G.* A 28 day clinical assessment of a lactic acid-containing antimicrobial intimate gel wash formulation on skin tolerance and impact on the vulvar microbiome. Antibiotics (Basel). 2020; 9(2): 55. https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9020055.
4. *Chen Y., Bruning E., Rubino J., Eder S.E.* Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: global hygiene practices and product usage. Womens Health (Lond). 2017; 13(3): 58-67. https://dx.doi.org/ 10.1177/1745505717731011.
5. *Korting H.C., Hübner K., Greiner K., Hamm G., Braun-Falco O.* Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. Acta Derm. Venereol. 1990; 70(5): 429-31.
6. *Murina F., Caimi C., Felice R., Di Francesco S., Cetin I.* Characterization of female intimate hygiene practices and vulvar health: a randomized double-blind controlled trial. J. Cosmet. Dermatol. 2020;19(10):2721-6. https://dx.doi.org/10.1111/jocd.13402.
7. *Pany A., Klang V., Brunner M., Ruthofer J., Schwarz E., Valenta C.* Effect of physical and chemical hair removal methods on skin barrier function in vitro: consequences for a hydrophilic model permeant. Skin Pharmacol. Physiol. 2019; 32(1): 8-21. https://dx.doi.org/10.1159/000493168
8. *Kang C.N., Shah M., Lynde C., Fleming P.* Hair removal practices: a literature review. Skin Therapy Lett. 2021; 26(5): 6-11.
9. *DeMaria A.L., Rivera S., Meier S., Wakefield A.L., Long L.E., Miller A.R.* "You have to be clean:" a qualitative study of pubic hair grooming behaviours among women living in Italy. Cult. Health Sex. 2021; 23(5): 593-607. https://dx.doi.org/10.1080/13691058.2020.1717631.
10. *Серов В.Н., Аполихина И.А., Потекаев Н.Н., Баранов И.И., Олина А.А., Зароченцева Н.В., Чернова Н.И., Юренева С.В., Пасман Н.М., Полуэктова Е.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В., Пустотина О.А., Доля О.В., Тетерина Т.А.* Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы». Акушерство и гинекология. 2023; 8: 229-34. [Serov V.N., Apolikhina I.A., Potekayev N.N., Baranov I.I., Olina A.A., Zarochentseva N.V., Chernova N.I. et al. Resolution of the Council of Experts in obstetrics-gynecology, dermatovenerology, gastroenterology and microbiology "Principles of intimate hygiene in healthy women and in vulvar diseases". Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 229-34. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.8.229-234.
11. *Рыбкин В.С.* Предмет и задачи гигиены история возникновения и развития гигиены (избранные лекции по общей гигиене). Астраханский вестник экологического образования. 2011: 1; 98-102. [Rybkin V.S. The subject and tasks of hygiene are the history of the emergence and development of hygiene (selected lectures on general hygiene). Astrakhan Bulletin of Environmental Education. 2011: 1; 98-102. (in Russian)].
12. *Farage M.A., Maibach H.I.*, eds. The vulva: physiology and clinical management. CRC Press; 2017.

13. *Warren R., Bauer A., Greif C., Wigger-Alberti W., Jones M.B., Roddy M.T.* et al. Transepidermal water loss dynamics of human vulvar and thigh skin. Skin Pharmacol. Physiol. 2005;18(3):139-43. https://dx.doi.org/10.1159/000084911.
14. *Ключарева С.В., Белова Е.А., Нечаева О.С., Гусева С.Н., Слободских Е.О.* Нарушение эпидермального барьера при дерматозах и возможности его восстановления. Санкт-Петербургские дерматологические чтения. материалы XIV научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского. Санкт-Петербург; 2020: 52-4. [Klyuchareva S.V., Belova E.A., Nechaeva O.S., Guseva S.N., Slobodskikh E.O. Violation of the epidermal barrier in dermatoses and the possibility of its recovery. St. Petersburg Dermatological Readings. Materials of the XIV scientific and practical conference of dermatovenerologists and cosmetologists. St. Petersburg Scientific Society of Dermatovenerologists named after V.M. Tarnovsky. Saint Petersburg; 2020: 52-4. (in Russian)].
15. *Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е.* Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18(4): 513 8. [Kovaleva Yu.S., Vedler A.A., Kozhevnikova P.E. The role of ceramides in preserving the epidermal barrier. Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya. 2019; 18(4): 513 8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/klinderma201918041513.
16. *Gondwe T., Ness R., Totten P.A., Astete S., Tang G., Gold M.A.* et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. Sex Transm. Infect. 2020; 96(6): 439-44. https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191.
17. *Brown S.E., He X., Shardell M.D., Ravel J., Ghanem K.G., Zenilman J.M., Brotman R.M.* Douching cessation and molecular bacterial vaginosis: a reanalysis of archived specimens. Sex Transm. Infect. 2023; 99(3): 156-61. https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2022-055459.
18. *Захарова Н.И., Якорнова Г.В., Леонова И.А.* Эпидермальная протекция. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2019; 1(56); 64-72. [Zakharova N.I., Khakarnova G.V., Leonova I.A. Epidermal protection. StatusPraesens. Pediatrics and neonatology. 2019; 1(56); 64-72. (in Russian)].
19. *Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M.* Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. Postepy Dermatol. Alergol. 2016; 33(1):1-5. https://dx.doi.org/10.5114/pdia.2015.48037.
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of vulval skin disorders. Green-top Guideline No. 58. 2011: 1-23.
21. *Arab H., Almadani L., Tahlak M., Chawla M.* The Middle East and Central Asia guidelines on female genital hygiene. BMJ Middle East. 2011; 19: 99-106.
22. *van der Meijden W.I., Boffa M.J., Ter Harmsel B., Kirtschig G., Lewis F., Moyal-Barracco M.* et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2022; 36(7): 952-72. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18102.
23. *Ananthapadmanabhan K.P., Moore D.J., Subramanyan K., Misra M., Meyer F.* Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. Dermatol. Ther. 2004; 17 Suppl 1: 16-25. https://dx.doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x.
24. *Mijaljica D., Spada F., Harrison I.P.* Skin cleansing without or with compromise: soaps and syndets. Molecules. 2022; 27(6): 2010. https://dx.doi.org/10.3390/molecules27062010.
25. *Schulte to Brinke A., Mehlich A., Doberenz C., Janssens-Böcker C.* Acidification of the skin and maintenance of the physiological skin pH value by buffered skin care products formulated around pH 4. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2021; 11: 44-57. https://dx.doi.org/10.4236/jcdsa.2021.111005.
26. *Lambers H., Piessens S., Bloem A., Pronk H., Finkel P.* Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. Int. J. Cosmet. Sci. 2006; 28(5): 359-70. https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x.
27. *Misra M., Ananthapadmanabhan K.P., Hoyberg K., Gursky R., Prowell S., Aronson M.P.* Correlation between surfactant-induced ultrastructural changes in epidermis and transepidermal water loss. J. Soc. Cosmet. Chem. 1997; 48: 219-34.
28. *Guaschino S., Benvenuti C.*; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II. Minerva Ginecol. 2008; ;60(5): 353-62.
29. *Bahamondes M.V., Portugal P.M., Brolazo E.M., Simões J.A., Bahamondes L.* Use of a lactic acid plus lactoserum intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2011; 57(4): 415-20. https://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302011000400015.
30. *Anstey Watkins J., Ross J.D.C., Thandi S., Brittain C., Kai J., Griffiths F.* Acceptability of and treatment preferences for recurrent bacterial vaginosis-Topical lactic acid gel or oral metronidazole antibiotic: Qualitative findings from the VITA trial. PLoS One. 2019; 14(11): e0224964. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224964.
31. *O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A.* In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen per-oxide. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 200. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-200.
32. *Zhang L., Wei W.* Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony. Pharmacol. Ther. 2020; 207: 107452. https://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107452.
33. *Batiha G.E., Teibo J.O., Shaheen H.M., Oluwatoba O.S.* et al. The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of malva sylvestris: a review. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2023; 396(3): 421-40. https://dx.doi.org/10.1007/s00210-022-02329-w.
34. *Islam M., Ali E., Saeed M.A., Jamshaid M., Khan M.T.J.* Antimicrobial and irritant activities of the extracts of Malva parviflora L., Malvastrum coromandelianum L., and Amaranthus viridis L. - a preliminary investigation. Pak. J. Pharm. 2007-2010; 20-23(1&2): 3-6.
35. *El-Saber Batiha G., Magdy Beshbishy A., El-Mleeh A., Abdel-Daim M.M., Prasad Devkota H.* Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). Biomolecules. 2020; 10(3): 352. https://dx.doi.org/10.3390/biom10030352.
36. *Качалина О.В., Матузкова А.А.* Активированная глицирризиновая кислота в комплексном лечении пациенток с вагинитами и дисбиозом: результаты многоцентрового исследования. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 115-20. [Kachalina O.V., Matuzkova A.A. Activated glycyrrhizic acid in the combination treatment of patients with vaginitis and dysbiosis:results of a multicenter study. Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 115-20 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.26.
37. *Gold D., Nicolay L., Avian A., Greimel E., Balic M., Pristauz-Telsnigg G.* et al. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. Maturitas. 2023; 167: 1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.013.
38. *Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И.* Лечение и профилактика рецидивирования склероатрофического лихена половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 122-30. [Shperling N.V., Shperling M.I. Treatment and prevention of recurrent genital lichen sclerosus in women. Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 122-30 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.280.
39. *Соколова А.В., Аполихина И.А.* Лечение склерозирующего лихена наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 37-46. [Sokolova A.V., Apolikhina I.A. Treatment for female external genital lichen sclerosus: from standards to innovations. Obstetrics and Gynecology. 2020; (7): 37-46 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.37-46.

Поступила 08.12.2023
Принята в печать 15.12.2023
Received 08.12.2023
Accepted 15.12.2023

Сведения об авторах:
Чернова Надежда Ивановна, д.м.н., руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, +7(916)692-83-35, d.chernova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4111-6670, 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20.
Задорожная Ирина Сергеевна, к.м.н., н.н.с. отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, zadorozhnaya.i@mosderm.ru, https://orcid.org/0000-0001-7291-3149, 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20.
Проскурина Мария Игоревна, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, mariapro425@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9571-1512, 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20.
Автор, ответственный за переписку: Надежда Ивановна Чернова, d.chernova@mail.ru

Authors' information:
Nadezhda I. Chernova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Anogenital Dermatosis and Sexually Transmitted Infections, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, +7(916)692-83-35, d.chernova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4111-6670, 127473, Russia, Moscow, Seleznevskaya str., 20.
Irina S. Zadorozhnaya, PhD, Junior Researcher of the Department of Anogenital Dermatosis and Sexually Transmitted Infections, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, d.zadorozhnayais@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7291-3149, 127473, Russia, Moscow, Seleznevskaya str., 20.
Maria I. Proskurina, dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, mariapro425@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9571-1512, 127473, Russia, Moscow, Seleznevskaya
Corresponding author: Nadezhda I. Chernova, d.chernova@mail.ru

ГИНОКОМФОРТ®

МОЮЩИЕ ГЕЛИ ДЛЯ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ



Ежедневная интимная гигиена

Для чувствительной кожи

Для устранения сухости

При раздражении и покраснении

ОБЕСПЕЧИВАЮТ УВЛАЖНЕНИЕ

- Гиалуроновая кислота
- Пептиды шелка
- Экстракт мальвы

ПОДДЕРЖИВАЮТ УРОВЕНЬ pH

- Молочная кислота
- Лактат натрия

СОХРАНЯЮТ БАЛАНС МИКРОФЛОРЫ

- Пребиотик (инулин)
- Масло чайного дерева
- Глицирризиновая кислота

БЕЗ ПАРАБЕНОВ, СУЛЬФАТОВ, КРАСИТЕЛЕЙ

ВЕРТЕКС
Фармацевтическая компания

Производитель: АО «ВЕРТЕКС». Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный). Реклама. **www.ginokomfort.ru**

РЕКЛАМА

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2023

Н.И. ФРОЛОВА[1], Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ[1], В.В. БАТОЕВА[2],
Е.А. ГАРЯШИНА[2], А.О. ЗОЛОТУХИНА[3], М.И. МАКАРОВА[3]

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ

[1]ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия
[2]ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» Минздрава России, Чита, Россия
[3]ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», Чита, Россия

Актуальность: *Мезенхимальная дисплазия плаценты (МДП) – редкая морфологическая аномалия, напоминающая частичный пузырный занос, которая обусловлена мозаицизмом генов, наследуемых как по линии отца, так и обоих родителей. МДП достаточно часто ассоциируется с тяжелыми осложнениями у плода и/или матери. Разнообразие клинических и лабораторных проявлений МДП затрудняет диагностику и ведение беременности.*

Описание: *Представлено клиническое наблюдение случая МДП, которая была ошибочно диагностирована и проведена как частичный пузырный занос из-за сходства их клинических и ультразвуковых признаков. Клинический случай имеет благоприятный исход, поскольку, с одной стороны, ошибочно поставленный диагноз частичного пузырного заноса не послужил основанием для прерывания беременности, а с другой – МДП, к счастью, не имела тяжелых антенатальных и постнатальных нарушений у потомства.*

Заключение: *С целью определения судьбы и тактики ведения беременности необходимы настороженность специалистов пренатальной диагностики и тщательная антенатальная дифференциальная диагностика частичного пузырного заноса и МДП. Для стратификации рисков для матери и плода в каждом случае выявления подозрения на частичный пузырный занос при УЗИ требуется мультидисциплинарный подход для детального сопоставления ультразвуковых картин, клинических и лабораторных данных в динамике беременности.*

Ключевые слова: *мезенхимальная дисплазия, плацента, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, клинические и ультразвуковые признаки, морфология.*

Вклад авторов: Белокриницкая Т.Е. – концепция и дизайн исследования, общее руководство, редактирование текста; Фролова Н.И. – сбор и анализ публикаций по теме статьи; Батоева В.В., Гаряшина Е.А. – сбор и обработка клинического материала; Золотухина А.О., Макарова М.И. – патоморфологические исследования, подготовка фото макро- и микропрепаратов плаценты, их описание; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Батоева В.В., Гаряшина Е.А., Золотухина А.О., Макарова М.И. Ведение беременности при мезенхимальной дисплазии плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 198-204
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.198

©A group of authors, 2023

N.I. FROLOVA[1], T.E. BELOKRINITSKAYA[1], V.V. BATOYEVA[2], E.A. GARYASHINA[2],
A.O. ZOLOTUKHINA[3], M.I. MAKAROVA[3]

MANAGEMENT OF PREGNANCY WITH PLACENTAL MESENCHYMAL DYSPLASIA

[1]Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia
[2]Transbaikal Regional Perinatal Centre, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia
[3]Transbaikal Regional Pathoanatomical Bureau, Chita, Russia

Relevance: *Placental mesenchymal dysplasia (PMD) is a rare morphological anomaly that can resemble a partial hydatidiform mole caused by the mosaicism of genes inherited from the father or both parents. PMD is rather often associated with severe complications in the fetus and/or mother. It is difficult to diagnose this condition and manage pregnancy due to the variety of clinical and laboratory manifestations of PMD.*

Case report: *This is a clinical observation of a case with of PMD which was misdiagnosed and treated as partial hydatidiform mole due to the similarity of their clinical and ultrasound signs. The clinical case had a favorable outcome: on the one hand, the erroneous diagnosis of partial hydatidiform mole did not result in termination of*

pregnancy, and on the other hand, PMD, fortunately, did not have severe antenatal and postnatal disorders in the offspring.

Conclusion: *In order to identify the tactics of pregnancy management, the specialists of prenatal diagnostics should be cautious and carry out thorough antenatal differential diagnosis of partial hydatidiform mole and PMD. To stratify the risks to the mother and fetus, it is necessary to apply a multidisciplinary approach to the detailed comparison of ultrasound images, clinical and laboratory data during the whole pregnancy in each case of suspected partial hydatidiform mole on ultrasound examination.*

Keywords: *mesenchymal dysplasia, placenta, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, clinical and ultrasound signs, morphology.*

Authors' contributions: Belokrinitskaya T.E. – developing the concept and design of the study, general guidance, text editing; Frolova N.I. – collection and analysis of publications on the topic of the article; Batoyeva V.V., Garyashina E.A. – collecting and processing the clinical material; Zolotukhina A.O., Makarova M.I. – pathomorphological studies, preparation of macro- and microphotos of placenta, their description; Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. – writing the text of 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 reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patient provided an informed consent for the publication of her data.

For citation: Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Batoyeva V.V., Garyashina E.A., Zolotukhina A.O., Makarova M.I. Management of pregnancy with placental mesenchymal dysplasia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 198-204 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.198

Мезенхимальная дисплазия плаценты (МДП) (placental mesenchymal dysplasia) – редкая морфологическая аномалия, характеризующаяся плацентомегалией, аневризматическим расширением сосудов субхориальной зоны, их тромбозом. Стволовые ворсины при этом расширены и заполнены прозрачным студенистым веществом – такая кистозная трансформация стволовых ворсин придает плаценте вид крупных пузырьков (как виноградная лоза); при этом морфология плода сохраняется нормальной [1, 2].

Данная патология плаценты впервые была описана более 20 лет назад [3], и к настоящему времени накоплены определенные сведения об ее клинико-морфологических вариантах, диагностических критериях, тактике ведения беременности и исходах для матери и плода [1, 4–7]. Однако на сегодняшний день в клинической практике МДП по-прежнему часто ошибочно принимается за гестационную трофобластическую болезнь, и пациентам выставляется диагноз частичного или полного пузырного заноса (ЧПЗ) [1, 2, 5, 6].

При анализе литературы по освещаемой проблеме, найденной с использованием отечественных и международных (PubMed, Web of Science) поисковых систем, установлено, что частота встречаемости МДП невысока и составляет 0,02% от всех беременностей [1, 2, 4, 8], а в случаях, подозрительных на пузырный занос, МДП выявляется в 1 из 500 наблюдений [9]. Существует мнение, что истинная частота МДП неизвестна, что связано с малой изученностью данного заболевания, низкой осведомленностью патоморфологов с подобным поражением плаценты и существующими терминологическими разночтениями [4].

Отмечено, что МДП существенно чаще (до 80%) развивается при беременности плодом женского пола [5, 8, 10].

При достаточно малой распространенности описываемой патологии следует учитывать высокий риск неблагоприятных исходов беременности при МДП: повышенную частоту задержки роста плода, преждевременных родов, внутриутробной гибели плода. Неонатальные осложнения включают: гематологические нарушения (анемия и тромбоцитопения), опухоли печени, синдром Беквита–Видемана, основными признаками которого являются макросомия (71,4%) с увеличением окружности живота, макроглоссия (78,6%), нефромегалия и/или гепатомегалия (64%), водянка (50%), а у детей мужского пола – крипторхизм и/или гипоспадия (80%) [1, 5–7, 10].

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 32 лет, повторнобеременная, направлена в консультативную поликлинику Забайкальского краевого перинатального центра с диагнозом: Беременность 12^{3+} недель. ЧПЗ.

Анамнез. Менструальная функция не нарушена. Гинекологические и соматические заболевания отрицает. Вредных привычек, профессиональных вредностей не имеет. Мужу 31 год, вредных привычек нет, обследован – здоров.

В 2016 г. – нормальная беременность, роды в срок без осложнений. В 2022 г. после прегравидарной подготовки наступила запланированная желанная беременность.

При 1-м пренатальном скрининге по программе «Astraia» в 12^{1+} недель беременности при ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружена неоднородная структура хориона за счет множества анэхогенных включений различного диаметра (ячеистая структура), наибольшие 17,5 мм; толщина хориона 47,5 мм; при цветовом допплеровском картировании кровоток незначительно усилен ретрохориально. Анатомия плода не нарушена, его размеры соответствуют сроку беременности 12 недель 1 день. Дано заключение о наличии ультразвуковых признаков ЧПЗ. Величина медианы концентрации сво-

бодной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) составила 98,0 нг/мл (эквивалентно 2,943 МоМ, норма 0,5–2,0 МоМ), что кратно превышало значение для данного срока гестации 32,7 нг/мл и свидетельствовало о повышенной активности трофобласта [11]. Показатель медианы содержания альфа-фетопротеина (АФП) также был повышен 3,960 МЕ/л (эквивалентно 2,899 МоМ, норма 0,5–2,0 МоМ).

В пределах нормативных значений находились пульсовой индекс в маточных артериях (1,515, эквивалентно 0,926 МоМ) и среднее артериальное давление (80,166 мм рт.ст., эквивалентно 0,8897 МоМ).

Выявлены низкие риски по хромосомной патологии плода (трисомиям 13, 18, 21) и по развитию осложнений беременности (преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов).

Проведены консультации врача-генетика, онкогинеколога, врачебная комиссия. Руководствуясь тем, что пузырный занос является медицинским показанием для прерывания беременности (приказ №736 Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» от 03.12.2007 г. с изменениями и дополнениями от 27 декабря 2011 г. «Класс XV. Беременность, роды и послеродовый период»), женщине предложено прерывание беременности в связи с возможным риском последующей малигнизации, который составляет 4–7,5% [12].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Трофобластические опухоли» ID:KP80/1 (2020), учитывая наличие ЧПЗ и развивающуюся беременность, настойчивое желание женщины вынашивать беременность, отсутствие признаков малигнизации, нормальный кариотип и мужской пол плода, отсутствие пороков его развития, низкие риски хромосомной патологии и акушерских осложнений, пациентка проинформирована о возможных рисках (кровотечения в разные сроки гестации, невынашивание, патология плода и др.) и необходимости мультидисциплинарного ведения беременности (врач акушер-гинеколог, врач-онколог, врач ультразвуковой диагностики), динамического контроля состояния фетоплацентарного комплекса, уровней бета-ХГЧ, АФП, плацентарного лактогена (ПЛ) и оформлено юридическое согласие женщины на пролонгирование беременности [12].

Проведена заочная телемедицинская консультация (ТМК) со специалистами НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ. Выставлен диагноз: Прогрессирующая беременность 13 недель. ЧПЗ (молярная плацента) (код МКБ-10 О01.1). Заключение ТМК: с учетом представленных клинических данных и результатов обследования абсолютных противопоказаний для пролонгирования беременности нет. Признаков малигнизации пузырного заноса в настоящее время не выявлено. Аномалий развития и признаков генетических нарушений у плода не выявлено. Даны рекомендации: 1. наблюдение беременной совместно с НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ (либо специализированного перинатального центра по месту жительства); письменное согласие пациентки на вынашивание беременности высокого риска является обязательным; 2. еженедельный контроль сывороточного уровня общего ХГЧ до родоразрешения и в послеродовом периоде (до нормализации); 3. контроль сывороточных маркеров АФП и ПЛ – 1 раз в 4 недели до родов; 4. проведение акушерских скринингов в соответствии с установленными сроками; 5. повторный консилиум специалистов экспертного уровня: акушера-гинеколога, онкогинеколога – эксперта по трофобластическим опухолям, экспертов УЗИ, медицинского генетика по результатам второго скрининга и динамики показателей сывороточных маркеров; 6. при значительном прогрессивном росте уровня ХГЧ либо возникновении осложнений в течение настоящей беременности требуется незамедлительная повторная ТМК для определения дальнейшей тактики.

При УЗИ, проведенном при втором скрининге на 20–21-й неделе гестации, размеры плода соответствуют 19–20 неделям. Нормальная плацентарная ткань расположена больше по правой боковой стенке матки; по передней стенке структура плаценты неоднородная в виде мелкоячеистого образования толщиной 36 мм, кровоток в котором не определяется.

Заключение УЗИ беременной в 31 неделю: анатомия плода и фетометрические параметры в пределах нормы. Плацента расположена по передней стенке, выше 7 см от внутреннего зева. Структура плаценты неоднородная за счет множественных анэхогенных включений (ячеистая структура), в структуре определяется округлое гиперэхогенное образование размером 40×24 мм. Толщина плаценты 57 мм. Пуповина имеет три сосуда. При ультразвуковой допплерографии нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не выявлено. Гемодинамика плода не изменена.

При еженедельной динамической оценке на протяжении периода гестации изначально повышенный уровень бета-ХГЧ планомерно понижался, составив 147 632,89 мМЕ/мл в 11 недель (норма 20 000–90 000 мМЕ/мл), 107 240,0 мМЕ/мл в 16 недель (норма 15 000–60 000 мМЕ/мл), достиг референсных значений 30 030,0 мМЕ/мл в 20 недель (10 000–60 000 мМЕ/мл) и продолжал снижаться, все время находясь в пределах нормативных величин: последний раз показатель исследован в 33 недели – 14 270,0 мМЕ/мл (норма 10 000–60 000 мМЕ/мл).

Величины концентраций АФП и ПЛ, определяемые 1 раз в 4 недели, напротив, имели тренд на повышение. Уровень ПЛ превышал верхнюю границу референсного интервала уже с 16 недель беременности, составив 4,68 мг/л (норма 0,3–2,8 мг/л), и сохранил эту характеристику на протяжении всего периода гестации: в 20 недель – 16,58 мг/л (норма 1,1–5,0 мг/л), в 26 недель – 8,28 мг/л (норма 2,0–7,7 мг/л).

Показатели величины концентрации АФП сыворотки крови матери в течение беременности имели разнонаправленный характер и большей частью превышали нормативные значения: в 16 недель – 58,38 нг/мл (15,4–51,1 нг/мл – здесь и далее приведены нормы метода лаборатории «Гемотест»),

в 20 недель –140,3 нг/мл (норма 22–271 нг/мл), в 26 недель – 490,3 нг/мл (норма 22–271 нг/мл).

Тактика ведения беременной систематически обсуждалась и согласовывалась с врачом-онкологом и на ТМК со специалистами НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ. Учитывая положительную динамику в виде нормализации уровня бета-ХГЧ, отсутствие признаков малигнизации пузырного заноса, аномалий развития и признаков генетических нарушений у плода, коллегиально сделаны заключения об отсутствии абсолютных противопоказаний для пролонгирования беременности.

Рис. 1. Материнская поверхность плаценты: разнокалиберные кистозные полости до 1,5 см в диаметре, часть из которых заполнена прозрачным студенистым содержимым

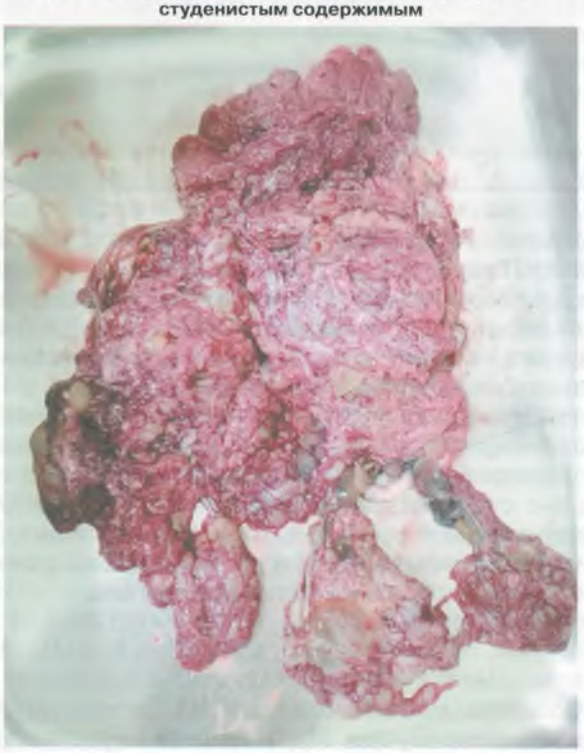


Рис. 2. Вид плацентарной ткани после фиксации в 10% формалине: видны пузырьки различного диаметра



На сроке беременности 34^{1+} недели отмечено снижение двигательной активности плода и зарегистрированы патологические типы кардиотокограммы, в связи с чем консилиумом принято решение о родоразрешении операцией кесарева сечения. Извлечен плод мужского пола с морфофункциональными признаками недоношенности массой 2090 г ростом 46 см, оценен по шкале Апгар 8–8 баллов, по шкале Ballard – 27 баллов. Наружная поверхность матки осмотрена на предмет признаков инвазивного роста пузырного заноса – изменений не выявлено, в яичниках тека-лютеиновых кист не обнаружено. При визуальной оценке плодовой поверхности плацента имеет неправильную форму (рис. 1) без характерных для пузырного заноса кист. С целью профилактики акушерского кровотечения внутривенно медленно введено Sol. Carbetocini 100 мкг, Sol. Acidi Tranexamici 1000 мг [13]. Плацента отделилась самостоятельно, увеличена в размерах: диаметр 26–27 см, толщина до 4 см, масса 720 г. На плодной поверхности определяются аневризматически расширенные множественные извилистые сосуды, в субхориальной зоне – разнокалиберные кистозные полости до 1,5 см в диаметре, часть из которых заполнена прозрачным студенистым содержимым (рис. 1–3).

При гистологическом исследовании стволовые ворсины резко увеличены в размерах, с выраженным отеком стромы, наличием в центральных зонах полостей, заполненных аморфными массами (рис. 4), в периферических зонах – кистозно-измененных сосудов с фибромышечной дисплазией стенки (рис. 5).

Строма стволовых ворсин содержит незначительное количество соединительнотканных волокон, большое количество фибробластов с наличием очагов миксоидной дегенерации и отложения фибрина. Отсутствует пролиферация клеток трофобласта и стромальных включений трофобласта. Терминальные и промежуточные ворсины хорошо васкуляризированы. Определяются признаки тромботической васкулопатии, в межворсинчатом пространстве – тромбы и избыточное отложение фибриноида. Опорные ворсины с облитерационной ангиопатией артерий, сосуды хориальной площадки толстостенные, варикозно расширены с при-

Рис. 3. На разрезе стенка пузырей со студневидным отеком, наличием толстостенных, частично тромбированных сосудов



знаками фибромышечной гиперплазии, местами тромбированы (рис. 6).

Патоморфологическое заключение: МДП.

Послеродовой период у пациентки протекал без осложнений. При проведении постнатальных инструментальных скрининговых исследований у новорожденного аномалий внутренних органов не выявлено. Ребенок находился на грудном вскармливании. Неонатальный период протекал на фоне перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы и осложнился преходящими нарушениями углеводного обмена (гипогликемия с уровнем сывороточной глюкозы 2,3 ммоль/л в 1-е сутки жизни), неонатальной желтухой (сывороточный билирубин 209,1 мкмоль/л на 3-и сутки жизни) и умеренной анемией (уровень гемоглобина 153 г/л на 6-е сутки жизни), обусловленными преждевременным родоразрешением. По данным катамнеза, в течение 7 месяцев младенец рос и развивался в соответствии с постконцептуальным возрастом.

Рис. 4. В центре фото находится резко увеличенная ворсина хориона с выраженным отеком стромы, наличием полости. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 40×

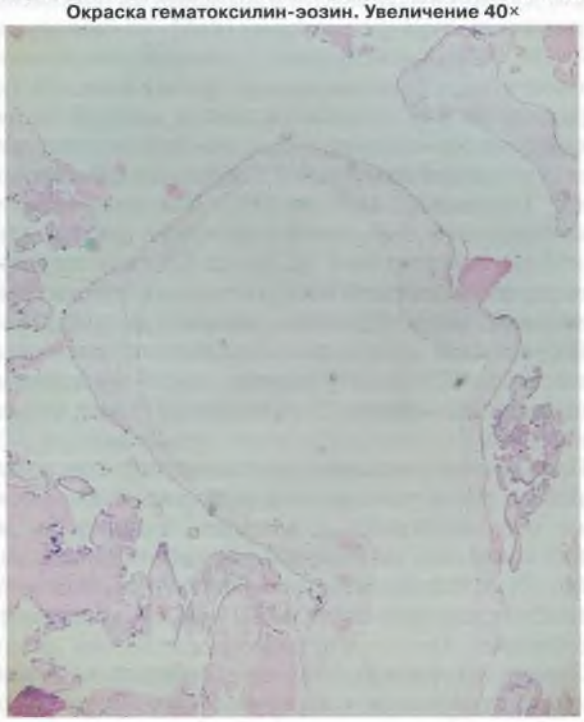


Рис. 5. Увеличенная в размерах хориальная ворсина с наличием по периферии множества расширенных, частично тромбированных сосудов с фибромышечной дисплазией стенки. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 40×

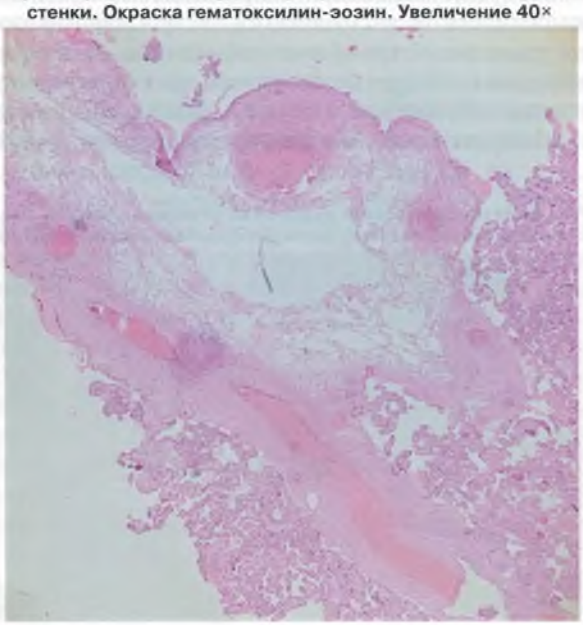
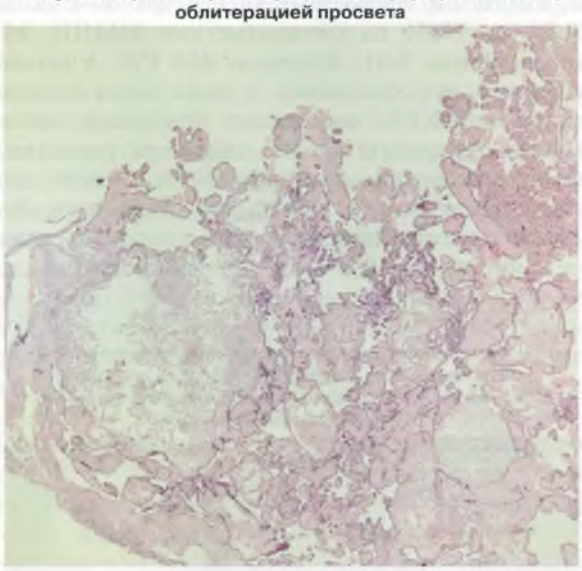


Рис. 6. Между нормально развитыми терминальными ворсинами имеются отложения фибриноида. Сосуды в строме ворсин с резкой гипертрофией стенки, облитерацией просвета



Обсуждение

Согласно данным современной литературы, в большинстве случаев МДП остается нераспознанной в течение всей беременности и выявляется только при исследовании последа после родов [1, 2, 4, 6–8, 10, 14]. Основным заболеванием, с которым следует проводить дифференциальную диагностику МДП, является пузырный занос, поскольку неверная диагностика последнего может повлечь за собой прерывание беременности [4]. В настоящее время специалистами обсуждается вопрос о внедрении в практику пренатального диагностического генетического тестирования для исключения ЧПЗ [6].

В представленном клиническом случае имели место сложности пренатальной дифференциальной диагностики ЧПЗ с МДП, обусловленные как сходной эхографической картиной, так и нетипичной для МДП динамикой уровня бета-ХГЧ.

Отечественные и зарубежные авторы единодушно отмечают сложности дородовой ультразвуковой дифференциальной диагностики ЧПЗ и неосложненной МДП ввиду отсутствия специфических критериев [1, 5, 6].

По данным систематического обзора Nayeri U.A. et al. (2015), при сонографическом исследовании авторы чаще всего описывали плаценту как кистозную с гипоэхогенными участками (80%), увеличенную, и/или утолщенную (50%), и/или с расширенными сосудами хориона (16%); при этом использовались такие сравнения, как «швейцарский сыр», «изъеденная молью» [14]. Данные характеристики подтверждаются и объясняются исследованиями патоморфологов, установивших, что по мере прогрессирования беременности, осложненной МДП, происходит перемещение кистозных полостей ближе к хорионической площадке, а также расширение сосудов (артерий и вен) с развитием аневризм. В связи с этим подозрение на МДП должно возникать у специалистов ультразвуковой диагностики при выявлении крупной кистозно-измененной плаценты и нормально сформированного плода [4]. В представленном нами клиническом наблюдении при сонографии плацента имела мелкокистозную структуру на ограниченном участке, что, безусловно, повлияло на поставленный диагноз.

В норме ХГЧ образуется в клетках синцитиотрофобласта плаценты, что обусловливает высокий уровень гормона при беременности. При нормальном формировании плаценты концентрация ХГЧ в плазме матери возрастает в 2 раза каждые 2 дня, достигая пика на 8–10-й неделе гестации (80 000–100 000 МЕ/л). Затем содержание гормона снижается (к 18–20-й неделе приблизительно в 2 раза) и остается на этом уровне до конца беременности. Концентрация ХГЧ зависит от количества плодов, активности трофобласта. Опухоли трофобласта следует подозревать при повышении содержания β-ХГЧ в крови более 100 000 МЕ/л [11, 12].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Трофобластические опухоли» (2020) диагностическая чувствительность уровня ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100% [12]. В описываемом нами случае имелась не только специфическая ультразвуковая картина ЧПЗ (мелкоячеистая структура части плаценты), но и существенно превышающие нормативные значения величины концентраций бета-ХГЧ до 19 недель гестации, что нехарактерно для МДП [1, 4, 5, 7, 14] и затруднило дифференциальную диагностику.

Авторы подчеркивают, что при МДП достаточно часто (до 70%) определяется высокий уровень АФП материнской плазмы [1, 4, 7, 14], что имело место в большей части результатов исследования представленного нами клинического наблюдения. Данное явление обусловлено увеличенной площадью фетоплацентарного барьера за счет увеличения объема плаценты и количества сосудов стволовых ворсин, что приводит к повышению транспорта АФП из крови плода в кровоток матери [4, 14]. Ученые из Японии Kodera C. et al. (2021) считают, что повышенный уровень материнского АФП при нормальном уровне бета-ХГЧ можно использовать как диагностический критерий МДП [7].

К основным клиническим признакам пузырного заноса относятся влагалищные кровотечения (более 90%) и наличие двусторонних текалютеиновых кист, нередко больших размеров – 8 см и более (20–40%) [14], которые отсутствовали у нашей пациентки.

По данным систематического обзора Nayeri U.A. et al. (2015), только 9% беременностей при МДП протекали без осложнений у матерей и потомства [14]. Более половины (52–64%) беременностей заканчиваются преждевременными родами (самопроизвольными – до 33%; по медицинским показаниям – около 19–45%) с высокой частотой кесарева сечения (до 59,0%), выполняемого, главным образом, по показаниям со стороны плода [6, 7, 14]. Из перинатальных осложнений отмечена повышенная частота развития гипоксии и задержки роста плода (33–72,3%), внутриутробной гибели плода (13–40%); при этом большинство погибших плодов были без признаков задержки роста [4, 6, 7, 14, 15]. При проспективной оценке риск антенатальных потерь составил 29,4% к 24-й неделе гестации и 13% – к 36-й неделе [15]. Существует предположение, что основными причинами гипоксии и задержки роста плода при МДП являются шунтирование крови в участках сосудистых мальформаций стволовых ворсин и/или тромбоз сосудов стволовых ворсин [4]. Представленные данные литературы о высоком риске перинатальных потерь при МДП, а также результат гистологического исследования плаценты (тромботическая васкулопатия, тромбы в межворсинчатом пространстве) ретроспективно обосновывают избранную нами тактику досрочного оперативного родоразрешения пациентки при появлении признаков гипоксии плода.

Материнские осложнения (гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром) отмечены у 9–27% беременных с МДП и вносят определенный вклад в формирование высокого показателя частоты преждевременных родов [6, 14]. В настоящее время имеется ограниченное количество публикаций, посвященных особенностям течения неонатального периода у детей от матерей с МДП, в которых отмечено развитие анемии и/или тромбоцитопении (5–35%) у новорожденных [1, 6, 14], как и в описываемом нами наблюдении. Задержка развития в течение первого года жизни зарегистрирована в 7% наблюдений [6].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение имеет благоприятный исход, поскольку, с одной стороны, ошибочно поставленный диагноз ЧПЗ не послужил основанием для прерывания беременности, а с другой – МДП, к счастью, не имела тяжелых антенатальных и постнатальных нарушений у потомства. С целью определения судьбы и тактики ведения беременности необходимы настороженность специалистов пренатальной диагностики и тщательная антенатальная дифференциальная диагностика ЧПЗ и МДП. Для стратификации рисков для матери и плода в каждом случае возникновения подозрения на ЧПЗ при УЗИ требуется мультидисциплинарный подход для детального сопоставления сонографических картин, клинических и лабораторных данных в динамике беременности.

Литература/References

1. *Волощук И.Н., Баринова И.В., Чечнева М.А., Коваленко Т.С., Будыкина Т.С., Аксенов А.Н., Петрухин В.А.* Мезенхимальная дисплазия плаценты. Архив патологии. 2019; 81(4): 17-25. [Voloshchuk I.N., Barinova I.V., Chechneva M.A., Kovalenko T.S., Budykina T.S., Aksenov A.N., Petrukhin V.A. Placental mesenchymal dysplasia (in Russian only). Arkhiv Patologii. 2019;81(4):17 25. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/patol20198104117.
2. *Soejima H., Hara S., Ohba T., Higashimoto K.* Placental mesenchymal dysplasia and beckwith-wiedemann syndrome. Cancers (Basel). 2022; 14(22): 5563. https://doi.org/10.3390/cancers14225563.
3. *Moscoso G., Jauniaux E., Hustin J.* Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity? Pathol. Res. Pract. 1991;187(2-3): 324-8. https://doi.org/10.1016/s0344-0338(11)80791-0.
4. *Павлов К.А., Дубова Е.А., Шеголев А.И.* Мезенхимальная дисплазия плаценты. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 15-20. [Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Placental mesenchymal dysplasia. Obstetric and Gynecology. 2010; (5): 15-20. (in Russian)].
5. *Colpaert R.M., Ramseyer A.M., Luu T., Quick C.M., Frye L.T., Magann E.F.* Diagnosis and management of placental mesenchymal disease. A Review of the Literature. Obstet. Gynecol. Surv. 2019; 74(10): 611-22. https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000716.
6. *Guenot C., Kingdom J., De Rham M., Osterheld M., Keating S., Vial Y.* et al. Placental mesenchymal dysplasia: An underdiagnosed placental pathology with various clinical outcomes. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 234: 155-64. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.014.
7. *Kodera C., Aoki S., Ohba T., Higashimoto K., Mikami Y., Fukunaga M.* et al. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: a multicenter case series. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021; 47(3): 1118-25. https://doi.org/10.1111/jog.14647.
8. *Aoki S., Higashimoto K., Hidaka H., Ohtsuka Y., Aoki S., Mishima H.* et al. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. Clin. Epigenetics. 2022;14(1): 64. https://doi.org/10.1186/s13148-022-01280-0.
9. *Paradinas F.J., Sebire N.J., Fisher R.A., Rees H.C., Foskett M., Seckl M.J., Newlands E.S.* Pseudo-partial moles: placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles. Histopathology. 2001; 39(5): 447-54. https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2001.01256.x.
10. *Pham T., Steele J., Stayboldt C., Chan L., Benirschke K.* Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: a report of 11 new cases and a review of the literature. Am J. Clin. Pathol. 2006; 126(1): 67-8. https://doi.org/10.1309/RV45-HRD5-3YQ2-YFTP.
11. *Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е.* Клинические нормы. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа: 2018. 352 с. [Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical norms. Obstetrics and Gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 352 p. (in Russian)].
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Трофобластические опухоли. Клинические рекомендации. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Trophoblastic tumors. Clinical guidelines. 2020. (in Russian)].
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Postpartum bleeding. Clinical guidelines. 2022. (in Russian)].
14. *Nayeri U.A., West A.B., Grossetta Nardini H.K., Copel J.A., Sfakianaki A.K.* Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41(4): 366-74. https://doi.org/10.1002/uog.12359.
15. *Ishikawa S., Morikawa M., Yamada T., Akaishi R., Kaneuchi M., Minakami H.* Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2015; 41(10): 1562-8. https://doi.org/10.1111/jog.12757.

Поступила 17.08.2023
Принята в печать 07.11.2023
Received 17.08.2023
Accepted 07.11.2023

Сведения об авторах:

Фролова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Батоева Виктория Викторовна, врач акушер-гинеколог поликлинического отделения, Забайкальский краевой перинатальный центр, vikabatoeva04011968@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-1880-0646, 672090, Россия, Чита, ул. Коханского, д. 16.

Гаряшина Елена Александровна, заведующая поликлиническим отделением, Забайкальский краевой перинатальный центр, sher.len@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-7412-4943, 672090, Россия, Чита, ул. Коханского, д. 16.

Золотухина Анастасия Олеговна, заведующая отделением детской и пренатальной патологии, Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро, +7(3022)31-42-98, zolot-anastasiya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1136-1798, 672038, Россия, Чита, ул. Матвеева, д. 64.

Макарова Мирослава Ивановна, врач-патологоанатом отделения детской и пренатальной патологии, Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро, miroslava_kisele@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5235-9603, 672038, Россия, Чита, ул. Матвеева, д. 64.

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Евгеньевна Белокриницкая, tanbell24@mail.ru

Authors' information:

Nataly I. Frolova, Dr. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Tatiana E. Belokrinitskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.

Victoriya V. Batoyeva, obstetrician-gynaecologist of the Polyclinic Department, Transbaikal Regional Perinatal Centre, vikabatoeva04011968@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-1880-0646, 672090, Russia, Chita, Kohansky str., 16.

Elena A. Garyashina, Head of the Polyclinic Department, Transbaikal Regional Perinatal Centre, sher.len@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-7412-4943, 672090, Russia, Chita, Kohansky str., 16.

Anastasiya O. Zolotukhina, Head of the Department of Pediatric and Prenatal Pathology, Transbaikal Regional Pathology Bureau, zolot-anastasiya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1136-1798, 672038, Russia, Chita, Matveev str., 64.

Miroslava I. Makarova, pathologist of the Department of Pediatric and Prenatal Pathology, Transbaikal Regional Pathology Bureau, miroslava_kisele@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5235-9603, 672038, Russia, Chita, Matveev str., 64.

Corresponding author: Tatiana E. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.С. БОЛЬШАКОВА[1], Т.А. ЯРЫГИНА[2,3], В.А. САКАЛО[1], К.А. ГЛАДКОВА[1], И.Ю. БАРКОВ[1], И.О. САДЕЛОВ[1], З.С. ХОДЖАЕВА[1]

НАБЛЮДЕНИЕ МОНОЗИГОТНОЙ ДВОЙНИ, ДИСКОРДАНТНОЙ ПО МНОЖЕСТВЕННЫМ АНОМАЛИЯМ РАЗВИТИЯ

[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

Актуальность: *Ведение многоплодной монохориальной беременности с аномалиями развития у одного из плодов представляет собой клиническую и этическую дилемму, поскольку как при выжидательной тактике, так и при проведении селективного фетоцида существует риск преждевременного рождения и перинатальной гибели второго близнеца. Оптимизировать тактику ведения беременной и новорожденных в таких случаях помогают современные молекулярно-генетические методы. Мы представляем наблюдение ведения многоплодной беременности: моноизиготой двойни, дискордантной по множественным аномалиям развития.*

Описание: *Повторнобеременная пациентка 40 лет обратилась в сроке 17 недель беременности на перинатальный консилиум ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России для определения тактики ведения монохориальной двойни с омфалоцеле больших размеров и деформацией позвоночника у одного из плодов.*

На первом этапе обследования пациентке был проведен раздельный амниоцентез, у обоих плодов выявлен нормальный женский молекулярный кариотип arr(1-22,X)x2. Дополнительно по ДНК амниотической жидкости обоих плодов были исключены нарушения метилирования участков IC1 (H19) и IC2 (KCNQ1OT1) критического региона хромосомы 11, ассоциированного с синдромом Беквита–Видемана. Моноизиготность была подтверждена по совпадению образцов первого и второго плода по пяти маркерам на каждой из 22 пар аутосом. Учитывая нормальный результат генетического обследования обоих плодов и потенциальные риски перинатальных осложнений при проведении внутриутробного вмешательства, от селективного фетоцида пациентка отказалась.

В связи с повторным нарастанием многоводия и нулевыми диастолическими кровотоками в артериях пуповины по данным УЗ-допплеровского исследования в сроке 33 недели 5 дней проведено оперативное родоразрешение. Первая здоровая девочка родилась массой тела 2140 г, с оценкой состояния по шкале Апгар 7–8 баллов, выписана домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 12 суток жизни. Вторая девочка с множественными аномалиями развития родилась массой тела 1760 г, с оценкой состояния по шкале Апгар 5–6 баллов, умерла в возрасте 2 суток 2 ч вследствие полиорганной недостаточности.

Постнатально у обоих детей выявлен нормальный женский кариотип (46,XX), проведено полноэкзомное секвенирование патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с фенотипом. Подтверждена моноизиготность близнецов, случайных находок не обнаружено.

Заключение: *В представленном нами наблюдении продемонстрированы принципы современной анте- и перинатальной мультидисциплинарной тактики для многоплодных беременностей с дискордантностью по структурным мальформациям плодов.*

Ключевые слова: *монохориальная беременность, моноизиготная двойня, дискордантность, пороки развития, омфалоцеле, зиготность, селективный фетоцид, хромосомный микроматричный анализ (ХМА), полноэкзомное секвенирование.*

Вклад авторов: Ходжаева З.С., Сакало В.А., Большакова А.С., Ярыгина Т.А. – концепция; Сакало В.А., Гладкова К.А., Большакова А.С., Барков И.Ю. – сбор и обработка материала; Большакова А.С., Ярыгина Т.А., Сакало В.А. – написание текста; Ходжаева З.С., Саделов И.О. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600434-3 «Молекулярно-биологические детерминанты формирования осложнений многоплодной беременности: патогенетические подходы к профилактике и лечению».
Одобрение Этического комитета: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на проведение генетических исследований во время беременности, согласие на обследование детей и публикацию данного клинического наблюдения.

Для цитирования: Большакова А.С., Ярыгина Т.А., Сакало В.А., Гладкова К.А., Барков И.Ю., Саделов И.О., Ходжаева З.С. Наблюдение моноизиготной двойни, дискордантной по множественным аномалиям развития. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 205-212
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.286

©A group of authors, 2023

A.S. BOLSHAKOVA[1], T.A. YARYGINA[2,3], V.A. SAKALO[1], K.A. GLADKOVA[1], I.YU. BARKOV[1], I.O. SADELOV[1], Z.S. KHODZHAEVA[1]

MONOZYGOTIC TWINS DISCORDANT FOR MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre 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]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Relevance: *The management of a monochorionic multiple pregnancy with abnormal development of one of the fetuses is a clinical and ethical dilemma, since, there is a risk of preterm birth and perinatal death of the second twin regardless of the chosen tactics. Modern molecular genetic methods assist in optimizing the management of pregnant women and newborns in such cases.*

We present a case report on the management of multiple pregnancy: discordant monozygotic twins with multiple developmental anomalies.

Case report: *A 40-year-old multigravida presented at 17 weeks gestation to the National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, to determine the tactics of managing monochorionic twins with large omphalocele and spinal deformity in one of the fetuses.*

At the first stage of the examination, the patient underwent a separate amniocentesis; normal female molecular karyotype arr(1-22,X)x2 was detected in both fetuses. Impairments in methylation of IC1 (H19) and IC2 (KCNQ1OT1) sites of the critical region of chromosome 11 associated with Beckwith–Wiedemann syndrome were excluded on the basis of DNA of the amniotic fluid in both fetuses. Monozygosity was confirmed by matching samples of the first and second fetuses for five SNP markers on each of 22 pairs of autosomes. Given the normal result of the genetic examination of both fetuses and the potential risks of perinatal complications during intrauterine intervention, the patient refused selective fetocide.

An operative delivery was performed at 33 weeks and 5 days due to the repeated increase in polyhydramnios and zero diastolic blood flow in the umbilical cord arteries, according to the ultrasound Doppler assessment. The first healthy girl was born with a body weight of 2140 g, an Apgar score of 7-8 points, and was discharged home in satisfactory condition at the age of 12 days of life. The second girl with multiple developmental anomalies was born with a body weight of 1760 g, an Apgar score of 5-6 points, and died at the age of 2 days 2 hours due to multiple organ failure.

Both children had a normal female karyotype (46,XX) which was revealed postnatally, and a whole-exome sequencing of pathogenic and likely pathogenic variants associated with the phenotype was performed. Monozygosity of the twins was confirmed, no accidental findings were detected.

Conclusion: *The above case demonstrates the principles of modern ante- and perinatal multidisciplinary tactics for multiple pregnancies discordant for structural fetal malformations.*

Keywords: *monochorionic pregnancy, monozygotic twins, discordance, malformations, omphalocele, zygosity, selective fetocide, chromosomal microarray analysis (CMA), whole-exome sequencing.*

Authors' contributions: Khodzhaeva Z.S., Sakalo V.A., Bolshakova A.S., Yarygina T.A. – developing the concept of the study; Sakalo V.A., Gladkova K.A., Bolshakova A.S., Barkov I.Yu. – collecting and processing the material; Bolshakova A.S., Yarygina T.A., Sakalo V.A. – writing the text; Khodzhaeva Z.S., Sadelov I.A. – editing the text.
Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of Research Project № 121040600434-3.
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 signed an informed consent to have genetic studies during pregnancy, consent to the examination of children and the publication of this clinical observation.

For citation: Bolshakova A.S., Yarygina T.A., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Barkov I.Yu., Sadelov I.O., Khodzhaeva Z.S. Monozygotic twins discordant for multiple congenital anomalies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 205-212 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.286

Поиск путей совершенствования качества медицинской помощи пациенткам с многоплодием не теряет своей актуальности в связи с быстрым ростом числа подобных беременностей, достигшего в мире за последние десятилетия беспрецедентного уровня [1]. Беременность двойней составляет более 97% всех случаев многоплодия и представлена дизиготными (разнояйцевыми) близнецами в 60–70% либо монозиготными (однояйцевыми) близнецами в 20–30% случаев [2]. С 1980-х гг. глобальный показатель родов двойней увеличился на треть: с 9,1 до 12,0 случая на 1000 родов, что составляет около 1,6

млн пар близнецов каждый год [1, 3]. В основном столь быстрый рост обусловлен увеличением числа рождений дизиготных двоен в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на фоне возрастания среднего возраста беременных до 30–39 лет [1, 3].

Несмотря на достижения перинатальной медицины последних лет, показатели недоношенности и неонатальной смертности при многоплодии многократно превышают таковые при беременности одним плодом [4], и многоплодие относится к факторам высокого риска мертворождения [5].

Считалось, что уровень рождаемости монозиготных близнецов относительно постоянен [6] и составляет 3,5–4 на 1000 беременностей [7, 8]; однако исследования последних лет продемонстрировали значимое увеличение случаев подобного типа многоплодия – до 16–17 случаев на 1000 беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения [9].

Хориальность является важнейшим фактором для стратификации риска неблагоприятного исхода при беременности двойней: перинатальная заболеваемость и смертность многократно выше при монохориальном в сравнении с дихориальным типом плацентации [10].

За исключением крайне редких случаев дизиготных монохориальных двоен, зачастую также ассоциированных с ВРТ, дихориальность облигатна для дизиготных двоен; однако нельзя забывать, что до 25% монозиготных двоен также будут иметь две отдельные плаценты, а 75% – одну общую [11–13].

В рутинной клинической практике основным методом определения типа хориальности (но не зиготности) является ультразвуковая диагностика [14].

Однако необходимо помнить, что ошибки в ультразвуковой диагностике монохориальной беременности, обусловленные как недостаточным опытом специалиста, так и объективными затруднениями визуализации, особенностями расположения плаценты и межплодных амниотических мембран, могут достигать 19%, в особенности если исследование проводится в сроках более 14 недель гестации [15, 16].

Ошибочное отнесение монохориальной двойни к дихориальному типу может привести к запоздалой диагностике и, соответственно, лечению осложнений, ассоциированных с монохориальностью. И напротив, диагностика монохориального типа плацентации в случаях наличия двух плацент приводит к необоснованному, как минимум двукратному, увеличению числа проводимых исследований, повышению уровня стресса родителей, увеличению затрат здравоохранения, потенциальной ошибочной диагностике осложнений и риску ятрогенных вмешательств [14, 17].

Для максимально точного установления зиготности близнецов в последние годы активно изучаются неинвазивные генетические методы, имеющие высокую чувствительность и специфичность [16–19]. В нашем клиническом наблюдении на пренатальном этапе использовалось сравнение данных хромосомного микроматричного анализа (ХМА) по амниотической жидкости обоих плодов, а постнатально проводилось сравнение данных полноэкзомного секвенирования по крови новорожденных, что позволило с абсолютной точностью установить факт монозиготности.

Особенный интерес в точном установлении хориальности и зиготности возникает в случаях дискордантных структурных аномалий, частота которых достигает 6–8% при монохориальном и 1–2% при дихориальном типе плацентации [4].

Ведение многоплодной монохориальной беременности с аномалиями развития у одного из плодов представляет собой клиническую и этическую дилемму [20], поскольку как при выжидательной тактике, так и при проведении селективного фетоцида существует риск преждевременного рождения и перинатальной гибели второго близнеца [4, 21, 22].

Более того, необходимо помнить о важности генетического обследования каждого из плодов даже при установлении монозиготности двойни. Ранее считалось, что монозиготные близнецы фенотипически и генетически идентичны, однако опубликовано немало случаев дискордантности [4, 21–24], для объяснения которой существуют несколько теорий: хромосомный мозаицизм, постзиготические мутации, неравновесная инактивация хромосомы Х, другие эпигенетические механизмы, а также внешние факторы [25, 26].

Современные молекулярно-генетические методы: ХМА, полноэкзомное секвенирование, анализ метилирования и другие, внедренные в клиническую практику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр), позволяют провести полноценный диагностической поиск для большинства случаев врожденных аномалий при одноплодной и многоплодной беременности, установить генетическую причину дискордантности при ее наличии, оптимизировать тактику ведения беременной и новорожденных [27–36].

Мы представляем наблюдение ведения многоплодной беременности: монозиготой двойни, дискордантной по множественным аномалиям развития.

Клиническое наблюдение

Пациентка 40 лет обратилась на перинатальный консилиум Центра для определения тактики ведения многоплодной беременности с дискордантностью по структурным мальформациям плодов.

Семейный и соматический анамнез пациентки были не отягощены; акушерско-гинекологический анамнез отягощен двумя медицинскими абортами в I триместре беременности, проведенными по желанию пациентки. Две желанные беременности завершились физиологическим рождением здоровых детей мужского и женского пола. Данная беременность пятая, наступила в результате естественного зачатия. При проведении ультразвукового исследования в рамках раннего пренатального скрининга по месту амбулаторного наблюдения пациентки выявлен врожденный порок развития

Рис. 1. Омфалоцеле больших размеров второго плода в сроке 16 недель 6 дней беременности



Рис. 2. Омфалоцеле и деформация позвоночника второго плода в сроке 25 недель 5 дней беременности



передней брюшной стенки у одного из плодов монохориальной диамниотической двойни.

При исследовании в сроке 16 недель 6 дней в Центре подтвержден предполагаемый тип многоплодия: монохориальная диамниотическая двойня и отсутствие ультразвуковых признаков патологии у первого плода; у второго плода диагностированы омфалоцеле больших размеров, содержащее петли кишечника и печень, деформация позвоночника (рис. 1, 2).

С учетом частоты ассоциации данного типа мальформации с генетической патологией на первом этапе обследования пациентке было предложено проведение инвазивной диагностики и получено ее согласие [37].

В сроке 17 недель 4 дня проведен раздельный амниоцентез и проведено молекулярное кариотипирование (ХМА). ДНК плодов была получена из 35 мл амниотической жидкости с помощью набора IGENatal kit. Исследование выполняли с использованием системы GenoScan 3000 на SNP (Single Nucleotide Polymorphism) микроматрицах CytoScan Optima (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Анализ полученных данных производился с помощью программного обеспечения ChAS (Chromosome Analysis Suite), опираясь на критерии Американского колледжа медицинских генетиков (American College of Medical Genetics) [33]. У плодов выявлен нормальный женский молекулярный кариотип arr(1-22,X)x2.

С целью уточнения зиготности проведено сопоставление образцов первого и второго плода по пяти SNP-маркерам на каждой из 22 пар аутосом; обнаружено совпадение маркеров, что позволило сделать вывод о монозиготности близнецов. Дополнительно по ДНК амниотической жидкости обоих плодов проведен анализ нарушений метилирования участков IC1 (H19) и IC2 (KCNQ1OT1) критического региона хромосомы 11, ассоциированных с синдромом Беквита–Видемана, так как к характерным признакам данного синдрома относится омфалоцеле [37]. Нарушения метилирования обнаружены не были.

На повторном перинатальном консилиуме диагностировано омфалоцеле второго плода в сочетании с деформацией позвоночника (рис. 2). Специалистами медицины плода, акушерами-гинекологами и неонатальными хирургами пациентка была предупреждена о неблагоприятном прогнозе для жизни у второго плода в связи с наличием омфалоцеле больших размеров [37], проинформирована о возможности проведения селективного фетоцида [4, 21], а также риске прерывания беременности, преждевременных родов, низкой массы тела анатомически нормального близнеца при рождении и его перинатальной смертности как при выжидательной тактике [22], так и при внутриутробном вмешательстве [4, 21].

Учитывая нормальный результат генетического обследования обоих плодов и потенциальные риски перинатальных осложнений при проведении внутриутробного вмешательства, от селективного фетоцида пациентка отказалась, продолжив динамическое наблюдение за развитием близнецов согласно протоколу клинической рекомендации «Многоплодная беременность» (2021) [38].

За время антенатального мониторинга ультразвуковых признаков осложнений, ассоциированных с монохориальностью [39], выявлено не было.

Однако после 28 недель развилась гипоплазия дуги и перешейка аорты у второго плода, а также произошло нарастание многоводия в данной амниотической полости, в связи с чем в сроке 30 недель 4 дня в стационарных условиях проведен амниоцентез с амниоредукцией – удалено 3000 мл амниотической жидкости, что позволило пролонгировать беременность. В связи с повторным нарастанием многоводия второго плода с омфалоцеле больших размеров в 33 недели 5 дней проведено оперативное родоразрешение. Первая здоровая девочка массой тела 2140 г и длиной тела 43 см родилась в удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Вторая девочка с множественными аномалиями развития массой тела 1760 г и длиной тела 41 см родилась в состоянии средней степени тяжести, с оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов.

По клеткам периферической крови новорожденных проведен цитогенетический анализ на препаратах метафазных хромосом при использовании диф-

ференциального окрашивания хромосом по длине (GTG), полученных путем культивирования *in vitro* лимфоцитов в соответствии со стандартной методикой. У обеих девочек выявлен нормальный женский кариотип (46, XX).

По ДНК крови обеих новорожденных проведено полноэкзомное секвенирование с целью поиска возможных моногенных причин множественных аномалий развития. ДНК из крови получена с помощью набора PREP-MB MAX DNA Extraction Kit. Секвенирование проводилось на платформе Illumina NovaSeq 6000 согласно протоколу производителя. Биоинформатический анализ проводился с использованием баз данных OMIM, ClinVar, LOVD, Genome Aggregation Database (gnomAD), собственной внутренней базы данных и других литературных источников, опираясь на рекомендации, разработанные ACMG, и российское руководство по интерпретации данных, полученных методом NGS [31, 32].

Патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с фенотипом, а также случайных находок (согласно списку генов ACMG) не обнаружено.

Для постнатального подтверждения монозиготности по данным высокопроизводительного секвенирования проведен анализ крайне редких полиморфизмов (частота во внутренней базе Центра и в общепопуляционной базе данных gnomAD менее 0,1%). Оценивался как минимум один полиморфизм на каждой из 22 пар аутосом. У близнецов получено совпадение по всем таким вариантам.

Первая здоровая девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 12 суток жизни; на момент публикации ее психомоторное развитие соответствует постконцептуальному возрасту.

У второго ребенка в связи с отсутствием самостоятельного дыхания и брадикардией в родильном зале проводилась искусственная вентиляция легких, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных введен сурфактант, подключена инсуффляция оксида азота, ужесточены параметры вентиляции; но, несмотря на проводимую терапию, в возрасте 2 суток 2 ч произошла гибель новорожденной вследствие полиорганной недостаточности.

При патологоанатомическом исследовании было подтверждено наличие основного заболевания – омфалоцеле с эвентрацией печени, селезенки, желудка, поджелудочной железы, петель тонкой и толстой кишки с червеобразным отростком, восходящей части поперечно-ободочной кишки; также обнаружена истинная левосторонняя диафрагмальная грыжа с эвентрацией верхнего полюса левого надпочечника в левую плевральную полость и правосторонний сколиоз позвоночника. Патологоанатомическое исследование плаценты и пуповины, со своей стороны, также подтвердило монохориальную диамниотическую плаценту, выявив в ее структуре замедленное созревание и множественные инфаркты ворсинчатого дерева, гиперизвитость обеих пуповин с краевым прикреплением второй пуповины.

Обсуждение

Беременность монохориальной двойней относится к группе высокого риска широчайшего спектра перинатальных осложнений, в том числе наличия структурных аномалий у обоих либо одного из близнецов [2, 4, 5, 9, 10, 21, 22]; в связи с чем является крайне важным прицельный поиск ранних признаков специфических осложнений монохориального многоплодия, маркеров синдромальной патологии и врожденных пороков развития при проведении ультразвукового исследования в рамках пренатального скрининга I триместра [38, 40].

Предполагается, что совершенствование методики антенатального исследования анатомии плода с применением режимов трехмерной реконструкции позволит увеличить детализацию изображений и, соответственно, точность диагностики, столь важной для формирования прогноза о возможности хирургической коррекции мальформаций [41, 42].

В представленном нами случае именно своевременная диагностика омфалоцеле предоставила время для проведения консультаций профильных специалистов, полного обследования до достижения сроков жизнеспособности, что позволило пациентке сделать осознанный выбор тактики ведения своей беременности.

При обнаружении во время беременности аномалий развития у одного из плодов при монохориальной двойне крайне важно проведение генетического обследования с целью выбора оптимальной тактики ведения беременности. На первом этапе целесообразно исключение хромосомной патологии, предпочтительнее с применением ХМА, не требующего длительного культивирования амниотической жидкости. ХМА разработан с целью обнаружения микроскопических и субмикроскопических вариаций числа копий в геноме [28, 43]. В методических рекомендациях и публикациях ХМА рекомендуется к проведению у пациентов с врожденными аномалиями развития, в том числе в пренатальной диагностике [29, 30, 33]. Выявление же моногенной патологии у плодов и новорожденных вошло в широкую клиническую практику с появлением технологии высокопроизводительного секвенирования [34]. Диагностическая ценность полноэкзомного секвенирования (т.е. анализа вариантов нуклеотидной последовательности белок-кодирующих участков генома) при аномалиях развития продемонстрирована многочисленными исследованиями [35, 36].

В нашем клиническом наблюдении у монозиготных дискордантных по структурным порокам близнецов исключена хромосомная патология, что дало возможность пролонгировать беременность в интересах анатомически здорового ребенка.

Омфалоцеле – врожденный порок развития, возникающий в результате дефекта закрытия вентральной стенки тела, частота которого в течение последних 40 лет наблюдений имеет тенденцию к значительному росту [44].

Точная этиология порока до конца не выяснена; помимо широкого спектра генетических анома-

лий [37], которые в представленном клиническом случае были исключены, омфалоцеле чаще встречается у молодых матерей либо беременных старшего репродуктивного возраста, к которому относилась наша пациентка. Кроме того, описана связь омфалоцеле с многоплодием, мальформациями прочих органов и систем плода, преждевременными родами [45, 46], что также соотносится с нашими данными.

Cao A., Monni G. [23] предполагают, что причиной некоторых аномалий, в том числе дефектов передней брюшной стенки, может служить неравномерное распределение бластомеров в момент разделения на два эмбриона и/или различное их прикрепление к плаценте.

В представленном случае неблагоприятный прогноз для жизни больного ребенка был обусловлен значительными размерами дефекта, вызвавшего эвентрацию большинства органов брюшной полости, в сочетании с аномалиями скелета и диафрагмальной грыжей, не диагностированной на антенатальном этапе за счет выраженного изменения топографии органов, и, напротив, минимальным смещением надпочечника в грудную полость. При этом риски проведения селективного фетоцида и пролонгирования беременности оценивались приблизительно как равные, с учетом монохориального типа плацентации у монозиготной двойни. Важным представляется подчеркнуть точность ультразвуковой диагностики хориальности, которая была подтверждена генетическими и патологоанатомическими исследованиями.

Заключение

Анализ клинического наблюдения показал, что возможности медицинской помощи, в том числе хирургии и реанимации новорожденных, по объективным причинам ограничены в клинических ситуациях со сложными анатомическими особенностями второго плода из двойни. Однако последовательность и полноценность мультидисциплинарной анте- и перинатальной помощи, включающей весь необходимый на современном уровне объем генетических исследований, помогли семейной паре получить всеобъемлющую информацию о прогнозе для каждого из детей, вариантах ведения беременности, существующих рисках, сделать осознанный выбор в пользу пролонгирования беременности, что сохранило жизнь и здоровье первой девочке-близнецу.

Литература/References

1. *Monden C., Pison G., Smits J.* Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. Hum Reprod. 2021 May 17;36(6):1666-1673. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab029.
2. *Benn P., Rebarber A.* Non-invasive prenatal testing in the management of twin pregnancies. Prenat. Diagn. 2021; 41(10): 1233-40. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5989.
3. *Hur Y.M.* Changes in multiple birth rates and parental demographic factors in South Korea during the last four decades: 1981-2019. Twin Res. Hum. Genet. 2021; 24(3): 163-7. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2021.23.
4. *Li N., Sun J., Wang J., Jian W., Lu J., Miao Y.* et al. Selective termination of the fetus in multiple pregnancies using ultrasound-guided radiofrequency ablation. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21(1): 821. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04285-4.
5. *Flenady V., Wojcieszek A.M., Middleton P., Ellwood D., Erwich J.J., Coory M.* el al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. Lancet. 2016; 387(10019): 691-702. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01020-X.
6. *Bulmer M.G.* Embryology, Human. Clarendon; 1970. 205 p.
7. *Hall J.G.* Twinning. Lancet. 2003; 362(9385): 735-43. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14237-7.
8. *Smits J., Monden C.* Twinning across the developing world. PLoS One. 2011; 6(9): e25239. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025239.
9. *Chen N., Li J., Li Y., Zhang Y., Li J., Gao J.* et al. Risk factors associated with monozygotic twinning in offspring conceived by assisted reproductive technology. Hum. Reprod. Open. 2023; 2023(4): hoad035. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoad035.
10. *Cheong-See F., Schuit E., Arroyo-Manzano D., Khalil A., Barrett J., Joseph K.S.* et al.; Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 354: i4353. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4353.
11. *Peters H.E., König T.E., Verhoeven M.O., Schats R., Mijatovic V., Ket J.C., Lambalk C.B.* Unusual twinning resulting in chimerism: a systematic review on monochorionic dizygotic twins. Twin Res. Hum. Genet. 2017; 20(2): 161-8. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2017.4.
12. *Trombetta G., Fabbro D., Demori E., Driul L., Damante G., Xodo S.* Rare spontaneous monochorionic dizygotic twins: a case report and a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1): 564. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04866-x.
13. *Semrl N., Barth M., Feigl S., Hochstätter R., Oreskovic I., Fluhr H.* et al. Birth of monozygotic dichorionic twins after a single blastocyst embryo transfer: a case report of genetic determination of zygosity. F S Rep. 2023; 4(2): 231-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2023.03.002.
14. *Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K.* et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(2): 247-63. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15821.
15. *Blumenfeld Y.J., Momirova V., Rouse D.J., Caritis S.N., Sciscione A., Peaceman A.M.* et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. J. Ultrasound. Med. 2014; 33(12): 2187-92. https://dx.doi.org/10.7863/ultra.33.12.2187.
16. *Wojas A., Martin K.A., Koyen Malashevich A., Hashimoto K., Parmar S., White R.* et al. Clinician-reported chorionicity and zygosity assignment using single-nucleotide polymorphism-based cell-free DNA: Lessons learned from 55,344 twin pregnancies. Prenat. Diagn. 2022; 42(10): 1235-41. https://dx.doi.org/10.1002/pd.6218.
17. *Baud D., Windrim R., Van Mieghem T., Keunen J., Seaward G., Ryan G.* Twin-twin transfusion syndrome: a frequently missed diagnosis with important consequences. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 44(2): 205-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13328.
18. *Wang Y., Qiu X., Chen S., Pan D., Hua R., Li S.* et al. Noninvasive evaluation of fetal zygosity in twin pregnancies involving a binary analysis of single-nucleotide polymorphisms. J. Mol. Diagn. 2023; 25(9): 682-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.06.003.
19. 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. Obstet. Gynecol. 2020; 136(4): e48-e69. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084.
20. *Sebghati M., Khalil A.* Reduction of multiple pregnancy: Counselling and techniques. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 70: 112-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.013.

21. *Weber E.C., Strizek B., Recker F., Geipel A., Gembruch U., Berg C., Gottschalk I.* Outcome of monochorionic pregnancies after selective feticide with bipolar cord coagulation: a German single center experience. J. Clin. Med. 2022; 11(6): 1516. doi: 10.3390/jcm11061516.

22. *Gul A., Cebeci A., Aslan H., Polat I., Sozen I., Ceylan Y.* Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. Fetal Diagn. Ther. 2005; 20(4): 244-8. https://dx.doi.org/10.1159/000085078.

23. *Cao A., Monni G.* Phenotypic and genotypic discordance in monozygotic twins. In: Blickstein I., Keith L.G., eds. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome: Taylor & Francis; 2005: 226-32.

24. *Rydzanicz M., Olszewski P., Kedra D., Davies H., Filipowicz N., Bruhn-Olszewska B.* et al. Variable degree of mosaicism for tetrasomy 18p in phenotypically discordant monozygotic twins-diagnostic implications. Mol. Genet. Genomic. Med. 2021; 9(1): e1526. https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1526.

25. *Machin G.* Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2009; 151C(2): 110-27. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30212.

26. *Silva S., Martins Y., Matias A., Blickstein I.* Why are monozygotic twins different? J. Perinat. Med. 2011; 39(2):195-202. doi: 10.1515/jpm.2010.140.

27. *Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A.* et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet. Med. 2020; 22(2): 245-57. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8.

28. *Faucett W.A., Savage M.* Chromosomal microarray testing. JAAPA. 2012; 25(1): 65-6. https://dx.doi.org/10.1097/01720610-201201000-00016.

29. *Riggs E.R., Wain K.E., Riethmaier D., Smith-Packard B., Faucett W.A., Hoppman N.* et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. Clin. Genet. 2014; 85(2): 147-53. https://dx.doi.org/10.1111/cge.12107.

30. *Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., Biesecker L.G., Brothman A.R., Carter N.P.* et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am. J. Hum. Genet. 2010; 86(5): 749-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

31. *Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W.* et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. Genet. Med. 2015; 17(5): 405-24. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.30

32. *Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidance on Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Mass Parallel Sequencing (MPS) (Revision 2018 Version 2). Medical Genetics. 2019; 18(2): 3-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

33. *South S.T., Lee C., Lamb A.N., Higgins A.W., Kearney H.M.*; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet. Med. 2013; 15(11): 901-9. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.129.

34. *Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В.* NGS: высокопроизводительное секвенирование. М.: «Издательство "БИНОМ. Лаборатория знаний"»; 2014. 232 с. [Rebrikov D.V., Korostin D.O., Shubina E.S., Ilyinsky V.V. NGS: high-throughput sequencing. M.: "Publishing House" BINOM. Knowledge Laboratory"; 2014. 232 p. (in Russian)].

35. *Mone F., Quinlan-Jones E., Ewer A.K., Kilby M.D.* Exome sequencing in the assessment of congenital malformations in the fetus and neonate. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 2019; 104(4): F452-F456. https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-316352.

36. *Lord J., McMullan D.J., Eberhardt R.Y., Rinck G., Hamilton S.J., Quinlan-Jones E.* et al Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. Lancet. 2019; 393(10173): 747-57. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31940-8.

37. *Rieder W., Maurer S.V., Giannoni E., Baud D.* Fetal omphalocele: review of predictive factors important for antenatal counseling? Obstet. Gynecol. Surv. 2022; 77(11): 683-95. doi: 10.1097/OGX.0000000000001073.

38. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Многоплодная беременность». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinucal Guidelines "Multiple Pregnancy". 2021. (in Russian)].

39. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 10-5. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome in monochorionic multiple pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2016; (1): 10-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.10-15.

40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Приложение 9. Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 г. №60869. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n "On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care in the Profile of Obstetrics and Gynecology." Appendix 9. Registered with the Ministry of Justice of Russia on November 12, 2020 No. 60869. (in Russian)].

41. *Nishie E.N., Osmundo Junior G.S., Mohamed S.H.M., Tannuri A.C.A., Gibelli M.A.B.C., Carvalho W.B.* et al. Three-dimensional ultrasound evaluation of lung volume in fetuses with abdominal wall defect. Fetal. Diagn. Ther. 2023; 50(4): 259-68. https://dx.doi.org/10.1159/000531594.

42. *Mu W., He M., Lei T., Zhang L., Du L., Xie H.* Measurement of the Cobb angle by 3D ultrasound: a valuable additional method for the prenatal evaluation of congenital scoliosis. Quant. Imaging Med. Surg. 2022; 12(5): 2805-12. https://dx.doi.org/10.21037/qims-21-558.

43. United Healthcare Medical Policy. Chromosome microarray testing. 10/1/2015. Available at:https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/ Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Toolsand Resources/PoliciesandProtocols/MedicalPolicies/MedicalPolicies/Chromosome_Microarray_Testing.pdf. Accessed June 26, 2016.

44. *Ng D., Bouhlal Y., Ursell P.C., Shieh J.T.* Monoamniotic monochorionic twins discordant for noncompaction cardiomyopathy. Am. J. Med. Genet. A. 2013; 161A(6): 1339-44. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35925.

45. *Ng Z.Y., Sau P.Y., Lim G.J.* Discordant type I preaxial polydactyly in monozygotic twins on the same hand: a case report. Ann. Plast Surg. 2015; 75(4): 398-400. https://dx.doi.org/10.1097/SAP.0000000000000336.

46. *Stanek J.* Placental fetal vascular malperfusion in congenital diaphragmatic hernia. Virchows Arch. 2023 Jul 13. https://dx.doi.org/10.1007/s00428-023-03600-y.

Поступила 08.12.2023
Принята в печать 11.12.2023
Received 08.12.2022
Accepted 11.12.2022

Сведения об авторах:
Большакова Анна Сергеевна, врач-генетик отделения клинической генетики Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(909)982-27-99, a_bolshakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, +7(495)414-78-75; доцент кафедры ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского Института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930
Сакало Виктория Анатольевна, к.м.н., н.н.с. отдела акушерской и экстрагенитальной патологии Института акушерства, врач акушер-гинеколог 1-го акушерского отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, k_gladkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8131-4682, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Барков Илья Юрьевич, к.м.н., заведующий лабораторией пренатального ДНК-скрининга Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-24-10, i_barkov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Саделов Игорь Олегович, врач-генетик лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-2410, i_sadelov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института акушерства по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Анна Сергеевна Большакова, a_bolshakova@oparina4.ru

Authors' information:
Anna S. Bolshakova, geneticist of the Department of Clinical Genetics, Institute of Reproductive Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(909)982-27-99, a_bolshakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7508-0899, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Tamara A. Yarygina, MD, PhD, specialist of ultrasound diagnostics, researcher, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135, +7(495)414-78-75; Associate Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930
Viktoriya A. Sakalo, MD, PhD, junior researcher of the Department of Pregnancy Pathology, Institute of Obstetrics, doctor of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(929)588-72-08, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Russia, Moscow, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Kristina A. Gladkova, MD, PhD, senior researcher of the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8131-4682, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Ilya Yu. Barkov, MD, 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.
Igor O. Sadelov, MD, geneticist, Laboratory of Genomic Data Analysis, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-24-10, a_sadelov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Anna S. Bolshakova, a_bolshakova@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2023

С.А. КОНДРАШИН[1,2], В.В. КОБЛИКОВ[1], М.И. КОВАЛЕВ[1]

ЭКСТРЕННАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПСЕВДОАНЕВРИЗМЫ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

[1]ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность: *Псевдоаневризма маточной артерии – редкая и потенциально опасная для жизни патология артериальной системы. Она может возникать из-за повреждения тканей во время осложненных родов через естественные родовые пути или путем кесарева сечения, оперативных вмешательств на матке, придатках (миомэктомия, гистерэктомия, пластические операции на матке, шейке матки, перфорация матки при выскабливании или во время диагностических манипуляций, удаление различных опухолей в области малого таза и другие). Это может быть редкой причиной отсроченного послеродового кровотечения в 3–6 случаях на 1000 родов.*

Описание: *Пациентке 25 лет по поводу первой доношенной беременности в сроке 40–41 неделя из-за острой внутриутробной гипоксии плода экстренно выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. На 4-е сутки после операции предъявляет жалобы на повышение температуры тела до 37,5°С, тянущие боли в левой подвздошной области. При УЗИ с допплерографией малого таза слева от матки в параметрии выявлено патологическое сосудистое образование. Экстренно была выполнена ангиография сосудов таза с последующей эмболизацией 2 спиралями ветвей маточной артерии, питающих псевдоаневризму. Через 7 лет после оперативных родов и проведенной эмболизации пациентка забеременела, была родоразрешена путем плановой операции кесарева сечения на 40-й неделе беременности без осложнений.*

Заключение: *Первым методом диагностики в срочной ситуации является допплеровская сонография. Метод выбора в лечении псевдоаневризмы маточной артерии – эмболизация питающей артерии (при наличии условий для проведения такой операции).*

Ключевые слова: *кесарево сечение, псевдоаневризма маточной артерии, допплеровская сонография, эмболизация маточной артерии, спирали, отдаленные результаты.*

Вклад авторов: Кондрашин С.А., Ковалев М.И. – концепция и дизайн работы; Кобликов В.В. – сбор и обработка материала; Кондрашин С.А., Кобликов В.В. – написание текста; Кондрашин С.А., Ковалев М.И. –редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и результатов проведенных ей исследований.

Для цитирования: Кондрашин С.А., Кобликов В.В., Ковалев М.И. Экстренная эмболизация псевдоаневризмы маточной артерии после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 213-218
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.116

©A group of authors, 2023

S.A. KONDRASHIN[1,2], V.V. KOBLIKOV[1], M.I. KOVALEV[1]

EMERGENCY EMBOLIZATION OF UTERINE ARTERY PSEUDOANEURYSM AFTER CESAREAN SECTION

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

Relevance: *Uterine artery pseudoaneurysm is a rare and potentially life-threatening pathology of the arterial system. It can occur due to the damage to tissues during complicated vaginal delivery or cesarean section, uterine surgery, adnexal surgery (myomectomy, hysterectomy, metroplasty, cervicoplasty, perforation of the uterus during curettage or during diagnostic manipulations, removal of various tumors in the pelvic area, and others). This may be a rare cause of delayed postpartum hemorrhage in 3–6 cases per 1000 births.*

Case report: *A 25-year-old primigravida underwent an emergency cesarean section in the lower uterine segment due to an acute intrauterine fetal hypoxia at 40–41 weeks gestation. On the 4th day after surgery, she complained of an increase in body temperature to 37.5°C, nagging pains in the left iliac region. Doppler ultrasound imaging of the pelvic area to the left of the uterus revealed a pathological vascular formation in the parametrium. An emergency angiography of the pelvic vessels was performed, it was followed by embolization with two coils of the branches of the uterine artery feeding the pseudoaneurysm. Seven years after the operative delivery and embolization, the patient became pregnant and had a planned cesarean section at 40 weeks gestation without complications.*

Conclusion: *The first diagnostic method in an emergency situation is Doppler sonography. The method of choice in the treatment of uterine artery pseudoaneurysm is embolization of the feeding artery (provided there are conditions for such an operation).*

Keywords: *caesarean section, uterine artery pseudoaneurysm, Doppler sonography, uterine artery embolization, coils, long-term results.*

Authors' contributions: Kondrashin S.A., Kovalev M.I. – developing the concept and design of the study; Koblikov V.V. – collecting and processing the material; Kondrashin S.A., Koblikov V.V. – writing the text; Kondrashin S.A., Kovalev M.I. – 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 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Patient Consent for Publication: The patient provided an informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Kondrashin S.A., Koblikov V.V., Kovalev M.I. Emergency embolization of uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (12): 213–218 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.116

Псевдоаневризма маточной артерии – редкая и потенциально опасная для жизни патология артериальной системы. Возможные причины возникновения такой псевдоаневризмы – повреждения тканей во время протекающих с осложнениями родов через естественные родовые пути или путем кесарева сечения, повреждения, полученные во время оперативных вмешательств на матке, придатках, соседних органах (миомэктомия, гистерэктомия, пластические операции на матке, шейке матки, перфорация матки при выскабливании или во время диагностических манипуляций, удаление различных опухолей в области малого таза и другие).

Это может быть редкой причиной отсроченного послеродового кровотечения в 3–6 случаях на 1000 родов [1, 2]. Вторичное послеродовое кровотечение определяется как массивное кровотечение, требующее переливания крови и начинающееся в любое время от 24 ч после родов до 6–12 недель; чаще всего происходит между 8 и 14 днями после родов [3]. К кровотечениям в позднем послеродовом периоде могут приводить задержка частей плаценты в матке, субинволюция матки, эндометрит [4].

Редкие причины – псевдоаневризма маточной артерии, артериовенозные мальформации, расхождение рубцов после кесарева сечения и хориокарцинома [5, 6]. Помимо маточного кровотечения ведущим диагностическим признаком при цветной допплерографии является турбулентный кровоток [7].

Правильное лечение требует точного диагноза, который основывается на результатах цветной допплерографии и клинических данных. Диагноз подтверждается проведением ангиографии. Артериальную эмболизацию следует рассматривать как метод выбора для стабильных пациентов и при возможности выполнения этой операции в экстренных ситуациях.

Клиническое наблюдение

Пациентка 25 лет (беременность – 1-я, роды – 1-е), беременность 40–41 неделя. Головное предлежание. Роды велись через естественные родовые пути под строгим кардиомониторным контролем. В родах проводили обезболивание путем эпидуральной анестезии. Схватки начались в 01.00, воды отошли в 03.00. В родах развилась острая внутриутробная гипоксия плода. Учитывая доношенную беременность, острую внутриутробную гипоксию плода и отсутствие условий для быстрого и бережного родоразрешения через естественные родовые пути, решено родоразрешить путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Согласие беременной на операцию получено. В 05.00 начата операция.

Операция: Поперечное надлобковое чревосечение. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. В 05.35 извлечена живая доношенная девочка, с однократным тугим обвитием пуповины вокруг шеи, массой 3890 г, ростом 52 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Разрез на матке зашит однорядным непрерывным викриловым швом. Кровопотеря 800 мл.

На 4-е сутки после операции предъявляет жалобы на повышение температуры тела до 37,5°С, тянущие боли в левой подвздошной области. При экстренном (23.00) ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза визуализируется матка размерами 128×68×116 мм, полость матки до 11 мм, содержимое – кровь, сгустки. Послеоперационные швы без особенностей. Слева от матки в параметрии определяется гематома 70×34×44 мм, по нижнему полюсу гематомы визуализируется образование округлой формы диаметром 35×37 мм с турбулентным кровотоком по типу артериовенозного шунта. В анализах

крови отмечается снижение количества эритроцитов до 3,23 млн, гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – 8,0 тыс. Возникает подозрение на наличие патологического сосудистого образования (аневризма или псевдоаневризма маточной артерии либо другая сосудистая мальформация). Начата терапия – амоксиклав 1,2×3 раза в день внутривенно.

Учитывая клинико-инструментальные данные, решено провести ангиографию сосудов малого таза и при необходимости – эмболизацию патологического образования. На 6-е сутки после операции в 09.00 экстренно выполнена ангиография сосудов таза с последующей эмболизацией ветвей, питающих псевдоаневризму. Под местной анестезией 20 мл 0,5% раствора новокаина пунктирована правая общая бедренная артерия, введен интродьюсер 5 F, через него в брюшную аорту введен катетер JR 4.0 5 F. Он установлен в устье левой общей подвздошной артерии. При артериографии с ручным контрастированием 60% урографином выявлено объемное образование 40×35 мм (*) в проекции матки слева с активным заполнением из ветви внутренней подвздошной артерии.

При селективном контрастировании из левой внутренней подвздошной артерии определяются две питающие образование (*) артерии (стрелки) (рис. 1). Суперселективно катетер проведен в нижнюю питающую артерию, имплантирована спираль IMWCE-35-3-5 («Cook Medical»). Затем катетер установлен суперселективно в верхней питающей артерии, при артериографии заполняется только псевдоаневризма (рис. 2а). В полость аневризмы введено 100 мг частиц поливинилалкоголя размером 500 мк («Cook Medical»), однако снижения кровотока и тромбирования аневризмы не последовало. Имплантирована спираль IMWCE-35-3-5 («Cook Medical»). При артериографии питающей артерии через 3 минуты псевдоаневризма не заполняется (рис. 2б). При артериографии левой общей подвздошной артерии с ручным контрастированием объемное образование (*) в проекции матки слева не контрастируется (рис. 3). Также выполнена артериография правой общей подвздошной артерии с ручным контрастированием – данных за контра-

Рис. 1. Селективная артериография левой внутренней подвздошной артерии. В левой половине малого таза определяется образование округлой формы примерно 4,0×3,5 см (*), заполняющееся контрастом из двух питающих артерий (стрелки), отходящих от переднего ствола внутренней подвздошной артерии

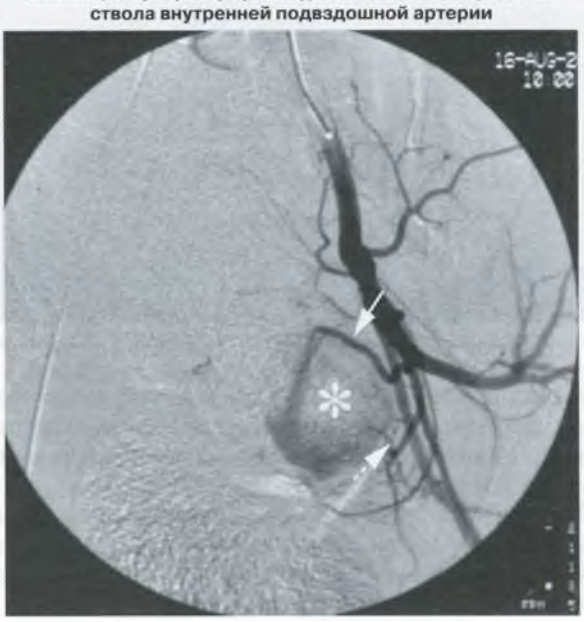


Рис. 2. Эмболизация питающей артерии. А – суперселективная артериография верхней питающей артерии. Катетер (стрелка) установлен в верхней питающей артерии, из которой заполняется контрастом псевдоаневризма. Ниже видны мочевой пузырь (МП) и спираль в нижней питающей артерии (пунктирная стрелка). Б – контрольная артериография верхней питающей артерии. Спираль (стрелка) установлена в верхней питающей артерии, заполнения псевдоаневризмы (*) не определяется. Также видна спираль в нижней питающей артерии (пунктирная стрелка)

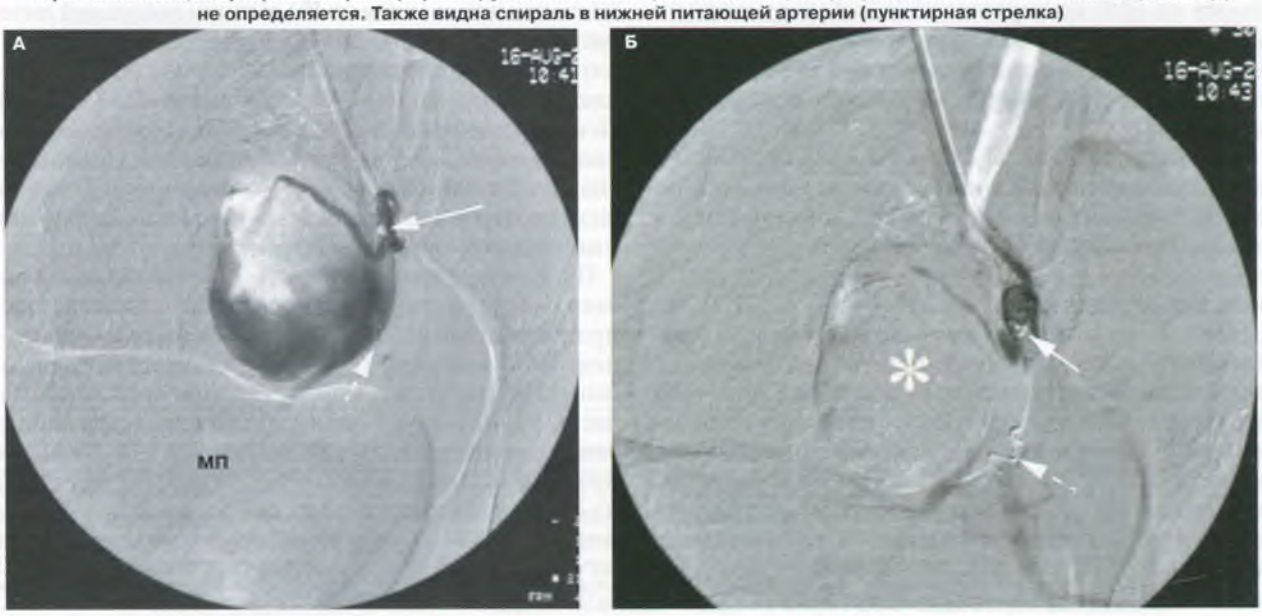
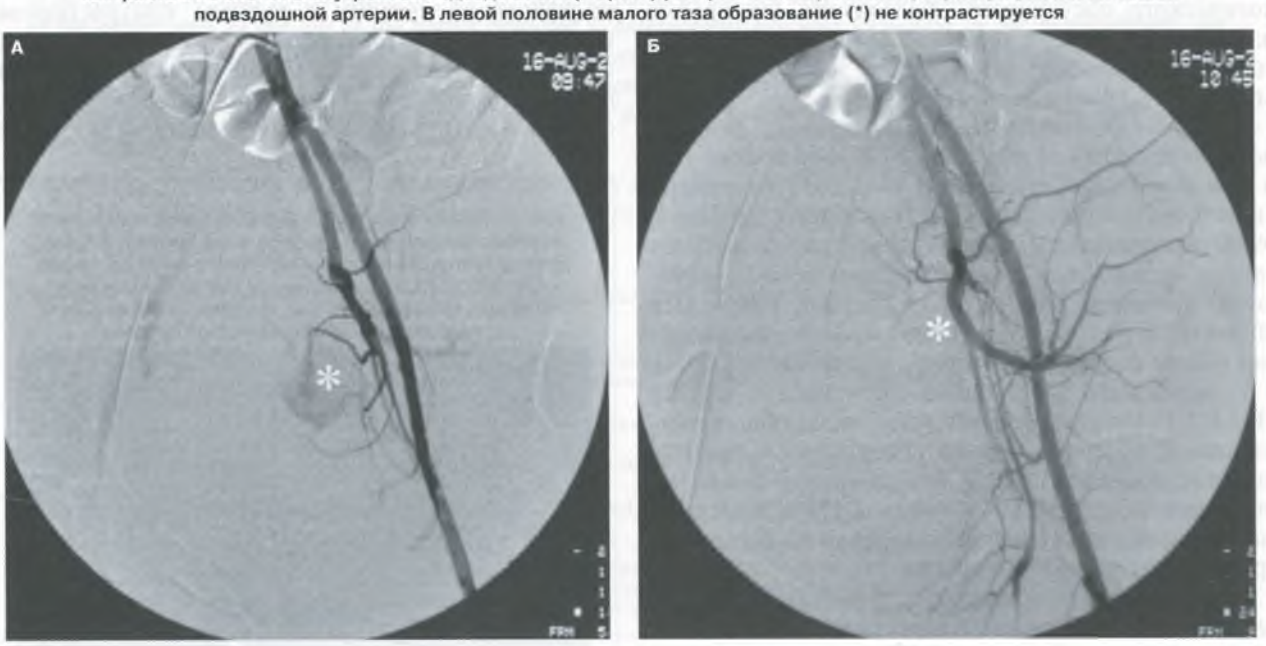


Рис. 3. Эмболизация псевдоаневризмы левой маточной артерии. Слева – артериография левой общей подвздошной артерии. В левой половине малого таза определяется образование округлой формы примерно 4,0×3,5 см, заполняющееся контрастом из системы внутренней подвздошной артерии (*). Справа – контрольная артериография левой общей подвздошной артерии. В левой половине малого таза образование (*) не контрастируется



стирование аневризмы из ветвей внутренней подвздошной артерии не получено. Катетер и интродьюсер извлечены, гемостаз области катетеризации 10 мин. Давящая повязка.

Заживление швов: первичным натяжением. Клинико-лабораторные показатели через 5 суток после эмболизации псевдоаневризмы улучшились (эритроциты – 3,98 млн, гемоглобин – 120 г/л), что, вероятно, связано с прекращением кровотечения. При УЗИ матка размерами 126×66×114 мм, область послеоперационного шва без особенностей. Свободной жидкости в малом тазу нет. Слева от матки на уровне перешейка определяется организовавшаяся гематома 45×30×30 мм (уменьшение объема на 60% от первоначального), у ее нижнего полюса визуализируется округлое образование диаметром 25 мм без кровотока (сокращение по площади практически в 2 раза). Кровоток в сосудах таза не нарушен.

Выписана домой на 10-е сутки после оперативных родов в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача женской консультации и сосудистого хирурга по месту жительства.

Отдаленные результаты

Через 7 лет после оперативных родов и проведенной эмболизации пациентка забеременела. Беременность наступила спонтанно без применения каких-либо стимулирующих наступление беременности препаратов или манипуляций. Вторая беременность от момента зачатия до момента родоразрешения протекала физиологически без осложнений и отклонений в течении беременности и развитии плода. Не выявлено патологических изменений в показателях регионарного кровотока в области малого таза по данным УЗИ и допплерометрии. Женщина была родоразрешена путем операции кесарева сечения на 40-й неделе беременности. Родился мальчик весом 4100 г, ростом 54 см, оценка по Апгар 7/8 баллов.

Обсуждение

Впервые эмболизацию для лечения псевдоаневризмы маточной артерии после трех неудачных хирургических попыток остановить кровотечение использовали в 1979 г. [8]. Псевдоаневризма может возникать чаще, чем ожидалось ранее (3–6 на 1000 родов) [2]. Вероятно, многие случаи протекают бессимптомно или спонтанно разрешаются, поэтому остаются недиагностированными. По данным доступной литературы к 2015 г., описано 55 единичных случаев развития данного заболевания за 20 лет [9]. К 2023 г. их число увеличилось на 70 наблюдений [2, 7, 10–12]. Псевдоаневризма может вызвать опасное для жизни кровотечение. Важно, чтобы акушеры и гинекологи знали об этой патологии и своевременно ставили диагноз на ранней стадии развития этого осложнения с помощью лучевых диагностов.

Псевдоаневризма маточной артерии обычно связана с предшествующей операцией, наиболее распространенной из которых является кесарево сечение. Они также могут появляться после миомэктомии [13], гистерэктомии, иссечения эндометриоза, расширения цервикального канала и выскабливания, конизации шейки матки [6, 10]. В нашем наблюдении псевдоаневризма, вероятно, возникла из-за нарушения целостности артериальной стенки ветви маточной артерии, случайно поврежденной во время операции. Образовалась гематома с дальнейшим формированием ложной аневризмы маточной артерии и кровотечением.

Наиболее распространенным клиническим проявлением псевдоаневризмы является периодическое или постоянное вагинальное кровотечение; в некоторых случаях оно протекает бессимптомно или сопровождается лихорадкой и болью в животе. Точное время между вмешательством и появлением симптомов остается неизвестным, в литературе приводятся сроки от 6 дней до 10 месяцев [9]. В нашем случае кровотечение возникло на 4-е сутки после операции.

Успешные исходы беременности после эмболизации по поводу псевдоаневризмы маточной артерии после кесарева сечения, как в нашем наблюдении, были описаны только в 2021 г. индийскими авторами [14].

Заключение

Псевдоаневризма маточной артерии связана с различными травматичными акушерскими или гинекологическими вмешательствами и нетравматичными родами/абортами. Основным предполагаемым механизмом развития псевдоаневризмы является образование гематомы с вовлечением окружающих тканей. Основным симптомом является вагинальное или внутреннее кровотечение, иногда на первом этапе развития может протекать без выраженных клинических симптомов. Первым методом диагностики в срочной ситуации является допплеровская сонография. Метод выбора в лечении псевдоаневризмы маточной артерии – эмболизация питающей артерии (при наличии условий для проведения такой операции).

Важно информировать об этом опасном заболевании гинекологов и рентгенологов для раннего выявления и диагностики псевдоаневризмы маточной артерии до проявления ее катастрофических клинических симптомов.

Литература/References

1. *Wu C.Q., Nayeemuddin M., Rattray D.* Uterine artery pseudoaneurysm with an anastomotic feeding vessel requiring repeat embolization. BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr2018224656. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-224656.
2. *Baba Y., Takahashi H., Ohkuchi A., Suzuki H., Kuwata T., Usui R.* et al. Uterine artery pseudoaneurysm: its occurrence after non-traumatic events, and possibility of "without embolization" strategy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 205: 72-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.005.
3. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet. Gynecol. 2017;130(4):e168-e186. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002351.
4. *Jennings L., Presley B., Krywko D.* Uterine Artery Pseudoaneurysm: A life-threatening cause of vaginal bleeding in the Emergency Department. J. Emerg. Med. 2019; 56(3): 327-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.016.
5. *Böckenhoff P., Kupczyk P., Lindner K., Strizek B., Gembruch U.* Uterine artery pseudoaneurysm after an uncomplicated vaginal delivery: a case report. Clin. Pract. 2022; 12(5): 826-31. https://dx.doi.org/10.3390/clinpract12050087.
6. *Yeniel A.O., Ergenoglu A.M., Akdemir A., Eminov E., Akercan F., Karadadaş N.* Massive secondary postpartum hemorrhage with uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2013; 2013: 285846. https://dx.doi.org/10.1155/2013/285846.
7. *Pohlan J., Hinkson L., Wickmann U., Henrich W., Althoff C.E.* Pseudo aneurysm of the uterine artery with arteriovenous fistula after cesarean section: A rare but sinister cause of delayed postpartum hemorrhage. J. Clin. Ultrasound. 2021;49(3):265-8. https://dx.doi.org/10.1002/jcu.22890.
8. *Brown B.J., Heaston D.K., Poulson A.M., Gabert H.A., Mineau D.E., Miller F.J.Jr.* Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. Obstet. Gynecol. 1979; 54(3): 361-5.
9. *Гаврилов С.Г., Масленников М.А., Москаленко Е.П., Кирсанов К.В., Юмин С.М., Гришин В.В.* Случай успешного лечения ложной аневризмы левой маточной артерии с артериовенозной фистулой и варикозной трансформацией тазовых вен. Анналы хирургии. 2015; 6: 45-8. [Gavrilov S.G., Maslennikov M.A., Moskalenko E.P., Kirsanov K.V., Yumin S.M., Grishin V.V. Succesful treatment of false aneurysm of the left uterine artery with arteriovenous fistula and pelvic varicose transformation of veins. Annals of Surgery. 2015; 6: 45-8 (in Russian)].
10. *Wu T., Lin B., Li K., Ye J., Wu R.* Diagnosis and treatment of uterine artery pseudoaneurysm: case series and literature review. Medicine. 2021;100(51): e28093. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000028093.
11. *Chainaroong N., Deevongkij K., Petpichetchian C.* Secondary postpartum hemorrhage: Incidence, etiologies, and clinical courses in the setting of a high cesarean delivery rate. PLoS One. 2022; 17(3): e0264583. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0264583.
12. *Kim B.M., Jeon G.S., Choi M.J., Hong N.S.* Usefulness of transcatheter arterial embolization for eighty-three patients with secondary postpartum hemorrhage: Focusing on difference in angiographic findings. World J. Clin. Cases. 2023; 11(15): 3471-80. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v11.i15.3471.
13. *Квашин А.И., Мельник А.В., Шарифулин М.А.* Эндоваскулярная коррекция псевдоаневризмы правой маточной артерии. Клинический случай Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2010; 22: 42-4. [Kvashin A.I., Melnik A.V., Sharifulin M.A. Endovascular correction of pseudoaneurysm of the right uterine artery. Clinical Case. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2010; 22: 42-4 (in Russian)].
14. *Gupta A., Durairaj J., Nayak D.* Successful pregnancies after embolization for uterine artery pseudoaneurysm: a report of two cases. J. Obstet. Gynaecol. India. 2021; 71(1): 88-90. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01365-x.

Поступила 10.05.2023
Принята в печать 04.12.2023
Received 10.05.2023
Accepted 04.12.2023

Сведения об авторах:
Кондрашин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии 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; в.н.с. отдела лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)609-14-00, kondrashin_s_a@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-3492-9446
Кобликов Василий Владимирович, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач по РЭДЛ отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения УКБ №1, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0002-9661-8686

Ковалев Михаил Иванович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 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, https://orcid.org/ 0000-0002-0426-587X
Автор, ответственный за переписку: Сергей Алексеевич Кондрашин, kondrashin_s_a@staff.sechenov.ru

Authors' information:
Sergey A. Kondrashin, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy 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, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2; Leading Researcher at the Department of X-ray Diagnostic, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4, +7(495)609-14-00, kondrashin_s_a@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0002-3492-9446
Vasiliy V. Koblikov, Dr. Med. Sci., Assistant at the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, REDT doctor at the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of University Clinical Hospital No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), https://orcid.org/ 0000-0002-9661-8686
Mikhail I. Kovalev, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 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), https://orcid.org/ 0000-0002-0426-587X
Corresponding author: Sergey A. Kondrashin, kondrashin_s_a@staff.sechenov.ru

ПРИЛЕПСКАЯ ВЕРА НИКОЛАЕВНА

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Прилепская Вера Николаевна после окончания в 1961 г. Смоленского государственного медицинского института по распределению работала в течение 3 лет врачом акушером-гинекологом в акушерско-гинекологическом отделении медицинской санитарной части г. Узловая Тульской области и по совместительству преподавала в медицинском училище. С 1969 по 1973 гг. – врач акушер-гинеколог родильного дома № 11 им. Клары Цеткин в Москве. С 1973 по 1975 гг. обучалась в городской клинической ординатуре на кафедре акушерства и гинекологии под руководством академика Г.М. Савельевой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, непрестанно совершенствуясь по проблемам акушерства, гинекологической эндокринологии, контрацепции, генитальных инфекций, патологии шейки матки во Всесоюзном научно-исследовательском центре по охране здоровья матери и ребенка и за рубежом.

В 1975 г. Вера Николаевна была назначена главным районным гинекологом-эндокринологом Ждановского района г. Москвы (1975–1977 гг.).

В дальнейшем профессиональная деятельность В.Н. Прилепской была связана с Московским областным научно-исследовательским институтом акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), где она работала врачом, а также последовательно младшим, старшим научным сотрудником и руководителем отделения. С первых дней работы в МОНИИАГ Вера Николаевна помимо клинической работы стала заниматься научными исследованиями, уделяя особое внимание проблемам гинекологической эндокринологии. После успешной защиты кандидатской диссертации на тему «Лечение больных с дисфункциональными маточными кровотечениями норстероидами» (1981 г.) была назначена руководителем научно-поликлинического отделения МОНИИАГ. Совершенствуя амбулаторно-поликлиническую помощь с позиций клинициста, она делала акцент на развитии научных исследований, внедряя новые достижения в лечебных учреждениях Московской области, постоянно оказывая им консультативную и методическую помощь, выезжая в различные районы Московской области.

После успешного прохождения по конкурсу в 1987 г. В.Н. Прилепская была назначена руководителем поликлиники «ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР» (ныне – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России), сразу приступив к созданию из небольшой поликлиники научно-поликлинического отдела, который вскоре стал осуществлять клиническую, научную и организационно-педагогическую работу в качестве головного амбулаторно-поликлинического учреждения России. На базе отделения было организовано постоянное обучение врачей, научных сотрудников, ординаторов, аспирантов, открыто много специализированных приемов, кабинетов, стационар дневного пребывания и др.

В 1989 г. В.Н. Прилепская защитила докторскую диссертацию «Вторичная аменорея. Клиника, диагностика и лечение», которая была удостоена премии ВАК за лучшую диссертацию года. В 1994 г. Вере Николаевне было присвоено звание профессора, в 1999 г. – звание «Заслуженный деятель науки РФ».

В 2006 г. В.Н. Прилепская была назначена заместителем директора по научной работе ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр). 27.05.2014 г. Вера Николаевна избрана академиком Российской академии естественных наук (РАЕН) и награждена медалью И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранение».

Результаты научных исследований В.Н. Прилепской нашли отражение в более чем 1300 научных работах, она является автором и соавтором 43 монографий. Наибольшей популярностью среди врачей пользуются «Практическое руководство по гинекологической эндокринологии» (1996 г.), «Руководство по планированию семьи» (1997 г.), «Руководство по охране репродуктивного здоровья» (1997 г.), «Кольпоскопия – руководство для врачей» (1997 г.), «Гормональная контрацепция» (1998 г.), «Внутриматочная контрацепция» (2000 г.), «Практическая гинекология» (2002 г.) и др.

По инициативе В.Н. Прилепской и В.И. Кулакова в 1993 г. было создано Российское общество по контрацепции, президентом которого она является, результаты просветительской работы которого содействовали и содействуют снижению числа абортов, профилактике нежеланной беременности, распространению в РФ знаний о вреде абортов, рациональной контрацепции, внедрению ее новых прогрессивных методов и т.д.

В 1997 г. создана и работает под руководством В.Н. Прилепской «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», которая играет большую роль в повышении образования врачей, их профессионального уровня, внедрения в практическую деятельность современных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний шейки матки, рака шейки матки. Адаптирована к российским условиям система профилактики рака шейки матки.

В.Н. Прилепская – член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, заместитель председателя специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Президиума «Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью» (ESC), член «Европейского общества по генитальным инфекциям и неоплазиям» (Eurogin), член «Европейской Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки», член «Европейской ассоциации гинекологов-эндокринологов».

Вера Николаевна много времени отдает редакторской работе: в течение 25 лет является главным редактором журнала «Гинекология», членом редакционной коллегии ряда журналов.

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд В.Н. Прилепская награждена государственными наградами: медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом Почета, Почетной грамотой Президента РФ.

В.Н. Прилепская – высококвалифицированный врач, акушер-гинеколог широкого профиля, руководитель консилиумов, ведет большую лечебную и педагогическую работу, оказывает консультативную и лечебную помощь в учреждениях г. Москвы и регионов России. В течение многих лет является консультантом ЦКБ Управления делами Президента Российской Федерации. Постоянно внедряет новые технологии в акушерско-гинекологическую практику, автор ряда методических рекомендаций. При ее непосредственном участии было издано первое и многократно переизданное впоследствии национальное «Руководство по контрацепции» (2006 г.). В.Н. Прилепская участвовала в разработке Российских медицинских критериев приемлемости методов контрацепции. За цикл исследований по разработке инновационных технологий для комплексной оценки состояния репродуктивного тракта женщин молекулярно-генетическими методами в числе других авторов Вера Николаевна удостоена премии Галена.

В 2016 г. за выдающиеся заслуги в области развития проблемы репродуктивного здоровья и контрацепции на международном и отечественном уровне В.Н. Прилепская награждена медалью «Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью».

5 декабря 2023 г. В.Н. Прилепская отметила свой 85-летний юбилей. Она активно и плодотворно ведет научную и клиническую деятельность, являясь руководителем одного из приоритетных Государственных заданий, продолжает работу над книгами, а самое главное – делится с учениками и коллегами богатым клиническим, научным и жизненным опытом.

Коллеги и ученики Веры Николаевны поздравляют ее с Юбилеем и выражают свое глубокое уважение и восхищение ее деятельностью, направленной на развитие российского здравоохранения и сохранение здоровья и жизни людей, ее активной жизненной позицией, широтой интересов и любовью к Профессии.

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»

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/

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ЭНТЕРОЛАКТИС

Пробиотик на основе штамма
*Lacticaseibacillus paracasei DG**

Дирижер микробного оркестра

Без лактозы и глютена

Оригинальная формула

Знак качества «Марка года»

Сделано в Италии

Сертификат «Халяль»



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

*штамм молочнокислых бактерий

Реклама