



ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

GYNECOLOGY

VOL. 23, No. 5 (2024)

ZAZERSKAYA I.E.

For an interview with
the Head of the Chair
of Obstetrics and Gynaecology
with a Clinic at the Institute
of Medical Education
of V.A. Almazov National
Medical Research Centre
of the Ministry of Health
of the Russian Federation
see pages 4–6

Зазерская Ирина Евгеньевна

Интервью с заведующей
кафедрой акушерства
и гинекологии с клиникой
Института медицинского
образования ФГБУ «НМИЦ
им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ТОМ 23, № 5 (2024)



ПРАВО НА ЖИЗНЬ

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
23–25 апреля 2025 г.



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

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2023 — 0,718

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»

Том 23, № 5 (2024)

Коган И.Ю., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Научные редакторы

Балан В.Е., д. м. н. профессор

Борис Д.А., к. м. н.

Боровиков И.О., д. м. н., доцент

Дикке Г.Б., д. м. н., доцент

Доронина О.К., д. м. н., профессор

Джемлиханова Л.Х., к. м. н., доцент

Зефирова Т.П., д. м. н.

Игнатко И.В., д. м. н., профессор РАН

Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор

Рымар О.Д., д. м. н.

Сохова З.М., к. м. н.

Сюндюкова Е.Г., д. м. н., доцент

Ульрих Е.А., д. м. н., профессор

Фериченко С.В., д. м. н.

Цхай В.Б., д. м. н. профессор

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Сафонова А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г., Лазурина А.В.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красная, д. 17,

пом. XXII, ком. 1, оф. 62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: ООО «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: на полугодие — 18413; на год — 80366. Цена свободная

Дата выхода в свет: 18.09.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород, ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 39 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 5 (2024)

ГИНЕКОЛОГИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Зазерская И.Е.: «...если чем-то занимаешься на профессиональном уровне, важно гореть этим...»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–15 **Факторы риска ранней преждевременной отслойки плаценты: многоцентровое ретроспективное когортное исследование**
Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Артымук Н.В., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баринов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Белокриницкая Т.Е., Биккужин Р.В., Булавинцева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вервейко И.Г., Гороховский В.С., Гурбанов Д.Е., Дегтярёв Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Иозефсон С.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Колмакова К.А., Кох П.В., Куверин А.А., Кукулина Л.В., Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Милеева Н.М., Головачук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Туликин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б.
- 16–22 **Эффективность методов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии**
Ефимова А.А., Горелова И.В., Цыпурдеева А.А., Рулёв М.В., Зазерская И.Е.
- 23–30 **Клинико-морфологическая оценка миометрия у пациенток с аномалиями родовой деятельности**
Себякина Т.А., Иванова О.Ю.
- 31–36 **Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности**
Ахапкина Е.С., Азуева Л.М., Макиева М.И., Полушкина Е.С., Зубков В.В.
- 37–42 **Интраоперационный гемостаз при преждевременном отделении нормально расположенной плаценты — право выбора**
Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Мирошников А.Е., Шатилова Ю.А.
- 43–49 **Состояние гемостаза как фактор риска рефрактерного послеродового кровотечения**
Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Апресян С.В., Колесникова Н.Б., Аталян А.В., Шибельгит Н.М., Батина Н.А.
- 50–55 **Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом**
Майлян Э.А., Желоманова Е.С., Резниченко Н.А., Багрий А.Э., Трунова О.А., Немсадзе И.Г.

ОБЗОРЫ

- 56–61 **Концепция «Менеджмент крови пациенток» в практике акушера-гинеколога: на что обратить внимание?**
Фёдорова Т.А., Стрельникова Е.В.
- 62–66 **Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями**
Кузьмина Е.А., Сохова З.М., Семятов С.М., Ахматова А.Н., Зулумян Т.Н., Оразмурадова А.А.
- 67–72 **Опико-электронная технология: достаточная альтернатива или необходимая помощь в скрининге рака шейки матки?**
Буйнякова А.И.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 73–78 **Профилактика и лечение генитальных вирусных инфекций на фоне проведения интимной пластики**
Тазина Т.В., Бебнева Т.Н.
- 79–82 **Клинический случай мембранозной дисменореи у женщины с синдромом поликистозных яичников**
Гродницкая Е.Э., Карабанович Я.В., Курцер М.А.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 5 (2024)

GYNECOLOGY

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor I.E. Zazerskaya:** "...if you do something at a professional level, you should be completely in it..."

ORIGINAL PAPERS

- 7–15 **Risk Factors for Early Placental Abruption: Multicenter Retrospective Cohort Study**
I.S. Rudakova, E.M. Shifman, G.P. Tikhova, M.A. Andriyakhova, N.V. Artymuk, V.A. Bagiyants, F.R. Barakaeva, S.V. Barinov, N.A. Barkovskaya, A.A. Belinina, T.E. Belokrinskaya, R.V. Bikkuzhin, A.V. Bulavintseva, E.A. Bukharova, A.A. Bukhtin, I.G. Verveiko, V.S. Gorokhovskii, D.E. Gurbanov, E.N. Degtyarev, K.G. Eliseeva, A.A. Ivshin, S.A. Iozefson, R.V. Kapustin, N.Yu. Katkova, K.A. Kolmakova, P.V. Koch, A.A. Kuverin, L.V. Kuklina, A.V. Kulikov, T.Yu. Marochko, D.V. Marshalov, N.M. Milyaeva, A.A. Golovachuk, E.S. Nadezhina, S.V. Novikova, S.V. Ovechkin, A.V. Petrov, I.M. Pozdnyakov, E.G. Prodanchuk, N.Yu. Pylaeva, O.V. Ryazanova, I.V. Savelyeva, A.A. Sleta, V.D. Snezhko, M.G. Tupikin, E.Yu. Upryamova, A.I. Cherny, N.V. Shindyapina, O.B. Shulman
- 16–22 **The Effectiveness of Infertility Treatment Methods in Patients with Stage I–II Endometriosis**
A.A. Efimova, I.V. Gorelova, A.A. Tsypurdeeva, M.V. Rulev, I.E. Zazerskaya
- 23–30 **Clinical and Morphological Assessment of Myometrium to the Patients with Abnormalities of Labor**
T.A. Sebyakina, O.Yu. Ivanova
- 31–36 **Positive Trends in Perinatal Outcomes in Mothers with Breast Cancer during Pregnancy**
E.S. Akhapkina, L.M. Azueva, M.I. Makieva, E.S. Polushkina, V.V. Zubkov
- 37–42 **Intraoperative Hemostasis in Case of Placenta Abruption — the Right of Choice**
N.A. Zharkin, N.A. Burova, A.E. Miroshnikov, Yu.A. Shatilova
- 43–49 **Hemostasis as a Risk Factor for Refractory Postpartum Hemorrhage**
N.V. Artymuk, T.Yu. Marochko, D.A. Artymuk, S.V. Apresyan, N.B. Kolesnikova, A.V. Atalyan, N.M. Shibelgut, N.A. Batina
- 50–55 **Vitamin D Influence on Clinical and Immunological Indicators in Women with Climacteric Syndrome**
E.A. Maylyan, E.S. Dzhelomanova, N.A. Reznichenko, A.E. Bagriy, O.A. Trunova, I.G. Nemsadze

REVIEWS

- 56–61 **Patient Blood Management Conception in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist: What to Pay Attention to?**
T.A. Fedorova, E.V. Strelnikova
- 62–66 **Morphological Features of the Endometrium in Patients with Obesity and Early Reproductive Losses**
E.A. Kuzmina, Z.M. Sokhova, S.M. Semyatov, A.N. Akhmatova, T.N. Zulumyan, A.A. Orazmuradova
- 67–72 **Optoelectronic Technology: a Sufficient Alternative or a Necessary Aid in Cervical Cancer Screening?**
A.I. Buinyakova

CLINICAL EXPERIENCE

- 73–78 **Prevention and Treatment of Genital Viral Infections during Intimate Plastic Surgery**
T.V. Tazina, T.N. Bebneva
- 79–82 **A case Report of Membranous Dysmenorrhoea in Woman with Polycystic Ovary Syndrome**
E.E. Grodnitskaya, Ya.V. Karabanovich, M.A. Kurtser

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2023): 0.718

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 5 (2024)

Kogan, I.Yu., Associate member of Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Balan, V.E., Professor, Doctor of Medical Sciences
Boris, D.A., Candidate of Medical Sciences
Borovikov, I.O., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences
Dikke, G.B., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences
Doronina, O.K., Professor, Doctor of Medical Sciences
Dzhemlikhanova, L.Kh., Associate Professor, Candidate of Medical Sciences
Zefirova, T.P., Doctor of Medical Sciences
Ignatko, I.V., Professor of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences
Pestrikova, T.Yu., Professor, Doctor of Medical Sciences
Rymar, O.D., Doctor of Medical Sciences
Sokhova, Z.M., Candidate of Medical Sciences
Syundyukova, E.G., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences
Ulrich, E.A., Professor, Doctor of Medical Sciences
Ferichenko, S.V., Doctor of Medical Sciences
Tshai, V.B., Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

Elisova, O.V., Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antonadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

Safonova, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G., Lazurina, A.V.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow, Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription); 80366 (12-month subscription)
Open price

Imprint date: 18.09.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St., Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 39,000 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Архков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакoва М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevoy Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...если чем-то занимаешься на профессиональном уровне, важно гореть этим...»



"...if you do something at a professional level, you should be completely in it..."

An interview with Professor Irina Evgenievna Zazerskaya, Dr. Med. Sci., Head of the Chair of Obstetrics and Gynaecology with a Clinic at the Institute of Medical Education of V.A. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia; leading research associate of the perinatal medicine team at D.O. Ott Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.

Irina Evgenievna shared the story of her professional development, told us how she had decided to become an Ob/Gyn, and also mentioned numerous scientific developments and technologies adopted at the Centre.

Professor touched upon pregnancy management in cancer patients, diagnosis and therapy of severe preeclampsia with pregnancy prolongation in ICU, placenta accreta, and endometriosis.

During the interview, Irina Evgenievna told us about the incidence of osteopenia in post-menopausal women.

To conclude, Professor Zazerskaya emphasised the role of continuous comprehensive education over the entire professional medical career.

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник группы перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Автор и соавтор около 300 научных работ, в том числе 19 монографий и сборников статей, 15 патентов на изобретения. Под ее руководством защищены 16 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, Российской и Европейской ассоциаций по гинекологической эндокринологии, климаксу, акушерству и гинекологии.

— **Уважаемая Ирина Евгеньевна, почему Вы выбрали специальность акушера-гинеколога?**

— В детстве я ухаживала за своей любимой бабушкой, которая страдала

хроническим заболеванием. Я понимала, как важно следить за ее состоянием, и чувствовала большую ответственность за ее здоровье. В старшем школьном возрасте я решила, что хочу

и дальше помогать людям, поэтому после окончания школы поступила в медицинский университет. Однако не сразу определилась с направлением. Интересовали меня разные области

медицины — от педиатрии до психиатрии — и даже микрохирургия.

За годы обучения в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова я поработала санитаркой-медсестрой во многих отделениях, но больше всего — в отделениях акушерства и гинекологии. Меня всегда тянуло туда, потому что именно там я испытывала наибольшее волнение, особенно когда помогала дежурной бригаде в родильном отделении. Я с трудом поспевала за темпом, но при этом училась воспринимать все трудности как опыт, который дан с определенной целью. Я очень благодарна профессору Гавриилу Георгиевичу Хечинашвили, который разглядел неуверенную девочку с заинтересованными глазами. Он поддержал меня и помог найти свой путь, а впоследствии стал моим первым научным руководителем.

— Есть ли случай из практики, который запомнился Вам больше всего?

— Я очень благодарна своей работе за то, что ежедневно встречаю интересных пациенток, пациенток-загадок. Все клинические случаи отличаются друг от друга, и в каждом из них нужно найти верное решение. Центр Алмазова — многопрофильное учреждение. Врачи со всей страны обращаются к нам, когда у пациенток неясен диагноз и необходим сложный диагностический поиск. Наш большой опыт позволяет ежедневно сравнивать разные клинические случаи, чтобы подобрать индивидуальное лечение. Поэтому на вопрос, какой самый интересный случай/пациент, довольно трудно ответить.

Пользуясь случаем, я бы хотела напомнить коллегам о необходимости онконастороженности при обследовании беременных. Одно из самых сложных направлений нашей работы — ведение беременных с онкологической патологией. Всегда больно видеть, как самый радостный период в жизни женщины, период мечты и надежды, омрачается этим страшным заболеванием, прогноз которого не всегда ясен. Мы стадивируем заболевание и лечим его по протоколу, однако нередко я вижу пропуски в осмотрах первого триместра, позднюю диагностику при опухолях молочных желез, нераспознанную симптоматику.

Необходимо обследовать беременных пациенток внимательно и обращать внимание на любые жалобы. Лучше в данном случае перестраховаться

и организовать все диагностические процедуры, чем недооценить жалобы и упустить что-то очень важное.

— Вы возглавляете кафедру уже 10 лет. Какими достижениями Вы гордитесь?

— Десятилетие кафедры — очень небольшой срок. Мы ориентированы уже на завтрашний день. Я горжусь именно тем, что наш коллектив сформировался и сплотился. Сейчас в Центре Алмазова создаются все условия для профессионального роста и врачей, и сотрудников кафедр.

Мы разработали за 10 лет множество пособий и два учебника. Один посвящен классическому акушерству, он содержит ровно столько информации, сколько необходимо по современным требованиям. В нем сделан акцент на занятиях, закрепляющих те или иные этапы обучения классическому акушерству с помощью симуляционных методик — в этом его современность и новизна. Второй учебник по гинекологии создан большим коллективом авторов, среди них — известный репродуктолог, член-корреспондент РАН Игорь Юрьевич Коган и онколог профессор Анна Эдуардовна Протасова, несомненный вклад внесла также доцент кафедры Анна Алексеевна Цыпурдеева.

Особенность нашей кафедры в том, что она входит в состав многопрофильного клинического учреждения. Мы выстраиваем тесные взаимосвязи с кафедрами теоретического и клинического профиля. Для дополнительного профессионального образования мы создали уникальные совместные циклы, в которых рассматриваются вопросы кардиологии, гематологии, лабораторного дела, неотложных состояний в акушерстве, а также неврологии и нейрохирургии.

Я горжусь тем, что с самого начала моей образовательной и научной деятельности участвую в создании клинических протоколов. У нас есть основополагающие протоколы, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. А в наших внутренних протоколах часто цитируются зарубежные рекомендации, в них учтены последние тенденции, которые изложены в метаанализах. Мы применяем самые современные методики, в том числе те, которые сами разработали. Сейчас мы создаем протоколы совместно с кафедрами неврологии, кардиологии, нейрохирургии по ведению беременных женщин с соматической патологией.

Основным направлением работы кафедры была и остается акушерская тактика в сложных ситуациях, прежде всего у женщин с тяжелыми соматическими заболеваниями. Второе акушерское направление — внутриутробная помощь плоду, перинатальная медицина.

«Мы сами разрабатываем как лучевые, так и биохимические маркеры, создаем алгоритм действий, консультируем дистанционно, решаем вопросы о сроках госпитализации и, самое главное, об объеме хирургического вмешательства и участия ангиохирургов»

— Какие новые диагностические и лечебные технологии внедрены в клиническую практику?

— Одна из опасных патологий, при диагностике которой используются передовые технологии, — это патология вставания плаценты (или адгезивно-инвазивная). При глубокой степени вставания она представляет серьезную угрозу для жизни пациенток. Если мы не можем точно определить глубину с помощью лучевых методов, мы используем специально разработанные биохимические маркеры и проводим ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Мы выполняем их во втором триместре, для того чтобы правильно прогнозировать ранние преждевременные кровотечения и преждевременные роды из-за кровотечений, предупредить осложнения во время операции, приводящие к массивному кровотечению, трудности при выполнении метропластики при глубоком вставании, создающие условия для тяжелых осложнений у женщины.

Мы сами разрабатываем как лучевые, так и биохимические маркеры, создаем алгоритм действий, консультируем дистанционно, решаем вопросы о сроках госпитализации и, самое

главное, об объеме хирургического вмешательства и участия ангиохирургов. За последние годы у нас не было ни одной экстирпации матки, лишь однажды был случай септического осложнения при переводе пациентки из другого родильного дома.

Мы используем и рентгенохирургические методы. Для этого уже не требуется специализированная рентген-операционная. Органосохраняющие операции при вращении плаценты на этапах диагностики выполняются в обычной операционной при поддержке и установке баллона в инфраренальный отдел аорты при ультразвуковой навигации.

— Как проводится диагностика и выбирается тактика лечения тяжелой преэклампсии в Центре Алмазова?

— Сейчас преэклампсию относят к кардиологическим заболеваниям. Поскольку наш Центр был основан как Научно-исследовательский институт кардиологии, мы стремимся оказывать максимально возможную помощь пациенткам с этим патологическим состоянием.

В стандартной акушерской практике, если у беременной диагностируют тяжелую преэклампсию, требуется немедленное родоразрешение из-за риска для ее жизни. В нашем Центре есть возможность постоянного мониторинга, поэтому решение о родоразрешении принимается консилиумом или в ходе совместного обсуждения врачами различных специальностей.

Мы проводим подробную оценку состояния женщины и все необходимые исследования состояния плода. Затем в реанимационном отделении, в палате интенсивной терапии осуществляется соответствующий мониторинг. В течение определенного времени оценивается ответ на проводимую терапию. На ранних сроках, до 34 недель, у беременных с диагнозом тяжелой преэклампсии обеспечивается максимально возможная длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации, что особенно важно в данной ситуации, так как каждый день пролонгирования беременности снижает риски инвалидизации ребенка в последующем. У нас максимальное пролонгирование беременности при тяжелой форме преэклампсии составляет 3 недели, но таких пациенток немного, и это не регулярная практика. В большинстве случаев беременность пролонгируется на 6–8 дней.

Если есть возможность, мы переводим пациентку в отделение патологии беременности. Решаем вопрос о досрочном родоразрешении, если состояние ухудшается.

Выбор данной тактики ведения осложненной беременности обоснован только в многопрофильных медицинских учреждениях при условии ежедневного полноценного мониторинга работы всех органов. Это очень серьезное и ответственное решение акушера-гинеколога, но оно оправдано последующим улучшением состояния новорожденных.

«Наша задача — проводить исследования, которые в будущем позволят в клинических рекомендациях ответить на все вопросы практикующих врачей»

— Сейчас используются клинические рекомендации «Эндометриоз» 2020 года. Обсуждается проект рекомендаций «Эндометриоз» 2024 года. Какие положения в них Вы считаете дискуссионными?

— Проблема эндометриоза посвящено огромное количество исследований, а мы по-прежнему не знаем его этиологии и все еще ищем оптимальные варианты лечения. Дискуссионные положения связаны не с тем, что авторы не учли какие-то данные, а с нехваткой подобных данных. Наша задача — проводить исследования, которые в будущем позволят в клинических рекомендациях ответить на все вопросы практикующих врачей.

Сейчас изучаются возможности неинвазивных методов диагностики этого сложного заболевания, также мы ищем наиболее эффективные и быстрые решения для лечения бесплодия при эндометриозе.

— Как давно Вы занимаетесь проблемой остеопении у женщин в постменопаузе? Расскажите, пожалуйста, о стратегиях ее профилактики и лечения.

— Взаимосвязь нарушений костного обмена и функции яичников интересует нас на протяжении уже более 25 лет. И если ранее мы думали, что одна женщина имеет более высокие риски сер-

дечно-сосудистой патологии, другая — остеопороза, то теперь данное мнение изменилось. Существует системная воспалительная реакция, создающая общий фон для запуска ряда патологических процессов, ведущих к изменению обмена веществ.

Внедрение в практику костных денситометров позволило более углубленно заняться указанной проблемой. Стало понятно, что многие петербургские женщины, вступающие в менопаузу или еще находящиеся в переходном периоде, имеют фактор риска развития остеопороза. У них снижена минеральная плотность костной ткани, и именно такие пациентки должны находиться в поле зрения акушера-гинеколога. Мы редко занимаемся лечением тяжелого осложненного остеопороза, но в моей практике приходилось делать и это. Однако в целом наша задача — предотвратить остеопороз, нормализовать метаболизм костной ткани при начальном снижении минеральной плотности и, естественно, предупреждать переломы. Конечно, очень важно просвещать женщин о необходимости менопаузальной гормональной терапии для профилактики и лечения остеопении и остеопороза, связанных с дефицитом эстрогенов.

Весьма актуально и изучение роли витамина D как в возникновении гестационных осложнений, так и в развитии постменопаузального остеопороза. Проведено много исследований доз, сочетания менопаузальной гормональной терапии, приема кальция и витамина D для сохранения правильного метаболизма костной ткани, приближенного к менопаузальному. Есть и работы по нарушению костного обмена и функции яичников у женщин молодого возраста с ранней преждевременной менопаузой.

— Что бы Вы пожелали своим коллегам?

— Наша задача — учиться на протяжении всей жизни, не ограничиваясь знаниями в рамках своей специальности. От акушера-гинеколога требуется разностороннее развитие, и только опыт и трудолюбие помогут нам в этом. Я считаю, что если чем-то занимаешься на профессиональном уровне, важно гореть этим, нужно любить свое дело, знать его глубоко, чтобы как можно меньше совершать ошибок и стать хорошим специалистом.

Специально для *Доктор.Ру*
Сафонова А.В.

Факторы риска ранней преждевременной отслойки плаценты: многоцентровое ретроспективное когортное исследование

И.С. Рудакова[✉], Е.М. Шифман, Г.П. Тихова, М.А. Андрияхова, Н.В. Артымук, В.А. Багиянц, Ф.Р. Баракаева, С.В. Баринов, Н.А. Барковская, А.А. Белинина, Т.Е. Белокриницкая, Р.В. Биккужин, А.В. Булавинцева, Е.А. Бухарова, А.А. Бухтин, И.Г. Вервейко, В.С. Гороховский, Д.Е. Гурбанов, Е.Н. Дегтярёв, К.Г. Елисеева, А.А. Ившин, С.А. Иозефсон, Р.В. Капустин, Н.Ю. Каткова, К.А. Колмакова, П.В. Кох, А.А. Куверин, Л.В. Куikliна, А.В. Куликов, Т.Ю. Марочко, Д.В. Маршалов, Н.М. Милыева, А.А. Головачук, Е.С. Надежина, С.В. Новикова, С.В. Овечкин, А.В. Петров, И.М. Поздняков, Е.Г. Проданчук, Н.Ю. Пылаева, О.В. Рязанова, И.В. Савельева, А.А. Слета, В.Д. Снежко, М.Г. Тупикин, Е.Ю. Упрямова, А.И. Черный, Н.В. Шиндяпина, О.Б. Шульман

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить предикторы ранней преждевременной отслойки плаценты (до 34 недель беременности).

Дизайн. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Общее число случаев преждевременной отслойки плаценты — 1594, данные из 22 медицинских центров 16 субъектов Российской Федерации. Основная группа (n = 618) — пациентки с преждевременной отслойкой плаценты при сроке гестации менее 34 недель, группа сравнения (n = 976) — беременные с преждевременной отслойкой плаценты в 34 недели и более.

Результаты. Многофакторный анализ, проведенный методом логистической регрессии, выявил статистически значимое влияние курения, паритета беременности, наличия рубца на матке и аномалий ее строения на возникновение ранней преждевременной отслойки плаценты.

Заключение. Разделение преждевременной отслойки плаценты на ранний и поздний фенотипы может помочь понять причины возникновения наиболее тяжелых форм этого акушерского осложнения и улучшить материнские и неонатальные исходы.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, прогнозирование, факторы риска, фенотип.

Для цитирования: Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Артымук Н.В., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баринов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Белокриницкая Т.Е., Биккужин Р.В., Булавинцева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вервейко И.Г., Гороховский В.С., Гурбанов Д.Е., Дегтярёв Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Иозефсон С.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Колмакова К.А., Кох П.В., Куверин А.А., Куikliна Л.В., Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Милыева Н.М., Головачук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Тупикин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б. Факторы риска ранней преждевременной отслойки плаценты: многоцентровое ретроспективное когортное исследование. Доктор.Ру. 2024;23(5):7–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-7-15

Risk Factors for Early Placental Abruption: Multicenter Retrospective Cohort Study

I.S. Rudakova[✉], E.M. Shifman, G.P. Tikhova, M.A. Andriyakhova, N.V. Artymuk, V.A. Bagiyants, F.R. Barakaeva, S.V. Barinov, N.A. Barkovskaya, A.A. Belinina, T.E. Belokrinskaya, R.V. Bikkuzhin, A.V. Bulavintseva, E.A. Bukharova, A.A. Bukhtin, I.G. Verveiko, V.S. Gorokhovskii, D.E. Gurbanov, E.N. Degtyarev, K.G. Eliseeva, A.A. Ivshin, S.A. Iozefson, R.V. Kapustin, N.Yu. Katkova, K.A. Kolmakova, P.V. Koch, A.A. Kuverin, L.V. Kuklina, A.V. Kulikov, T.Yu. Marochko, D.V. Marshalov, N.M. Milyaeva, A.A. Golovachuk, E.S. Nadezhina, S.V. Novikova, S.V. Ovechkin, A.V. Petrov, I.M. Pozdnyakov, E.G. Prodanchuk, N.Yu. Pylaeva, O.V. Ryazanova, I.V. Savelyeva, A.A. Sleta, V.D. Snezhko, M.G. Tupikin, E.Yu. Upryamova, A.I. Cherny, N.V. Shindyapina, O.B. Shulman

ABSTRACT

Aim. A determination of predictors of early placental abruption (up to 34 weeks of pregnancy).

Design. Multicenter retrospective cohort study.

Materials and methods. The total number of cases of placental abruption — 1594, data from 22 medical centers in 16 constituent entities of the Russian Federation. The main group (n = 618) — patients with placental abruption at a gestation period of less than 34 weeks, comparison group (n = 976) — pregnant women with placental abruption at 34 weeks or more.

Results. Multivariate analysis carried out using the logistic regression method revealed a statistically significant effect of smoking, pregnancy number, the presence of a scar on the uterine abnormalities of its structure on the occurrence of early placental abruption.

Conclusion. Disentangling placental abruption into early and late phenotypes may provide insight into the causes of this obstetric condition and improve maternal and neonatal outcomes.

Keywords: placental abruption, predictor, risk factors, phenotype.

For citation: Rudakova I.S., Shifman E.M., Tikhova G.P., Andriyakhova M.A., Artymuk N.V., Bagiyants V.A., Barakaeva F.R., Barinov S.V., Barkovskaya N.A., Belinina A.A., Belokrinskaya T.E., Bikkuzhin R.V., Bulavintseva A.V., Bukharova E.A., Bukhtin A.A., Verveiko I.G., Gorokhovskii V.S., Gurbanov D.E., Degtyarev E.N., Eliseeva K.G., Ivshin A.A., Iozefson S.A., Kapustin R.V., Katkova N.Yu., Kolmakova K.A., Koch P.V., Kuverin A.A., Kuklina L.V., Kulikov A.V., Marochko T.Yu., Marshalov D.V., Milyaeva N.M., Golovachuk A.A., Nadezhina E.S., Novikova S.V., Ovechkin S.V., Petrov A.V., Pozdnyakov I.M., Prodanchuk E.G., Pylaeva N.Yu., Ryazanova O.V., Savelyeva I.V., Sleta A.A., Snezhko V.D., Tupikin M.G., Upryamova E.Yu., Cherny A.I., Shindyapina N.V., Shulman O.B. Risk factors for early placental abruption: multicenter retrospective cohort study. Doctor. Ru. 2024;23(5):7–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-7-15

✉ Рудакова Ирина Сергеевна / Rudakova, I.S. — заведующая акушерским отделением патологии беременности ГБУЗ РК «Республиканский перинатальный центр имени К.А. Гуткина». 185002, Россия, г. Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 7189-4926. <http://orcid.org/0000-0003-2131-487X>. E-mail: irinarudakova21@gmail.com

Ovechkin S.V., Petrov A.V., Pozdnyakov I.M., Prodanchuk E.G., Pylaeva N.Yu., Ryazanova O.V., Savelyeva I.V., Sleta A.A., Snezhko V.D., Tupikin M.G., Upryamova E.Yu., Cherny A.I., Shindyapina N.V., Shulman O.B. Risk factors for early placental abruption: multicenter retrospective cohort study. Doctor.Ru. 2024;23(5):7–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-7-15

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная отслойка плаценты (ПОП) наряду с преэклампсией (ПЭ) и задержкой роста плода (ЗРП) является одним из клинически проявлений ишемической болезни плаценты (ИБП) [1]. При ПЭ и ЗРП традиционно выделяют ранние и поздние фенотипы в зависимости от различных этиологических факторов и патофизиологических механизмов [2–6]. Работ, посвященных фенотипической классификации ПОП, немного, но в некоторых отечественных публикациях рассматривается проблема ретрохориальных гематом первого и второго триместра — ранних ПОП, при которых беременность пролонгируется [7–9].

Однако только в одном небольшом исследовании выделены две формы ПОП в зависимости от срока гестации [10] и проанализированы особенности течения беременности, а также материнские и неонатальные исходы. Тем не менее нам представляется, что ПОП, которые происходят до 34 недель и при сроке гестации, приближенном к доношенному, имеют различную этиологию. Возможно, разделение ПОП на ранний и поздний фенотипы будет способствовать выработке дифференцированной стратегии прогнозирования и предупреждения жизнеугрожающих осложнений.

Цель исследования: определение предикторов ПОП до 34 недель гестации (ранней ПОП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие 22 медицинских центра из 16 субъектов Российской Федерации, разработан и утвержден научным комитетом Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. В конце 2021 г. начали сбор и регистрацию клинических данных историй родов, произошедших с 2016 по 2021 г., и в 2023 г. было опубликовано первое исследование, посвященное изучению влияния ПЭ на ПОП [11].

Общее число случаев ПОП — 1594. Выборка стратифицирована на две группы в зависимости от срока гестации: в основную группу ($n = 618$, 38,8%) вошли пациентки с ПОП при сроке менее 34 недель, в группу сравнения ($n = 976$, 61,2%) — беременные с ПОП в 34 недели и более.

В исследование включены женщины с одноплодной беременностью при сроке 22 недели и более, без ограничений по возрасту и паритету, у которых на момент родоразрешения была диагностирована ПОП.

Критерии исключения: родовая деятельность, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии прикрепления плаценты (предлежание и низкая плацентация), многоплодная беременность, COVID-19 (вирус идентифицирован непосредственно перед возникновением ПОП).

Таким образом, целевую популяцию, из которой была сформирована выборка, составили пациентки с ранней и поздней ПОП, при этом основная группа включала женщин с ранней ПОП, группа сравнения — с поздней ПОП.

Первичный анализ собранных данных производился с помощью методов описательной статистики: расчета средних значений и медиан для оценки центральных тенденций числовых показателей, а также вычисления стандартных отклонений, интерквартильного и общего размаха для определения их вариабельности.

Анализ переменных категориального и бинарного типов проводился с помощью оценки их абсолютных и относительных частот. Статистическая значимость различия средних значений в двух группах определялась с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистическая значимость различия частот оценивалась при помощи критерия χ^2 .

Однофакторный и многофакторный анализы предполагаемых факторов риска развития ранней ПОП производились методом простой и множественной логистической регрессии соответственно. В результате этого анализа были рассчитаны точечные и интервальные оценки отношений шансов (ОШ) ранней ПОП, что отражало силу влияния или связи с каждым из вероятных факторов риска.

Дальнейшее изучение информативности предикторов ранней ПОП и разработка прогностических формул осуществлялись методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных под контролем индекса Акаике до достижения им нижнего плато. Уровень статистической значимости различия средних и частот, а также статистической значимости регрессионных коэффициентов, ОШ и других мер эффекта был принят равным 0,05.

Накопление и верификация базы данных проводились при помощи пакета программ Microsoft Excel 2010, вычислительные процедуры статистической обработки данных — Statistica v.12, а также с использованием специализированных библиотек языка R. Для применения метода логистической регрессии и визуализации результатов анализа написаны специализированные скрипты в программной среде R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст и антропометрические данные

При сравнении средних значений возраста и антропометрических параметров пациенток не получены статистически значимые различия между группами, за исключением разницы в общей прибавке массы тела, обусловленной разной продолжительностью беременности при ранней и поздней ПОП (табл. 1–3).

Перевод возрастного показателя в категориальный тип и сравнение его в группах исследования в таком формате также не дали аргументов в пользу существенного различия по возрасту между пациентками с ранней и поздней ПОП (табл. 4).

Таблица 1. Возраст пациенток, годы
Table 1. Patient age, years

Группа	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3	StD
Ранняя ПОП* ($n = 618$)	31,0	32,0	16,0	46,0	27,0	35,0	6,0
Поздняя ПОП ($n = 975$)**	31,1	31,0	14,0	54,0	27,0	35,0	5,6

* Здесь и далее в таблицах и рисунках ПОП — преждевременная отслойка плаценты.

** Здесь и далее: по ряду показателей у некоторых пациенток были пропущены данные.

Таблица 2. Антропометрические данные пациенток
Table 2. Anthropometric data of patients

Параметр	Число пациенток	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3	StD
Масса тела (исходная), кг								
Ранняя ПОП	612	67,6	65,5	35,0	142,5	57,7	75,5	14,5
Поздняя ПОП	967	67,1	65,0	31,9	131,8	56,6	75,0	14,5
Рост, см								
Ранняя ПОП	615	164,2	164,0	145,0	189,0	160,0	169,0	6,5
Поздняя ПОП	972	164,3	164,0	148,0	188,0	160,0	168,0	6,2
Индекс массы тела, кг/м ²								
Ранняя ПОП	612	25,1	24,4	16,6	56,4	21,4	27,8	5,0
Поздняя ПОП	967	24,8	23,9	14,5	47,4	21,1	27,6	5,1
Общая прибавка массы, кг								
Ранняя ПОП	576	8,1	8,0	-8,6	36,0	5,0	10,2	4,4
Поздняя ПОП	935	11,0	10,9	-10,0	33,0	8,0	14,0	4,7

Таблица 3. Сравнение средних показателей возраста и антропометрических данных
Table 3. Comparison of mean age and anthropometry

Показатель	Ранняя ПОП, среднее (СО)*	Поздняя ПОП, среднее (СО)	P (T)
Возраст, годы	31,0 (6,0)	31,1 (5,6)	0,805
Рост, см	164,2 (6,5)	164,3 (6,2)	0,697
Масса тела (исходная), кг	67,6 (14,5)	67,1 (14,5)	0,482
Индекс массы тела, кг/м ²	25,1 (5,0)	24,8 (5,1)	0,408
Общая прибавка массы тела, кг	8,1 (4,4)	11,0 (4,7)	< 0,0001

* Здесь и далее в таблицах СО — стандартное отклонение.

Таблица 4. Распределение возрастных групп беременных с ранней и поздней преждевременной отслойкой плаценты, n (%)

Table 4. Distribution of age groups of pregnant women with early and late premature placental abruption, n (%)

Возраст (класс), годы	Ранняя ПОП (n = 618)	Поздняя ПОП (n = 975)	Всего (n = 1593)	P (χ ²)
Менее 20	20 (3,2)	16 (1,6)	36 (2,3)	0,151
20–34	417 (67,5)	689 (70,7)	1106 (69,4)	
35–39	139 (22,5)	203 (20,8)	342 (21,5)	
Более 40	42 (6,8)	67 (6,9)	109 (6,8)	

Однако преобразование показателя индекса массы тела (ИМТ) в категориальную переменную позволило выявить различие между пациентками с ранней и поздней ПОП по этому признаку. Среди беременных с поздней ПОП около 60% женщин имели нормальный ИМТ или дефицит массы тела, тогда как у пациенток с ранней ПОП избыточная масса

встречалась несколько чаще (табл. 5). Различие распределений ИМТ по классам в группах ранней и поздней ПОП статистически значимо.

Результаты одно- и многофакторного анализов связи общих показателей с риском ранней ПОП согласовывались с данными, полученными методами описательной статистики (табл. 6, 7).

Таблица 5. Распределение значений индекса массы тела (ИМТ) у пациенток с ранней и поздней преждевременной отслойкой плаценты, n (%)

Table 5. Distribution of body mass index in patients with early and late premature placental abruption, n (%)

ИМТ (класс), кг/м ²	Ранняя ПОП (n = 612)	Поздняя ПОП (n = 967)	Всего (n = 1579)	P (χ ²)
Менее 18,5	34 (5,6)	55 (5,7)	89 (5,6)	0,039
18,5–24,4	300 (49,0)	522 (54,0)	822 (52,1)	
25,0–29,9	177 (28,9)	236 (24,4)	413 (26,2)	
30,0–34,9	82 (13,4)	105 (10,9)	187 (11,8)	
Более 35	19 (3,1)	49 (5,0)	68 (4,3)	

Таблица 6. Связь возраста и антропометрических данных с риском ранней преждевременной отслойки плаценты
Table 6. Correlation between the age and anthropometric data with the risk of early premature placental abruption

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95% ДИ]*	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Возраст	0,998 [0,981; 1,016]	0,805	0,987 [0,968; 1,007]	0,187
Рост	0,997 [0,981; 1,013]	0,697	0,940 [0,861; 1,027]	0,170
Масса тела (исходная)	1,003 [0,995; 1,110]	0,481	1,062 [0,963; 1,171]	0,267
Индекс массы тела	1,008 [0,988; 1,028]	0,415	0,80 [0,59; 1,07]	0,116
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	1,23 [1,01; 1,50]	0,044	1,16 [0,94; 1,44]	0,169

* Здесь и далее в таблицах и рисунках: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 7. Наиболее значимые показатели возраста и антропометрические данные
Table 7. Most significant age and anthropometric data

Параметр	Коэффициент (СО)	ОШ [95% ДИ]	Р
Сдвиг	2,86 (0,47)	17,46 [6,95; 43,87]	< 0,0001
Возраст	−0,014 (0,01)	0,986 [0,967; 1,006]	0,144
Индекс массы тела	−0,059 (0,013)	0,94 [0,92; 0,97]	< 0,0001
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	0,17 (0,10)	1,185 [0,97; 1,44]	0,113

Соматический анамнез

Результаты однофакторного анализа показали, что курение, заболевания печени и избыточная масса статистически значимо связаны с увеличением шансов развития ранней ПОП по сравнению с шансами поздней формы ПОП. Хроническая анемия, напротив, ассоциирована со снижением шансов ранней ПОП на 17%, однако эффект не достиг статистической значимости ($p = 0,078$) (рис. 1).

Многофакторный анализ, проведенный методом логистической регрессии, подтвердил статистическую значимость связи курения ($p = 0,007$) и заболеваний печени (на грани, $p = 0,058$) с риском развития ранней ПОП. Влияние сахарного диабета любого типа увеличивает вероятность возникновения ранней ПОП более чем в 2 раза, но полученная величина ОШ не достигла статистической значимости (табл. 8, 9).

Рис. 1. Соматический анамнез пациенток с преждевременной отслойкой плаценты
Fig. 1. Somatic history in patients with premature placental abruption



Таблица 8. Взаимосвязь соматического анамнеза с ранней преждевременной отслойкой плаценты
Table 8. Correlation between somatic history and premature placental abruption

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Курение	1,66 [1,23; 2,26]	0,001	1,54 [1,12; 2,10]	0,007
Хроническая артериальная гипертензия	1,31 [0,94; 1,82]	0,111	1,22 [0,88; 1,70]	0,256
Хроническая болезнь почек	0,93 [0,64; 1,36]	0,720	0,88 [0,59; 1,30]	0,521
Хроническая анемия	0,83 [0,67; 1,02]	0,078	0,84 [0,68; 1,05]	0,112
Антифосфолипидный синдром	0,90 [0,26; 3,09]	0,869	0,77 [0,22; 2,76]	0,689
Наследственные тромбофилии	0,72 [0,35; 1,48]	0,369	0,71 [0,34; 1,47]	0,358
Сахарный диабет 1 или 2 типа	2,39 [0,85; 6,76]	0,100	2,27 [0,79; 6,54]	0,126
Заболевания печени	1,83 [1,12; 3,00]	0,017	1,63 [0,98; 2,72]	0,058
Избыточная масса (индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²)	1,23 [1,00; 1,51]	0,044	1,16 [0,94; 1,44]	0,169
Количество соматических заболеваний	1,09 [0,97; 1,23]	0,167	—	—

Таблица 9. Наиболее значимые показатели соматического анамнеза
Table 9. Most significant somatic history parameters

Параметр	Коэффициент (СО)	ОШ [95% ДИ]	Р
Сдвиг	−0,55 (0,08)	0,58 [0,49; 0,67]	< 0,0001
Курение	0,44 (0,16)	1,55 [1,14; 2,13]	0,006
Хроническая анемия	−0,18 (0,11)	0,84 [0,67; 1,04]	0,105
Сахарный диабет 1 или 2 типа	0,80 (0,53)	2,23 [0,79; 6,29]	0,134
Заболевания печени	0,49 (0,26)	1,63 [0,98; 2,72]	0,057
Избыточная масса (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²)	0,17 (0,10)	1,19 [0,97; 1,44]	0,113

Количество сочетанных соматических патологий не оказывало влияние на риск развития ранней ПОП по сравнению с таковым поздней формы (рис. 2).

Акушерско-гинекологический анамнез

Исследование акушерско-гинекологического анамнеза беременных с ПОП показало, что в данной популяции вспомогательные репродуктивные технологии использова-

Рис. 2. Сравнение количества соматических патологий при ранней и поздней преждевременной отслойке плаценты, %
Fig. 2. Comparison of the number of somatic pathologies in early and late premature placental abruption, %

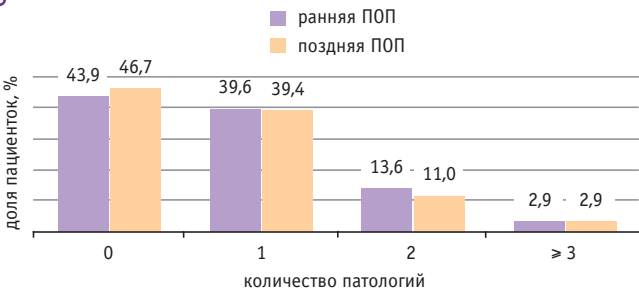


Рис. 3. Акушерско-гинекологический анамнез пациенток с преждевременной отслойкой плаценты
Fig. 3. Obstetric and gynaecological history in patients with premature placental abruption

Факторы	Группа ранней ПОП		Группа сравнения	
	случаи	всего	случаи	всего
Вспомогательные репродуктивные технологии	32	99	586	1495
Привычный выкидыш	24	58	594	1535
Рубец на матке	144	301	472	1289
Аномалии матки	27	49	589	1541
ПОП в анамнезе	31	65	585	1525
Задержка роста плода в анамнезе	33	60	583	1525
Презекламсия в анамнезе	27	47	588	1530
Паритет беременности ≥ 3	346	785	268	802
Паритет родов ≥ 2	408	972	207	622

лись достаточно редко — беременность наступила спонтанно почти у 95% женщин. Наибольшая частота ранней ПОП наблюдалась среди пациенток с ПЭ и ЗРП в анамнезе, у беременных с оперированной маткой и аномалиями ее развития (рис. 3).

Частота ранней ПОП статистически значимо различалась в зависимости от паритета беременности и родов (табл. 10). Вероятность ранней ПОП была выше при паритете беременности 3 и более и при числе предшествующих родов 2 и более.

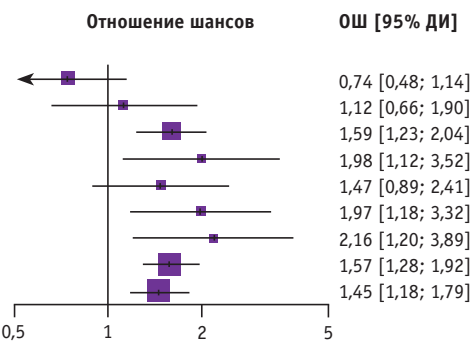
Результаты однофакторного анализа указывают на тесную статистически значимую связь ранней ПОП со следующими особенностями: рубцом на матке, аномалиями матки, наличием ЗРП и ПЭ в анамнезе, а также с количеством сочетанных акушерско-гинекологических патологий в анамнезе (увеличение на 1 связано с ростом риска ранней ПОП на 42%). Вероятность возникновения ранней ПОП также возрастает с увеличением числа беременностей и родов в анамнезе. По нашим данным, паритет беременности ≥ 3 повышает риск развития ранней ПОП на 59%, а паритет родов ≥ 2 — на 45% (табл. 11).

По результатам многофакторного анализа, связанными с риском развития ранней ПОП остались рубец на матке, аномалии матки и 3 и более беременностей в анамнезе (см. табл. 11).

Полученные данные свидетельствуют о том, что число акушерско-гинекологических заболеваний в анамнезе

Таблица 10. Паритет беременности и родов у пациенток с ранней и поздней преждевременной отслойкой плаценты, n (%)
Table 10. Parity in patients with early and late premature placental abruption, n (%)

Паритет	Ранняя ПОП	Поздняя ПОП	ОШ [95% ДИ]
Паритет беременности			
3 и более	346 (56,4)	439 (45,1)	1,57 [1,28; 1,92], p < 0,0001
0–2	267 (43,6)	535 (54,9)	
Всего	613 (100,0)	974 (100,0)	
Паритет родов			
2 и более	207 (33,7)	415 (42,4)	1,45 [1,18; 1,79], p = 0,0005
0 и 1	408 (66,3)	564 (57,6)	
Всего	615 (100,0)	979 (100,0)	



значимо ($p < 0,0001$) связано с риском ранней ПОП (рис. 4, табл. 11, 12). С ростом количества сочетанных акушерско-гинекологических патологий в анамнезе повышается риск возникновения ранней ПОП. При наличии двух сочетанных пато-

логий частота ранней ПОП начинает превышать частоту поздней ПОП, а при четырех патологиях составляет уже 66,7%.

Выделение множества наиболее информативных показателей возраста и антропометрических данных проводилось

Таблица 11. Связь акушерско-гинекологической патологии с преждевременной отслойкой плаценты
Table 11. Correlation between obstetric and gynaecological pathology in patients with premature placental abruption

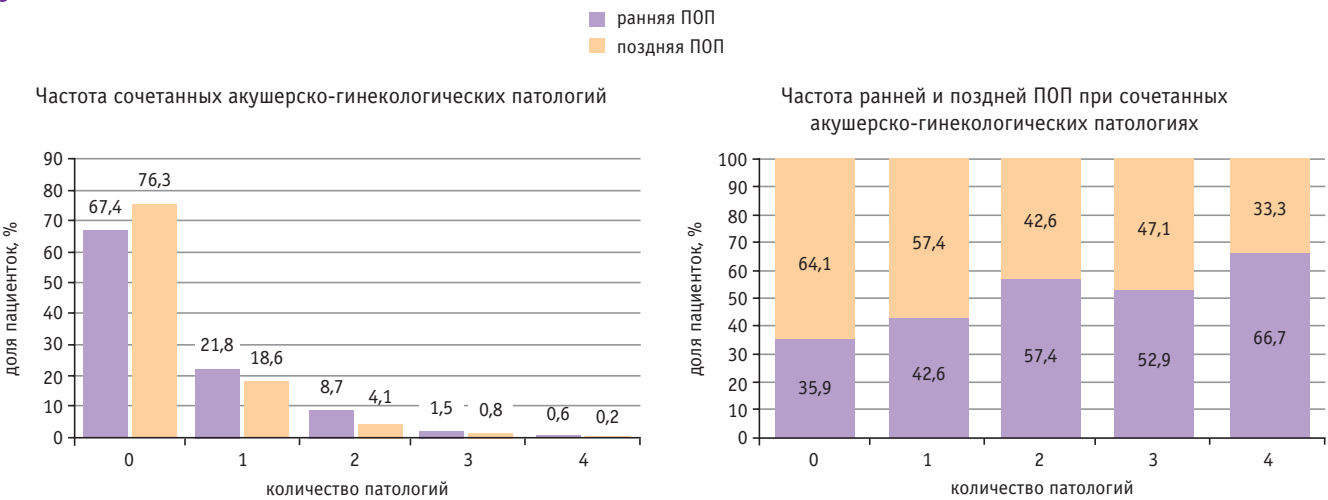
Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	P
Вспомогательные репродуктивные технологии	0,74 [0,48; 1,14]	0,113	0,79 [0,53; 1,16]	0,242
Привычный выкидыш	1,12 [0,66; 1,90]	0,681	0,72 [0,40; 1,29]	0,276
Рубец на матке	1,59 [1,23; 2,04]	0,0003	1,35 [1,03; 1,78]	0,033
Аномалии матки	1,98 [1,12; 3,52]	0,019	2,01 [1,12; 3,63]	0,019
ПОП в анамнезе	1,47 [0,89; 2,41]	0,132	1,03 [0,61; 1,75]	0,905
Задержка роста плода в анамнезе	1,97 [1,18; 3,32]	0,010	1,54 [0,91; 2,61]	0,113
Презклампсия в анамнезе	2,16 [1,20; 3,89]	0,009	1,55 [0,85; 2,85]	0,163
Паритет беременности	1,13 [1,06; 1,20]	< 0,0001	1,11 [1,03; 1,20]	0,007
Паритет родов	1,19 [1,10; 1,28]	< 0,0001	1,00 [0,88; 1,14]	0,980
Паритет беременности ≥ 3	1,57 [1,28; 1,92]	< 0,0001	1,49 [1,15; 1,94]	0,003
Паритет родов ≥ 2	1,45 [1,18; 1,79]	0,0005	1,01 [0,77; 1,34]	0,939
Число сочетанных акушерско-гинекологических заболеваний	1,42 [1,21; 1,66]	< 0,0001	–	–

Таблица 12. Наиболее значимые данные акушерско-гинекологического анамнеза при ранней и поздней преждевременной отслойке плаценты
Table 12. Most significant obstetric and gynaecological data in early and late premature placental abruption

Параметр	Коэффициент (CO)	ОШ [95% ДИ]	P
Сдвиг	−0,78 (0,08)	0,46 [0,39; 0,54]	< 0,0001
Паритет беременности ≥ 3	0,42 (0,11)	1,52 [1,23; 1,89]	< 0,0001
Рубец на матке	0,34 (0,13)	1,40 [1,09; 1,81]	0,011
Аномалии матки	0,64 (0,30)	1,90 [1,05; 3,41]	0,031
Задержка роста плода в анамнезе	0,51 (0,27)	1,67 [0,98; 2,83]	0,062

Рис. 4. Сравнение количества акушерско-гинекологических патологий в анамнезе у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Fig. 4. Comparison of the number of past obstetric and gynaecological pathologies in patients with premature placental abruption



с помощью логистической регрессии с пошаговым исключением наименее значимых переменных. В результате остались три показателя, наиболее тесно связанные с ранней ПОП: возраст (увеличение возраста на 1 год снижает риск ранней ПОП на 1,4%), общая прибавка массы тела в % (возрастание ее на 1% снижает риск ранней ПОП на 9%), ИМТ (увеличение на 1 кг/м² снижает риск ранней ПОП на 6%).

Влияние возраста на риск ранней ПОП статистически незначимо, общая прибавка массы и ИМТ статистически значимо связаны с риском ранней ПОП. Прогностическая формула ранней ПОП по общим показателям пациентки следующая:

$$\text{ОШ (ранней ПОП)} = \exp(2,86 - 0,014 \cdot [\text{возраст}] - 0,096 \cdot [\text{общая прибавка массы (\%)}] - 0,059 \cdot [\text{ИМТ}]).$$

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что увеличение возраста на 5 лет снижает шансы ранней ПОП почти на 7%, а на 10 лет — на 13%. Таким образом, можно предположить, что с ростом возрастного показателя шансы ранней ПОП уменьшаются в пользу таковых поздней ПОП.

Увеличение общей прибавки массы на 5% снижает шансы ранней ПОП почти на 40%, а на 10% — более чем на 60%. Вероятно, в показателе общей прибавки массы неявно заложено влияние срока гестации — чем больше срок гестации, тем больше общая прибавка массы и тем менее вероятна ранняя ПОП. Если переводить изменение ИМТ в реальный диапазон, то при увеличении на 0,5 кг/м² шансы ранней ПОП снижаются на 3%. Однако этот клинически не очень выраженный эффект достиг статистической значимости благодаря большому объему исследуемой выборки.

Разработка прогностической модели ранней ПОП на основе объединенных данных о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе позволила выявить наиболее существенные для риска ранней ПОП особенности и заболевания беременных. Статистически значимо увеличивают шансы ранней ПОП по сравнению с шансами поздней формы курение, рубец на матке и аномалии ее строения, количество беременностей в анамнезе (табл. 13).

Хроническая анемия обуславливает снижение шансов ранней ПОП на 20% по сравнению с таковыми поздней ПОП, эффект статистически незначим в данной выборке, но полученное значение *p* близко к порогу значимости, что требует внимания. Статистически незначимы и коэффициенты при заболеваниях печени и ЗРП в анамнезе, однако без этих показателей прогностическая эффективность формулы падает до неудовлетворительного уровня, поэтому они должны быть включены в прогностический расчет.

Анализ коэффициентов полученной формулы позволяет утверждать, что наиболее серьезный вклад в увеличение риска ранней ПОП вносит наличие аномалий матки — почти в 2 раза. На 50% увеличивают шансы ранней ПОП заболевания печени и ЗРП в анамнезе. Почти такое же значение имеют курение и рубец на матке. Вклад почти всех перечисленных патологий статистически значим.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Таблица 13. Показатели прогнозирования ранней преждевременной отслойки плаценты, по данным соматического и акушерско-гинекологического анамнеза

Table 13. Predictors of early premature placental abruption, according to somatic and Ob/Gyn history

Параметр	Коэффициент (CO)	ОШ [95% ДИ]	P
Сдвиг	−0,83 (0,10)	0,44 [0,36; 0,53]	< 0,0001
Курение	0,36 (0,16)	1,43 [1,05; 1,96]	0,025
Хроническая анемия	−0,21 (0,11)	0,81 [0,65; 1,01]	0,062
Заболевания печени	0,43 (0,27)	1,54 [0,91; 2,61]	0,104
Паритет беременности	0,09 (0,03)	1,09 [1,03; 1,16]	0,0005
Рубец на матке	0,37 (0,13)	1,45 [1,12; 1,87]	0,005
Аномалии матки	0,68 (0,30)	1,97 [1,10; 3,55]	0,022
Задержка роста плода в анамнезе	0,43 (0,27)	1,54 [0,91; 2,61]	0,118

Шансы ранней ПОП повышаются на 9% при возрастании паритета беременности на единицу. Если паритет беременности увеличить сразу на 3, то шансы ранней ПОП повышаются на 30%. Таким образом, четвертая беременность по сравнению с первой увеличивает шансы ранней ПОП на 30%.

Ограничение исследования

Ограничение нашего исследования в том, что оно является ретроспективным. Кроме того, особенность дизайна нашей работы — отсутствие группы контроля из здоровых беременных, поэтому при снижении риска ранней формы ПОП увеличивалась вероятность ПОП после 34 недель беременности. Сильная сторона нашего исследования в размере выборки и гетерогенности популяции — данные собраны из разных субъектов РФ. Сведения об особенностях здоровья и течении беременности исследуемых женщин собраны вручную, что помогло снизить вероятность пропуска важной информации о факторах риска различных фенотипов ПОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование различий фенотипов ранней и поздней ПОП не продемонстрировало таких же ярких отличий факторов риска, как в случае с другой формой ИБП — ПЭ. Тем не менее разделение ПОП на фенотипы может помочь понять причины возникновения наиболее тяжелых форм этого акушерского осложнения и улучшить материнские и неонатальные исходы.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ РК «РПЦ им Гуткина К.А.». Каждая пациентка подписала информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных.
The study was approved by the ethical review board of the K.A. Gutkin Republican Perinatal Center, Petrozavodsk, Russia. The patients signed an informed consent for the publication of depersonalized data.

Об авторах / About the authors

Рудакова И.С. / Rudakova, I.S. (ГБУЗ РК «Республиканский перинатальный центр им. Гуткина К.А.», Петрозаводск / K.A. Gutkin Republican Perinatal Center, Petrozavodsk); **Шифман Е.М. / Shifman, E.M.** (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского / Moscow Regional Research and Clinical Institute; ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Тихова Г.П. / Tikhova, G.P.; Биккужин Р.В. / Bikkuzhin, R.V.; Ившин А.А. / Ivshin, A.A.** (ФГБОУ ВО ПетрГУ / Petrozavodsk State University); **Андрияхова М.А. / Andriyakhova, M.A.; Белинина А.А. / Belinina, A.A.** (КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» / Altai State Clinical Perinatal Centre); **Артымук Н.В. / Artymuk, N.V.; Марочко Т.Ю. / Marochko, T.Yu.** (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России / Kemerovo State Medical University); **Багианц В.А. / Bagiyants, V.A.** (ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница» / Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital); **Баракаева Ф.Р. / Barakaeva, F.R.; Капустин Р.В. / Kapustin, R.V.; Рязанова О.В. / Ryazanova, O.V.; Упрямова Е.Ю. / Uprymova, E.Yu.** (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» / D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology); **Баринов С.В. / Barinov, S.V.; Бухарова Е.А. / Bukharova, E.A.; Куклина Л.В. / Kuklina, L.V.; Проданчук Е.Г. / Prodanchuk, E.G.; Савельева И.В. / Savelyeva, I.V.** (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России / Omsk State Medical University); **Барковская Н.А. / Barkovskaya, N.A.** (ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» / Dzerzhinsk Perinatal Center); **Белокриницкая Т.Е. / Belokrinitskaya, T.E.; Иоцефсон С.А. / Iozefson, S.A.; Колмакова К.А. / Kolmakova, K.A.** (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита / Chita State Medical Academy); **Булавинцева А.В. / Bulavintseva, A.V.** (ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница» / Simferopol Clinical Hospital); **Бухтин А.А. / Bukhtin, A.A.; Слета А.А. / Sleta A.A.** (ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 1» / Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 1); **Вервейко И.Г. / Verveiko, I.G.** (КГБУЗ «Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края / Professor G.S. Postol Perinatal Center, Khabarovsk); **Гороховский В.С. / Gorokhovskii, V.S.** (ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, г. Хабаровск / Far Eastern State Medical University, Khabarovsk); **Гурбанов Д.Е. / Gurbanov, D.E.; Маршалов Д.В. / Marshalov, D.V.** (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России / Saratov Medical University named after. V.I. Razumovsky); **Дегтярёв Е.Н. / Degtyarev, E.N.** (ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России / National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov); **Елисеева К.Г. / Eliseeva, K.G.; Шиндяпина Н.В. / Shindyapina, N.V.** (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России / Saratov Medical University named after. V.I. Razumovsky); **Гуз «Клинический перинатальный центр Саратовской области» / Clinical Perinatal Center of the Saratov Region); Каткова Н.Ю. / Katkova, N.Yu.** (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород / Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod); **Кох П.В. / Koch, P.V.; Тупикин М.Г. / Tupikin, M.G.** (КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» / Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health); **Куверин А.А. / Kuverin, A.A.** (Перинатальный центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» / Perinatal Center of the Saratov City Clinical Hospital No. 8); **Куликов А.В. / Kulikov, A.V.; Милыева Н.М. / Milyaeva, N.M.** (ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России / Ural State Medical University); **Головачук А.А. / Golovachuk, A.A.; Пылаева Н.Ю. / Pylaeva, N.Yu.** (Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» / Medical Institute named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University); **Надежина Е.С. / Nadezhina, E.S.** (Перинатальный центр БУЗ ОО «ОКБ», г. Омск / Perinatal Center of the Omsk Regional Clinical Hospital); **Новикова С.В. / Novikova, S.V.** (ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского» / Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology); **Овечкин С.В. / Ovechkin, S.V.; Поздняков И.М. / Pozdnyakov, I.M.** (ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» / Novosibirsk City Clinical Perinatal Center); **Петров А.В. / Petrov, A.V.; Шульман О.Б. / Shulman, O.B.** (ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница» / Maikop City Clinical Hospital; ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический перинатальный центр» / Adyghe Republican Clinical Perinatal Center); **Снежко В.Д. / Snezhko, V.D.** (ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России / National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky); **Черный А.И. / Cherny, A.I.** (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России / Saratov Medical University named after. V.I. Razumovsky; Перинатальный центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» / Perinatal Center of the Saratov City Clinical Hospital No. 8)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee B., Janzen C., Aliabadi A.R., Lei M.Y.Y. et al. Early pregnancy imaging predicts ischemic placental disease. *Placenta*. 2023;140: 90–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.07.297
- Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:4–11. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyeva E.M. Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;10:4–11. (in Russian)
- Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пылаев А.В., Шатов Д.В. и др. Прогнозирование осложнений преэклампсии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;22(2):108–17. Pylaeva N.Yu., Shifman E.M., Pylaev A.V., Shatov D.V. et al. Prediction of preeclampsia complications. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2019;22(2):108–17. (in Russian)
- Aviram A., Sherman C., Kingdom J., Zaltz A. et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2019;98(3):365–73. DOI: 10.1111/aogs.13499
- Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А., Дубинин А.О. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода. *Уральский медицинский журнал*. 2020;12(195):91–7. Ignatko I.V., Denisova Yu.V., Filippova Yu.A., Dubinin A.O. Differential diagnosis of early and late forms of fetal development delay syndrome. *Ural Medical Journal*. 2020;12(195):91–7. (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2020.12.22
- Якубова Д.И., Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Байбулатова Ш.Ш. и др. Возможности прогнозирования и особенности течения различных фенотипических форм синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*.

- 2022;21(6):35–42. Yakubova D.I., Ignatko I.V., Megrabyan A.D., Baibulatova Sh.Sh. et al. Predictability and characteristics of pregnancy course in different phenotypes of fetal growth restriction. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(6):35–42. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-35-42
7. Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко, И.В., Родионова А.М. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме. *Врач*. 2019;30(9):18–23. Kuznetsov A.S., Martirosova A.L., Ignatko I.V., Rodionova A.M. The course and outcome of pregnancy in recurrent retrochorial hematoma. *Vrach*. 2019;30(9):18–23. (in Russian). DOI: 10.29296/25877305-2019-09-03
8. Ионова К.В., Мальгина Г.Б., Третьякова Т.Б. Современные представления о внутриматочных гематомах в I триместре беременности: этиопатогенез и перинатальные исходы. Лечение и профилактика. 2019;9(3):33–8. Ionova K.V., Malgina G.B., Tretyakova T.B. Modern ideas about intrauterine hematomas in the first trimester of pregnancy: etiopathogenesis and perinatal outcomes (literature review). *Treatment and Prevention*. 2019;9(3):33–8. (in Russian)
9. Розикова Д.К. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности у пациентов с угрожающим выкидышем. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(6):192–5. Rozikova D.K. Study of retrochorial hematoma at the end of pregnancy in patients with dangerous miscarriage. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(6):192–5. (in Russian). DOI: 10.17605/cajmn.v4i6.2010
10. Gonen N., Levy M., Kovo M., Schreiber L. et al. Placental histopathology and pregnancy outcomes in “early” vs. “late” placental abruption. *Reprod. Sci*. 2021;28(2):351–60. DOI: 10.1007/s43032-020-00287-3
11. Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А. и др. Преждевременная отслойка плаценты у беременных с преэклампсией. Многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(4):5–16. Rudakova I.S., Shifman E.M., Tikhova G.P., Andriyakhova M.A. et al. Placental abruption in pregnant women with pre-eclampsia. A multicenter cohort observational retrospective study. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(4):5–16. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-4-5-16 

Поступила / Received: 02.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 27.08.2024

Эффективность методов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии

А.А. Ефимова¹ ✉, И.В. Горелова¹, А.А. Цыпурдеева^{1, 2}, М.В. Рулёв¹, И.Е. Зазерская^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность хирургического лечения и методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при бесплодии, связанном с эндометриозом I–II стадии, по классификации revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM).

Дизайн. Рандомизированное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 62 женщины от 25 лет до 41 года с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, по rASRM, установленным на основании клинических симптомов и данных магнитно-резонансной томографии. Пациентки рандомизированы на две группы: группа 1 (лапароскопия) — хирургическое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, с последующим планированием самостоятельной беременности в течение 12 месяцев ($n = 35$); группа 2 (ВРТ) — лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, с использованием методов ВРТ ($n = 27$). Репродуктивные исходы в группе 1 оценивались по истечении 1 года с момента оперативного лечения, в группе 2 — по результатам трех попыток переноса эмбрионов в рамках применения методов ВРТ.

Результаты. Частота наступления беременности (группа 1 — 34,3%; группа 2 — 33,3%; $p = 0,937$), прерывания беременности (группа 1 — 25%; группа 2 — 44,4%; $p = 0,397$), родов (группа 1 — 20%; группа 2 — 14,8%; $p = 0,643$) статистически значимо не различалась в группах лечения. Ни один из изученных клинико-анамнестических параметров не влияли на вероятность наступления беременности.

Заключение. Хирургическое лечение и использование методов ВРТ при лечении бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии имеют равную эффективность. Выбор метода может зависеть от предпочтения пациентки, данных анамнеза, особенностей и стадии заболевания, наличия сопутствующей патологии, а также других факторов бесплодия.

Ключевые слова: эндометриоз, магнитно-резонансная томография, хирургическое лечение эндометриоза, лапароскопия, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, гормональное лечение.

Для цитирования: Ефимова А.А., Горелова И.В., Цыпурдеева А.А., Рулёв М.В., Зазерская И.Е. Эффективность методов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии. Доктор.Ру. 2024;23(5):16–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-16-22

The Effectiveness of Infertility Treatment Methods in Patients with Stage I–II Endometriosis

A.A. Efimova¹ ✉, I.V. Gorelova¹, A.A. Tsypurdeeva^{1, 2}, M.V. Rulev¹, I.E. Zazerskaya^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197341

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3 Mendelevskaya line, Saint Petersburg, Russian Federation 199034

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effectiveness of surgical treatment and assisted reproductive technologies (ART) for infertility associated with stage I–II endometriosis, according to the revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification.

Design. Randomized study.

Materials and methods. This study included 62 women aged 25 to 41 years with infertility and stage I–II endometriosis, determined by clinical symptoms and magnetic resonance imaging data. Patients were randomized into 2 groups: group 1 (laparoscopy) — surgical treatment of endometriosis, followed by planning a spontaneous conception within 12 months ($n = 35$); group 2 (ART) — treatment of infertility associated with endometriosis using ART methods ($n = 27$). Reproductive outcomes in group 1 were assessed after 1 year from the date of surgical treatment; in group 2 — based on the results of 3 attempts of embryo transfer as part of the use of ART methods.

Results. Rate of pregnancy (group 1 — 34.3%; group 2 — 33.3%; $p = 0.937$), pregnancy termination (group 1 — 25%; group 2 — 44.4%; $p = 0.397$), childbirth (group 1 — 20%; group 2 — 14.8%; $p = 0.643$) did not differ significantly between treatment groups.

Conclusion. Surgical treatment and the use of ART methods in the treatment of infertility in patients with stage I–II endometriosis are equally effective. The choice of method may depend on the patient's preference, medical history, characteristics and disease stage, the presence of concomitant pathology, as well as the other factors of infertility.

Keywords: endometriosis, magnetic resonance imaging, surgical treatment of endometriosis, laparoscopy, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilisation, hormonal treatment.

For citation: Efimova A.A., Gorelova I.V., Tsypurdeeva A.A., Rulev M.V., Zazerskaya I.E. The effectiveness of infertility treatment methods in patients with stage I–II endometriosis. Doctor.Ru. 2024;23(5):16–22. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-16-22

✉ Ефимова Алёна Александровна / Efimova, A.A. — E-mail: alyona-sokolova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Он характеризуется наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. Одной из форм этой патологии является наружный генитальный эндометриоз, при котором очаги локализованы на органах репродуктивной системы¹.

Основные симптомы эндометриоза — хроническая тазовая боль и нарушение фертильности. Причины бесплодия у женщин с эндометриозом могут варьировать от анатомических нарушений вследствие спаечного процесса до влияния провоспалительных факторов, однако точные патофизиологические механизмы до сих пор остаются предметом дискуссии. Отсутствие специфических симптомов и сложность диагностики приводят к задержкам при постановке диагноза: по данным исследования V. Ghai и соавт., среднее время от появления первых признаков до начала лечения составляет 8 лет [1].

Долгое время лапароскопия считалась «золотым стандартом» диагностики и лечения эндометриоза. Однако развитие современных методов визуализации (ультразвукового исследования, УЗИ, и магнитно-резонансной томографии, МРТ) позволяет в большинстве случаев поставить диагноз без оперативного вмешательства [2].

Необходимость хирургического лечения эндометриоза при планировании беременности также стала предметом для обсуждения [2]. Его целью является наступление самостоятельной беременности после удаления эндометриозных гетеротопий и восстановления нормальной анатомии малого таза. Однако вероятность наступления беременности зависит не только от полноты хирургического удаления очагов, но и от сопутствующих факторов (в том числе от возраста и анамнеза пациентки, проходимости маточных труб, фертильности партнера).

Если в качестве основного метода лечения бесплодия у пациентки выбирают вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), то хирургическое удаление очагов до начала реализации протокола не повышает эффективность лечения [2].

Критерии выбора тактики лечения (операции или методов ВРТ) при отсутствии показаний для хирургического вмешательства в настоящее время не определены. Таким образом, выбор наиболее подходящего варианта лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, представляет собой сложную задачу, поскольку различные параметры, такие как возраст женщины, овариальный резерв, продолжительность бесплодия, паритет, наличие тазовых болей, гинекологический анамнез, не были должным образом оценены в рандомизированных клинических исследованиях [3, 4].

Целью данного исследования является анализ эффективности хирургического лечения и методов ВРТ при бесплодии, связанном с эндометриозом I–II стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное рандомизированное исследование выполнялось в 2020–2023 гг. в рамках государственного задания по теме «Персонализированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья и снижению риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью» (№ 121031100304-2) на базе перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, и все его участницы подписали информированное согласие.

В исследование первоначально включены 104 женщины с бесплодием и диагнозом эндометриоза, установленным на основании данных УЗИ, МРТ и клинических симптомов (при наличии дисменореи, диспареунии, дисхезии, дизурии, хронической тазовой боли), согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) от 2022 года [2].

Критерии включения в исследование:

- 1) репродуктивный возраст пациентки (от 18 до 45 лет);
- 2) женское бесплодие, связанное с другими факторами (N97.8 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- 3) впервые установленный диагноз эндометриоза I–II стадии.

Критерии невключения в исследование:

- 1) диагноз эндометриоза III–IV стадии;
- 2) наличие противопоказаний для лечения бесплодия методами ВРТ, согласно Приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 г. N 803Н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»;
- 3) другие факторы бесплодия, которые могли повлиять на тактику лечения: нарушение проходимости маточных труб, патозооспермия;
- 4) лечение бесплодия с применением методов ВРТ в анамнезе.

После подписания информированного согласия методом случайного распределения участницы разделены на две группы:

- группа 1 (лапароскопия, ЛС) — хирургическое лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, с последующим планированием самостоятельной беременности в течение 12 месяцев (n = 52);
- группа 2 (ВРТ) — лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, с использованием методов ВРТ (n = 52).

Диагностика и оценка стадии эндометриоза проводились по результатам МРТ органов малого таза. Очаги эндометриоза у женщин из группы хирургического лечения удаляли лапароскопическим доступом с последующим гистологическим подтверждением. Стадии заболевания определяли по классификации Американской ассоциации репродуктивной медицины 1996 года пересмотра (revised American Society for Reproductive Medicine, rASRM) [5]. Окончательно стадия эндометриоза в группе 1 устанавливалась после хирургического вмешательства. Состояние и проходимость маточных труб при ЛС оценивали визуально и с помощью хромогидротубации с использованием специального раствора (метиленового синего).

МРТ органов малого таза выполнено на установке с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла. Очаги эндометриоза имели вид имплантатов, тканевых масс или геморрагических включений в окружении фиброзной ткани, которые проявлялись в виде гипоинтенсивных участков и/или гиперинтенсивных фокусов на T1- или T2-взвешенных МРТ-изображениях в различных локализациях малого таза. Тяжесть эндометриоза в группе ВРТ определяли в баллах, согласно классификации rASRM, поскольку при МРТ можно точно установить размеры и глубину эндометриозных очагов.

Спаечный процесс в баллах не оценивался ввиду отсутствия возможности явной его визуализации при МРТ.

¹ Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 г. 32 с.

Одномоментно производилась магнитно-резонансная гистеросальпингография (МР-ГСГ) с применением гадолиний-содержащего контрастного вещества для проверки проходимости маточных труб.

У всех участниц исследования оценивался индекс фертильности при эндометриозе (endometriosis fertility index, EFI) [6]. Подсчет баллов в группе 1 выполнялся стандартно, согласно описанному критерию. В группе 2 минимальную сохраненную функцию органа оценивали на основании результатов комплексной МРТ с МР-ГСГ. Практика адаптированного измерения EFI с помощью неинвазивных методов (бимануального исследования, УЗИ, соногистеросальпингографии) ранее была предложена и использовалась в исследовании С. Tomassetti и соавт. [7].

Исключались из исследования пациентки с выявленными III и IV стадиями эндометриоза, а также по желанию и при изменении репродуктивных планов. В итоге в группу 1 (ЛС) вошли 35 женщин, во группу 2 (ВРТ) — 27. Их возраст составил от 25 лет до 41 года. Средний возраст пациенток — 32 ± 3 года (95% ДИ: 32–33 года).

Репродуктивные исходы в группе 1 оценивались по истечении года с момента оперативного лечения, в группе 2 — по результатам трех попыток переноса эмбрионов в рамках применения методов ВРТ: экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов/переноса размороженного эмбриона в полость матки.

Беременность диагностировали на основании уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в плазме крови при задержке менструации (группа 1) или через 10–14 дней после переноса эмбрионов (группа 2). Критерием клинической беременности являлась визуализация плодного яйца в полости матки при УЗИ органов малого таза вагинальным датчиком.

При анализе данных количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых 50 и более). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ), при отсутствии нормального распределения — в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные показатели приводились с указанием абсолютных значений и процентов.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось при помощи t-критерия Стьюдента, а по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, — U-критерия Манна — Уитни. При сравнении количественных показате-

лей с распределением, отличным от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Вилкоксона.

Бинарные показатели, характеризующие две связанные совокупности, сравнивали с применением теста МакНемара. Сравнение процентов при анализе четырехпольных таблиц сопряженности производилось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), при анализе многопольных таблиц сопряженности — критерия χ^2 Пирсона.

Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 43 (69,4%) из 62 женщин было первичное бесплодие, у 19 (30,6%) — вторичное. У 31 (50%) пациентки длительность бесплодия составила от 1 до 3 лет, у 22 (35,5%) — более 3 лет, 9 (14,5%) обратились за помощью при длительности бесплодия от 7 до 11 месяцев включительно.

Большинство пациенток ранее не получали лечения бесплодия ($n = 55$, 88,7%), у 5 (8,1%) женщин проводилась искусственная инсеминация (до трех попыток), у 2 (3,2%) — стимуляция овуляции в сочетании с искусственной инсеминацией. Попытки лечения бесплодия не привели к наступлению беременности.

У 36 (58,1%) участниц верифицирована I стадия эндометриоза (у 15 женщин — по данным ЛС, у 21 — МРТ). II стадия заболевания выявлена у 26 (41,9%) (у 20 пациенток — по данным ЛС, у 6 — МРТ).

Анамнестические и клинические характеристики участниц исследования представлены в *таблице 1*.

Исследуемые группы не различались по возрасту, гормональному статусу, среднему баллу EFI, а также по характеристикам менструального цикла (регулярности, длительности менструального кровотечения, объему менструальной кровопотери), наличию хронической тазовой боли (дисменореи или диспареунии), продолжительности бесплодия, наличию в анамнезе беременности, абортов, самопроизвольного прерывания беременности, родов (*табл. 2*).

Шансы наличия в анамнезе операций на органах малого таза (диагностической гистероскопии, гистерорезектоскопии, консервативной миомэктомии, цистэктомии) у пациенток в группе 2 оказались в 12,1 раза выше ($p < 0,001$), различия шансов статистически значимы (95% ДИ: 2,381–61,484). Группы 1 и 2 статистически значимо различались и по частоте стадий эндометриоза у пациенток. Шанс попадания в группу 2 (ВРТ) женщин с эндометриозом II стадии оказался в 4,67 раза меньше, чем в группу 1 (ЛС), отношение шансов статистически значимо (0,214; 95% ДИ: 0,069–0,662).

Пациенткам из группы 1 выполнена ЛС с удалением всех видимых очагов эндометриоза. Поверхностные очаги эндометриоза (до 5 мм) коагулированы. При обнаружении более глубоких очагов производилось их иссечение.

Таблица 1. Анамнестические и клинические характеристики пациенток

Table 1. Anamnestic and clinical characteristics of patients

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, годы, $M \pm SD$ (95% доверительный интервал)	32 ± 3 (32–35)	33 ± 4 (31–33)	0,058
Уровень антимюллерова гормона, нг/мл, Me (Q1–Q3)	2,68 (1,90–4,40)	2,75 (1,66–5,78)	0,714
Уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/л, Me (Q1–Q3)	6,23 (6,00–8,24)	6,00 (5,58–7,98)	0,481
Индекс фертильности при эндометриозе (IFE), баллы, Me (Q1–Q3)	7 (7–9)	8,0 (7,5–9,0)	0,240

Таблица 2. Клинико-anamnesticкие параметры пациенток групп 1 и 2, n (%)
Table 2. Clinical and anamnestic parameters of patients in groups 1 and 2, n (%)

Параметр	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 27)	P
Менструальный цикл: • регулярный; • нерегулярный	32 (91,4) 3 (8,6)	25 (92,6) 2 (7,4)	1,000
Объем менструальной кровопотери (МК): • от 5 до 80 мл; • более 80 мл	21 (60,0) 14 (40,0)	20 (74,1) 7 (25,9)	0,246
Длительность МК: • до 5 дней • от 5 до 8 дней; • более 8 дней	3 (8,6) 30 (85,7) 2 (5,7)	3 (11,1) 24 (88,9) 0	0,436
Беременность в анамнезе	10 (28,6)	12 (44,4)	0,112
Аборт в анамнезе	3 (8,6)	4 (14,8)	0,543
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе	3 (8,6)	3 (11,1)	1,000
Роды в анамнезе	4 (11,4)	5 (18,5)	0,485
Наличие операций на органах малого таза в анамнезе	2 (5,7)	11 (40,7)	< 0,001
Хроническая тазовая боль: • дисменорея; • диспареуния	23 (65,7) 14 (40,0)	16 (59,3) 7 (25,9)	0,602 0,246
Продолжительность бесплодия: • 7–11 месяцев; • от 1 до 3 лет; • более 3 лет	6 (17,1) 14 (40,0) 15 (42,9)	3 (11,1) 17 (63,0) 7 (25,9)	0,381
Наружный генитальный эндометриоз: I стадия; II стадия	15 (42,9) 20 (57,1)	21 (77,8) 6 (22,2)	0,006

Эндометриоидные инфильтраты маточных связок иссекались, при необходимости делалась резекция связки. При наличии мелких эндометриоидных кист яичников выполнялась цистэктомия с удалением капсулы образования. У пациенток со спаечным процессом органов малого таза проводился сальпингоовариолизис, на усмотрение хирурга — установка противоспаечного барьера Interceed.

В группе 1 (ЛС) за 12 месяцев наблюдения беременность наступила у 12 (34,3%) пациенток, во всех случаях она была подтверждена во время УЗИ (клиническая беременность). Среднее время до наступления беременности составило $7,08 \pm 5,00$ (95% ДИ: 3,91–10,26) месяцев. У 3 (25%) из 12 пациенток беременность прервалась на сроке до 12 недель, 7 (20%) участниц родили живых детей, у двух женщин беременность прогрессирует на момент публикации исследования.

В группе 2 лечение бесплодия осуществлялось методами ВРТ. Овариальная стимуляция проводилась с использованием стандартных протоколов с агонистами (22,2%) или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) (77,8%). В качестве триггера овуляции у 44,4% женщин применялся рекомбинантный ХГЧ в дозе 250 мкг подкожно, у 55,6% — агонист ГнРГ в дозе 0,2 мг подкожно. Выбор триггера зависел от риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Трансвагинальная пункция фолликулов делалась через 36 часов после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов осуществлялось методом инсеминации. В среднем получены 10 ооцитов, пригодных для оплодотворения (Q1–Q3: 4–15). Среднее количество зигот 2pn составило $7,67 \pm 4,74$ (95% ДИ: 4,02–11,31), среднее количество blastocyst — $3,33 \pm 2,00$ (95% ДИ: 1,80–4,87).

Перенос размороженных эмбрионов в полость матки производился с использованием заместительной гормональной терапии или в модифицированном естественном цикле (с индукцией овуляции ХГЧ в дозе 10 000 МЕ и введением микронизированного прогестерона в дозе 400 мг). Всего выполнены 50 переносов эмбрионов в полость матки. В 86% случаев перенесен 1 эмбрион, в 14% — 2 эмбриона. В среднем у каждой пациентки выполнены 2 (Q1–Q3: 1–3) переноса.

Перенос в полость матки в «свежем» протоколе осуществлялся на 5-е сутки развития эмбрионов в 72% случаев, в криопротоколе — в 28%. У 9 женщин все эмбрионы были криоконсервированы с целью проведения преимплантационного генетического тестирования. У 8 (29,6%) пациенток из 27 беременность наступила с первого переноса.

Беременность в группе 2 наступила у 9 (33,3%) пациенток, из них у 8 (88,9%) диагностирована клиническая беременность, у 1 (11,1%) — биохимическая. У всех женщин беременность оказалась одноплодной и наступила с первой попытки переноса эмбриона в полость матки (в 6 случаях — в «свежем» протоколе, в 3 случаях — в криопротоколе). У 8 участниц проводился перенос одного эмбриона, у одной — двух эмбрионов. У 4 (44,4%) из 8 женщин беременность прервалась на сроке до 12 недель, 4 (14,8%) пациентки из 27 родили живых детей, у одной беременность прогрессирует.

Частота наступления беременности (группа 1 — 34,3%; группа 2 — 33,3%; $p = 0,937$), прерывания беременности (группа 1 — 25%; группа 2 — 44,4%; $p = 0,397$), родов (группа 1 — 20%; группа 2 — 14,8%; $p = 0,643$) статистически значимо не различалась в группах лечения.

Проведен анализ вероятности наступления беременности в зависимости от клинико-анамнестических параметров пациенток (табл. 3).

Как видно из данных таблицы 3, ни один из клинических или анамнестических параметров статистически значимо не влиял на репродуктивные исходы пациенток в разных группах лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент опубликовано мало данных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность различных методов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [8]. В связи с этим врачу сложно принять решение о тактике ведения таких пациенток [9]. Общеизвестно, что гормональная терапия ни сама по себе, ни до/после хирургического вмешательства не приводит к повышению частоты наступления спонтанной беременности [10]. Таким образом, при лечении бесплодия, связанного с эндометриозом, применяются два подхода: проведение лапароскопической операции с целью удаления всех видимых очагов эндометриоза или использование методов ВРТ.

Эффективность хирургического лечения бесплодия при эндометриозе подтверждена в систематических обзорах и метаанализах [9, 11, 12]. Однако следует учитывать риски и осложнения операции, особенно при эндометриозе яични-

ков, которые связаны со снижением овариального резерва. По мнению экспертов ESHRE, выбор метода лечения должен быть основан на личном анамнезе пациентки, а не на стадии заболевания, эффективным вариантом лечения бесплодия может быть применение методов ВРТ без предварительного хирургического лечения эндометриоза I–II стадии, по rASRM [2, 13, 14].

Частота наступления беременности в группе 1 (ЛС) составила 34,3%, что соответствует результатам исследований других авторов (I стадия — 43,9%, II стадия — 28,4% [15]; I стадия — 28,6%, II стадия — 33,3% [16]; I–II стадии — 36,6% [17]). Однако в литературе представлены данные как о более высокой частоте наступления спонтанной беременности после оперативного лечения I–II стадии эндометриоза — 89% [18], 57% [19]; так и о более низкой — 19,6% [20].

В группе 1 беременность прервалась у 25% участниц, родили живого ребенка на момент написания публикации 20%. По данным других авторов, частота спонтанного прерывания беременности составляла от 20,6 до 26,1%, а родов — от 56,5 до 58,8% [16, 17, 19, 20]. Среднее время до наступления беременности в нашем исследовании — 7 месяцев, что согласуется с результатами других работ [19]. Есть также сведения о меньшем среднем времени ожидания спонтанного зачатия (2 месяца [21]) и более долгом (10 месяцев [16]).

Таблица 3. Вероятность наступления беременности в зависимости от клинико-анамнестических параметров участниц исследования, n (%)

Table 3. Probability of pregnancy depending on the clinical and anamnestic parameters of the study participants, n (%)

Параметр	Группа 1 (n = 35)		Группа 2 (n = 27)	
	да (n = 12)	нет (n = 23)	да (n = 9)	нет (n = 18)
Менструальный цикл: • регулярный; • нерегулярный	10 (83,3) 2 (16,7)	22 (95,7) 1 (4,3)	7 (77,8) 2 (22,2)	18 (100,0) 0
Объем менструальной кровопотери (МК): • от 5 до 80 мл; • более 80 мл	9 (75,0) 3 (25,0)	12 (52,2) 11 (47,8)	5 (55,6) 4 (44,4)	15 (83,3) 3 (16,7)
Длительность МК: • до 5 дней; • от 5 до 8 дней; • более 8 дней	1 (8,3) 10 (83,3) 1 (8,3)	2 (8,7) 20 (87,0) 1 (4,3)	1 (11,1) 8 (88,9) 0	2 (11,1) 16 (88,9) 0
Беременность в анамнезе	2 (16,7)	8 (34,8)	3 (33,3)	9 (50,0)
Аборт в анамнезе	1 (8,3)	2 (8,7)	1 (11,1)	3 (16,7)
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе	2 (16,7)	1 (4,3)	2 (22,2)	1 (5,6)
Роды в анамнезе	0	4 (17,4)	2 (22,2)	3 (16,7)
Наличие операций на органах малого таза в анамнезе	1 (8,3)	1 (4,3)	3 (33,3)	8 (44,4)
Хроническая тазовая боль: • дисменорея; • диспареуния	6 (50,0) 4 (33,3)	17 (73,9) 10 (43,5)	6 (66,7) 3 (33,3)	10 (55,6) 4 (22,2)
Продолжительность бесплодия: • 7–11 месяцев; • от 1 до 3 лет; • более 3 лет	2 (16,7) 5 (41,65) 5 (41,65)	4 (17,4) 9 (39,1) 10 (43,5)	1 (11,1) 5 (55,6) 3 (33,3)	2 (11,1) 12 (66,7) 4 (22,2)
Наружный генитальный эндометриоз: I стадия; II стадия	4 (33,3) 8 (66,7)	11 (47,8) 12 (52,2)	7 (77,8) 2 (22,2)	14 (77,8) 4 (22,2)
Индекс фертильности при эндометриозе (IFE), баллы, Ме (Q1–Q3)	7,0 (7,0–9,0)	7,0 (6,0–9,0)	8,0 (6,5–9,0)	9,0 (8,0–9,0)

Частота наступления беременности в группе 2 (BPT) составила 33,3%, прерывания беременности — 44,4%, родов живого младенца на момент написания статьи — 14,8%. Оценить соответствие полученных данных международным не представляется возможным, т. к. исследований, в которых бы оценивалась частота наступления беременности в циклах BPT у женщин с бесплодием и диагнозом эндометриоза I–II стадии, по rASRM, установленным с помощью неинвазивных методов, пока нет.

J. Metzemaekers и соавт. сравнивали эффективность 503 циклов ЭКО (191 — в группе эндометриоза как причины бесплодия, 312 — в группе контроля) [21]. Авторы указали, что диагноз эндометриоза был выставлен на основании данных ЛС (диагностической или лечебной, сказано не было) и в некоторых случаях подтверждался с помощью неинвазивных методов (УЗИ и МРТ). Стадию заболевания определяли по классификации rASRM. Если стадия отсутствовала, в карте пациентки проверялась подробная информация для оценки согласно классификации.

В этом популяционном когортном исследовании частота наступления беременности в цикле ЭКО у пациенток с эндометриозом I–II стадии, по rASRM, составила 57,7%, что является хорошим результатом с учетом того, что оценивались именно переносы в стимулированных циклах («свежий» перенос эмбрионов), в то время как средняя частота наступления беременности в циклах ЭКО — 30–40%. Однако частота прогрессирующей беременности (29,4%) оказалась сходной с нашими результатами.

Согласно полученным данным, ни один из клинических или анамнестических параметров статистически значимо не влиял на репродуктивные исходы пациенток в разных группах лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. По дизайну исследования, женщинам из группы хирургического лечения эндометриоза (группа 1) не назначалась адъювантная гормональная терапия после операции, в соответствии с новыми рекомендациями ESHRE от 2022 года. В то же время в Кокрейновском обзоре I. Chen и соавт. пришли к выводу, что операция в сочетании с послеоперационной медикаментозной терапией может повышать частоту наступления беременности по сравнению с таковой при хирургическом вмешательстве в сочетании с плацебо или при отсут-

ствии медикаментозной терапии (относительный риск — 1,19, 95% ДИ: 1,02–1,38; 11 рандомизированных контролируемых исследований, 955 пациенток; I₂ = 27%) [22].

При этом в метаанализ включены исследования, в которых анализировали вероятность наступления беременности как после спонтанного зачатия, так и после применения методов BPT. В обзоре не оценивалось общее время до наступления беременности, что является важным фактором эффективности.

С учетом качества исследований, включенных в обзор, рабочая группа по созданию рекомендаций ESHRE по эндометриозу посчитала, что результаты следует интерпретировать скорее как отсутствие вреда от гормональной терапии, чем пользы, и не рекомендует назначение медикаментозной терапии после операции с целью повышения эффективности лечения бесплодия [11].

В исследовании мы не выявили факторы, которые могли бы повлиять на частоту наступления беременности в группе 2 (BPT). Возможно, это объясняется малым размером выборки. Ограничением данного исследования также являлось исключение пациенток из групп лечения (в том числе по личному желанию) уже после рандомизации. С данным фактором может быть связано статистически значимое различие групп по наличию операций в анамнезе и по стадии эндометриоза.

Основной задачей нашего исследования являлся анализ эффективности хирургического лечения и методов BPT при бесплодии, связанном с эндометриозом I–II стадии. Результаты показали, что ни один из них не обладает явными преимуществами. Этот вывод согласуется с рекомендациями ESHRE 2022 года и данными других исследований [23, 24]. Необходимы индивидуализированный подход к каждой паре и дальнейшие качественные рандомизированные исследования [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛС и использование методов BPT при лечении бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии, по rASRM, имеют равную эффективность. Выбор метода может зависеть от предпочтения пациентки, данных анамнеза, особенностей и стадии заболевания, наличия сопутствующей патологии, а также других факторов бесплодия.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ефимова А.А. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Горелова И.В., Зазерская И.Е. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Цыпурдеева А.А., Рулёв М.В. — предоставление клинических данных участников исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Efimova, A.A. — review of publications on the research topic, clinical material collection, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Gorelova, I.V., Zazerskaya, I.E. — development of study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Tsyurdeeva, A.A., Rulev, M.V. — provision of clinical data of study participants.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование выполнялось в рамках государственного задания по теме «Персонализированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья и снижению риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью» (№ 121031100304-2).
The study was carried out as part of a state assignment on the topic “Personalized approach to restoring reproductive health and reducing the risk of somatic pathology in women with ovarian insufficiency” (No. 121031100304-2).

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
The study was approved by the local ethics committee at Almazov National Medical Research Centre. All patients over signed the informed consent form.

Об авторах / About the authors

Ефимова Алёна Александровна / Efimova, A.A. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2423-0370. <http://orcid.org/0000-0003-3323-1561>. E-mail: alyona-sokolova@mail.ru

Горелова Инга Вадимовна / Gorelova, I.V. — к. м. н., заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1207-5705. <http://orcid.org/0000-0002-6098-1491>. E-mail: ivmosyagina@gmail.com

Цыпурдеева Анна Алексеевна / Tsyurdeeva, A.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующая отделением гинекологии I ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5208-9707. <http://orcid.org/0000-0001-7774-2094>. E-mail: tsyurdeeva@mail.ru

Рулёв Максим Викторович / Rulev, M.V. — к. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2001-0577. <http://orcid.org/0000-0002-7906-4634>. E-mail: maxrul@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна / Zazerskaya, I.E. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник группы перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <http://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazerskayara@almazovcentre.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghai V., Jan H., Shakir F., Haines P. et al. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020;40(1):83–9. DOI: 10.1080/01443615.2019.1603217
- Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A. et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
- Muzii L., Galati G., Mattei G., Chinè A. et al. Expectant, medical, and surgical management of ovarian endometriomas. *J. Clin. Med.* 2023;12(5):1858. DOI: 10.3390/jcm12051858
- Marian S., Hermanowicz-Szamatowicz K. Endometriosis — a decade later — still an enigmatic disease. What is the new in the diagnosis and treatment? *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(2):104–8. DOI: 10.1080/09513590.2019.1675045
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil. Steril.* 1997;67(5):817–21. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)81391-X
- Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1609–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035
- Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M. et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG.* 2020;127(1):107–14. DOI: 10.1111/1471-0528.15880
- Crump J., Suker A., White L. Endometriosis: a review of recent evidence and guidelines. *Aust. J. Gen. Pract.* 2024;53(1-2):11–18. DOI: 10.31128/AJGP/04-23-6805
- Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R., Mol B.W. et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2020;113(2):374–82.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031
- Kalaitzopoulos D.R., Samartzis N., Kolovos G.N., Mareti E. et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):397. DOI: 10.1186/s12905-021-01545-5
- Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C., Bosteels J. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;10(10):CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub3
- Hamilton K.M., VanHise K., Truong M.D., Wright K.N. et al. Surgical management of endometriosis to optimize fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2023;35(4):389–94. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000876
- Murta M., Machado R.C., Zegers-Hochschild F., Checa M.A. et al. Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(8):1395–9. DOI: 10.1007/s10815-018-1214-5
- Alshehre S.M., Narice B.F., Fenwick M.A., Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021;303(1):3–16. DOI: 10.1007/s00404-020-05796-9
- Butler W., Rassi A., Hawkins K.C., Younis A. Cumulative clinical pregnancy after surgical treatment of infertile women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2019;112(3):e318. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.922
- Tahmasbi Rad M., Akpınar-İsci D., Nobs T., Gasimli K. et al. Pregnancy after laparoscopic surgery for endometriosis: how long should we wait? A retrospective study involving a long-term follow up at a university endometriosis center. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023;163(1):108–14. DOI: 10.1002/ijgo.14849
- Marcoux S., Maheux R., Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1997;337(4):217–22. DOI: 10.1056/NEJM199707243370401
- Fuchs F., Raynal P., Salama S., Guillot E. et al. Fertilité après chirurgie coelioscopique de l'endométriose pelvienne chez des patientes en échec de grossesse [Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis in an infertile population]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2007;36(4):354–9. (in French). DOI: 10.1016/j.jgyn.2007.02.013
- Cirpan T., Akman L., Yucebilgin M.S., Terek M.C. et al. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis — retrospective analytical study. *Ginekol. Pol.* 2013;84(12):1041–4. DOI: 10.17772/gp/1677
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum. Reprod.* 1999;14(5):1332–4. DOI: 10.1093/humrep/14.5.1332
- Metzemaekers J., Lust E., Rhemrev J., Van Geloven N. et al. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2021;13(1):27–34. DOI: 10.52054/FVVO.13.1.007
- Chen I., Veth V.B., Choudhry A.J., Murji A. et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;11(11):CD003678. DOI: 10.1002/14651858.CD003678.pub3
- Mathyk B.A., Cetin E., Youssef Y., Imudia A.N. et al. Beyond the surface: does stage I–II endometriosis impact fertility? Exploring the challenges of mild disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2024;96:102501. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102501
- Grigoriadis G., Roman H., Gkrozou F., Daniilidis A. The impact of laparoscopic surgery on fertility outcomes in patients with minimal/mild endometriosis. *J. Clin. Med.* 2024;13(16):4817. doi: 10.3390/jcm13164817

Поступила / Received: 29.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.09.2024

Клинико-морфологическая оценка миометрия у пациенток с аномалиями родовой деятельности

Т.А. Себякина ✉, О.Ю. Иванова

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Курск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить клинико-анамнестические предикторы и морфологические маркеры при аномалиях родовой деятельности у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения (КС).

Дизайн. Проспективное когортное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. Исследование проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России в акушерском стационаре ОБУЗ «КГК Больница скорой медицинской помощи» г. Курска. Обследованы 110 беременных, родоразрешенные в сроки 37–41 недель беременности путем операции КС. Пациентки были разделены на две группы: основную составили 65 женщин, у которых показанием к КС являлись аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции; в группу сравнения вошли 45 беременных, родоразрешенные путем КС по причине развития плацента-ассоциированных осложнений (острой внутриутробной гипоксии плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсии). Критериями исключения из исследования явились многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология, возраст старше 40 лет.

Обследование пациенток включало изучение общего и акушерского анамнезов, объективное, акушерское, ультразвуковое, доплерометрическое, морфологическое исследования и статистическую обработку полученных результатов.

Результаты. В основной группе отмечено статистически значимое преобладание пациенток с наличием таких клинических характеристик, как «незрелая» шейка матки на доношенном сроке беременности, воспалительные заболевания органов малого таза, расположение плаценты по передней стенке матки, внутриматочные выскабливания в анамнезе, патология сердечно-сосудистой системы. При морфологическом исследовании у пациенток с аномалиями родовой деятельности установлены высокая степень дезорганизации пучков гладких миоцитов ($p = 0,04$), интерстициальный отек ($p = 0,01$) и выраженная степень изолирующихся гладких миоцитов ($p = 0,01$).

Заключение. Анализ клинико-анамнестических предикторов и морфологических данных, полученных после первого КС, позволит выделить женщин группы риска по прогнозированию аномалий родовой деятельности во время последующей беременности и оптимизировать тактику их родоразрешения.

Ключевые слова: аномалии родовой деятельности, кесарево сечение, абдоминальное родоразрешение, морфология миометрия, миоциты, мышечные волокна.

Для цитирования: Себякина Т.А., Иванова О.Ю. Клинико-морфологическая оценка миометрия у пациенток с аномалиями родовой деятельности. Доктор.Ру. 2024;24(5):23–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-23-30

Clinical and Morphological Assessment of Myometrium to the Patients with Abnormalities of Labor

T.A. Sebyakina ✉, O.Yu. Ivanova

Kursk State Medical University; 3 Karl Marks Str., Kursk, Russian Federation 305041

ABSTRACT

Aim. To determine clinical and anamnestic predictors and morphological markers of the abnormalities of labor to women delivered by cesarean section (CS).

Design. A prospective cohort study in parallel groups.

Materials and methods. The study was performed at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Kursk State Medical University in the obstetric hospital of the Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care. 110 women were examined, in whom delivery was performed at 37–41 weeks of pregnancy by C-section. The patients were divided into two groups: the main group consisted of 65 women, whose indication for CS was abnormalities of labor activity that could not be medically corrected. The comparison group included 45 pregnant women, by CS due to the development of placenta-associated complications (acute intrauterine fetal hypoxia, premature of placenta abruption, severe of preeclampsia). The criteria for exclusion from the study were multiple pregnancies, severe extragenital pathology, and age over 40 years.

The examination of the patients included the study of general and obstetric anamnesis, objective, obstetric, ultrasound, dopplerometry, morphological studies and statistical processing of the results obtained.

Results. Statistically significant differences with a predominance to patients of the main group were revealed by the following signs: "immature" cervix at full-term pregnancy; infectious-inflammatory diseases of the pelvic organs; the placenta location of the anterior wall of the uterus; history of intrauterine curettage in the anamnesis; diseases of the cardiovascular system.

Morphological examination of patients with abnormalities of labor revealed a high degree of disorganization of the smooth myocytes ($p = 0,04$), significant interstitial edema ($p = 0,01$) and a high degree of isolating smooth myocytes ($p = 0,01$).

Conclusion. The analysis of clinical and anamnestic predictors and morphological data obtained after the first CS will allow of women at risk for predicting anomalies of labor at the time subsequent pregnancy and optimizing their delivery tactics.

Keywords: anomalies of labor, cesarean section, abdominal delivery, morphology of the myometrium, myocytes, muscle fibers.

For citation: Sebyakina T.A., Ivanova O.Yu. Clinical and morphological assessment of myometrium to the patients with abnormalities of labor. Doctor.Ru. 2024;24(5):23–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-23-30

✉ Себякина Татьяна Александровна / Sebyakina, T.A. — E-mail: doctor_gyn11@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии родовой деятельности (АРД) стоят в ряду актуальных проблем современного акушерства, являясь одной из причин увеличения частоты абдоминального родоразрешения [1, 2], гипотонических кровотечений, материнского травматизма, гнойно-септических осложнений послеродового периода, перинатальной заболеваемости и смертности [3–5].

Частота встречаемости АРД в России варьирует в пределах 10–30% от общего числа родов, а у первородящих достигает 60% [5, 6], будучи показанием для каждого третьего кесарева сечения (КС) [7–9]. В структуре АРД превалирует первичная слабость родовой деятельности, которая составляет 57,4–89,0% случаев [4, 10, 11].

Сократительная деятельность матки представляет собой сложный процесс, регулируемый рядом факторов. Определяющее действие оказывает нарушение механизмов, которые обеспечивают синхронизацию мышечных клеток. Координация сократительных движений множества гладкомышечных клеток происходит при помощи щелевых контактов, трансформирующих миометрий в гигантский морфофункциональный синцитий [12]. Принципиальное значение в патогенезе АРД имеет и энергетический дефицит миометрии.

В ряде исследований, в том числе экспериментальных, подтверждено супрессивное влияние тканевой гипоксии на сократительную способность миоцитов. Е. Monir-Bishty и соавт. [13] воспроизвели модель гипоксии в опытных образцах миометрии и выявили не только уменьшение активности миоцитов, но и невозможность ее восстановления окситоцином и агонистом кальциевых каналов Bay K8644 в этих условиях. Было доказано, что гипоксия способствует снижению концентрации рецепторов к окситоцину на мембране утеромиоцита [14]. Таким образом, при возникновении слабости родовой деятельности в условиях тканевой гипоксии родоразрешение будет неэффективно [15].

При морфологическом исследовании у пациенток со слабостью родовой деятельностью выявлен ряд изменений не только формы, но и структуры миоцитов. Некоторые авторы описывают их «светлый» вид. Отмечено расширение межклеточных промежутков, в которых визуализировались пучки фибрилл коллагеновых волокон [16]. Кроме того, установлено сокращение объемной плотности утеромиоцитов, их дистрофия, отек, дезорганизация стромы [17].

В качестве одного из факторов риска возникновения дискоординации родовой деятельности исследователи выделяют наличие очагов хронической инфекции [18]. При этом миометрий также имеет выраженные патологические изменения за счет преобладания грубой соединительной ткани и наличия внутриклеточного отека [19].

В связи с вышеизложенным актуально выявление женщин групп риска по возникновению АРД с выделением четких морфологических характеристик миометрии при данной патологии [20, 21].

Цель исследования: определить клинико-анамнестические предикторы и морфологические характеристики миометрии при АРД у женщин, родоразрешенных путем операции КС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России в акушерском стационаре ОБУЗ «КГК Больница скорой медицинской помощи» г. Курска с 2013 по 2023 год. Обследованы 110 беременных, родоразрешенные в сроки 37–41 недель беременности путем операции КС. У всех пациенток было получено добровольно-информированное согласие на взятие биопсии и использование полученных результатов в научных целях. На проведение исследования получено согласие регионального этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России № 1 от 14.01.2013.

Обследованные беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 65 пациенток, у которых показанием к КС являлись АРД, диагностированные на основании данных кардиотокографии (КТГ), динамики характера родовой деятельности: силы, частоты и продолжительности схваток, оценки раскрытия шейки матки и продвижения плода по родовому каналу. У 38 (58,5%) женщин была определена медикаментозно-резистентная первичная слабость родовой деятельности, у 13 (20,0%) — дискоординированная родовая деятельность, у 14 (21,5%) — АРД, возникшие на фоне клинически узкого таза¹. Для индукции родов у женщин с медикаментозно-резистентной первичной слабостью родовой деятельности применяли окситоцин, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родоразрешение)» 2021 года². Родоразрешение путем КС выполняли при отсутствии родовой деятельности и динамики раскрытия шейки матки в течение 3–5 часов.

В группу сравнения вошли 45 женщин, родоразрешенные путем КС, показанием для которого были плацента-ассоциированные осложнения (острая внутриутробная гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия).

Критериями исключения из исследования явились многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология, возраст старше 40 лет.

Обследование пациенток включало изучение общего, гинекологического, акушерского анамнезов. Всем женщинам проводили общее и специальное акушерское исследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России³. При влагалищном исследовании определяли степень зрелости родовых путей по шкале Бишоп, согласно которой незрелая шейка матки оценивалась в 5 баллов и менее, недостаточно зрелая — в 6–7 баллов, и зрелая шейка матки была диагностирована при сумме 8 и более баллов⁴.

Для оценки внутриутробного состояния плода, определения нарушений в сосудах системы «мать — плацента — плод», выявления наличия или отсутствия задержки роста плода проводили доплерометрическое исследование совместно с визуальным эхографическим исследованием с помощью ультразвукового сканера Toshiba, оснащенного функцией

¹ Медицинская помощь при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации. 2023. URL: <https://base.garant.ru/406953726> (дата обращения: 07.06.2024)

² Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родоразрешение). Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/640_1 (дата обращения: 07.06.2024)

³ Методическое письмо № 15-4/10/2-3185 «О направлении клинических рекомендаций "Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде"», утвержденное Министерством здравоохранения Российской Федерации

⁴ National Institute for Health and Care Excellence. Induction of labour. Evidence Update July 2013. URL: <https://test.nice.org.uk/guidance/cg70/evidence/evidence-update-pdf-241867261> (дата обращения: 09.06.2024)

цветного доплеровского картирования. Использовали конвексный датчик с частотным фильтром 100–150 Гц.

С целью оценки сердечной деятельности плода выполняли антенатальную КТГ при абдоминальном расположении сенсора с использованием фетального монитора «Уникос». Анализ КТГ осуществляли в автоматическом режиме, учитывали значения базальной частоты, вариабельности ритма, амплитуду и количество акцелераций, децелераций, компьютерную поправку на сон плода, индекс реактивности, а также автоматический расчет интегрированного показателя состояния плода (ПСП). ПСП в пределах 0–1,0 оценивали как признак удовлетворительного состояния плода, значения в пределах 1,1–2,0 свидетельствовали о начальных нарушениях, 2,1–3,0 — о выраженных нарушениях, более 3,0 считали признаком критического состояния плода.

У пациенток интраоперационно проводили забор ткани миометрия нижнего сегмента матки. Далее фиксировали полученные срезы в растворе 10%-го формалина, после чего выполняли промывку, обезвоживание и пропитывание парафином, следуя утвержденной методике. Окрашивание срезов толщиной 5–6 мкм выполняли по стандартным прописям гематоксилином и эозином и по Маллори [22].

При выполнении гистологического исследования использовали макро- и микрофотографирование изучаемых объектов. Микроскопирование и микрофотосъемку выполняли

с помощью оптической системы, которая состоит из микроскопа Leica CME и окуляр-камеры DCM-510, при увеличениях $\times 40$ и $\times 200$, с последующим документированием снимков в программе FUTURE WINJOE, входящей в комплект поставки окуляр-камеры.

При гистологической оценке образцов миометрия вычисляли следующие критерии:

- степень разобщенности гладких миоцитов, которую определяли по размеру соединительнотканых участков между пучками гладких миоцитов;
- степень дезорганизации миометрия, устанавливаемую по пространственному расположению пучков гладких миоцитов;
- выраженность и распространенность гидропической дистрофии миоцитов;
- выраженность и распространенность изолирующихся гладких миоцитов.

Степень проявления каждого критерия оценивали в баллах от 0 до 3. На основании полученных данных авторами была разработана шкала выраженности морфологических критериев (табл. 1).

Общая сумма баллов более 9 либо наличие максимальной выраженности хотя бы 2 из 4 предложенных параметров свидетельствуют о риске возникновения АРД при последующих родах.

Таблица 1. Балльная шкала выраженности морфологических изменений миометрия
Table 1. Severity score of morphological changes in the uterine muscle

Параметр	Количество баллов			
	0	1	2	3
Степень дезорганизации	Типичное расположение мышечных волокон	Направление единичных мышечных пучков отклоняется от хода других в незначительной степени на небольшой угол	Изменяется направление нескольких мышечных пучков, обычно в ограниченном участке миометрия. Отклонение от направления других мышечных пучков более значительно на большой угол	Хаотично расположено значительное количество мышечных пучков, иногда косообразно под выраженным углом друг от друга
Степень разобщенности	Соединительнотканые прослойки между пучками гладких миоцитов не выражены	Незначительное увеличение соединительнотканых прослоек между пучками гладких миоцитов	Более значительное увеличение соединительнотканых прослоек между крупными и/или мелкими пучками миоцитов	Значительное увеличение размеров соединительнотканых пространств между крупными и мелкими пучками миоцитов, выглядят разобщенными, плотные пучки не визуализируются
Изолирующиеся клетки	Клетки не визуализируются	Единичные клетки в наружном слое миометрия	Скопление клеток в наружном слое матки	Встречаются повсеместно в миометрии
Гидропическая дистрофия	Дистрофические изменения не выявлены	Дистрофические изменения затрагивают единичные пучки гладких миоцитов, главным образом в наружном слое матки	Дистрофические изменения наблюдаются в значительном количестве гладких мышечных клеток в основном наружного слоя, иногда локально в других слоях матки	Дистрофические изменения наблюдаются в миометрии повсеместно

Статистический анализ

Обработку полученных результатов проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, а также пакета программы Statistica 10.0. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Все количественные показатели проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка, так как численность наблюдений в группах более 50. При нормальном распределении для описания признака применялись среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение (SD).

Различия в альтернативных выборках с нормальным распределением показателей оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Во всех случаях $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. Для оценки значимости различия дисперсий в группах использовали точный F-критерий Фишера. Статистическая значимость (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли женщины как раннего, так и позднего репродуктивного возраста (18–39 лет), при этом у пациенток основной группы он приближался к 30 годам, составив в среднем $29,18 \pm 4,9$ года, в группе сравнения данный показатель был $26,50 \pm 5,6$ года ($p = 0,01$; $t = -2,29$).

Анализируя становление менструальной функции, мы выявили, что у пациенток с АРД начало менархе было значимо более ранним — в $12,15 \pm 1,38$ года, чем у женщин группы сравнения — в $13,62 \pm 1,45$ года ($p = 0,04$, $t = -1,71$). Изучение других характеристик менструальной функции (продолжительности цикла, длительности менструаций, их объема), а также возраста начала половой жизни статистически значимых различий не выявило.

Антропометрическое исследование показало, что по массо-ростовому соотношению у пациенток не было отклонений от популяционных норм, при этом масса тела женщин основной группы составила $79,01 \pm 11,06$ кг, а в группе сравнения — $83,03 \pm 12,16$ кг ($p = 0,13$, $t = -1,11$), рост — $163,43 \pm 6,36$ и $169,50 \pm 5,32$ см ($p = 0,10$, $t = -1,26$) для двух групп соответственно.

При изучении репродуктивного анамнеза установлено, что общее количество беременностей в группах насчитывало от 1 до 8, составив в среднем $2,46 \pm 1,23$ для женщин основной группы и $2,24 \pm 1,09$ в группе сравнения ($p = 0,15$, $t = -1,02$), первобеременных было 15 (23,1%) и 13 (28,9%) соответственно. Первую беременность завершили деторождением 22 женщины основной группы и 16 пациенток группы сравнения: отношение шансов (ОШ) = 0,93 (0,42–2,06), $F = 0,99$.

Отсутствие в репродуктивном анамнезе отягощающих факторов выявлено у 37 (56,9%) женщин основной группы и 20 (44,4%) группы сравнения: ОШ = 0,64 (0,28–1,47), $F = 0,30$.

Выявлено, что 17 (26,2%) пациенток основной группы и 7 (15,6%) группы сравнения имели в анамнезе медицинские аборт, выкидыши раннего срока с последующим выскабливанием полости матки в анамнезе были у 11 (16,9%) и 5 (11,1%) женщин соответственно. Таким образом, при оценке выполняемых внутриматочных вмешательств, предшествующих настоящей беременности, выявлена статистически значимая разница с преобладанием в основной группе: ОШ = 2,36 (1,04–5,36), $F = 0,04$.

По количеству внематочных и неразвивающихся беременностей в анамнезе у женщин двух групп наблюдения значимых различий не установлено.

У каждой третьей среди исследуемых пациенток были выявлены различные гинекологические заболевания, однако значимая разница с преобладанием у женщин с АРД определена по наличию воспалительных заболеваний гениталий: ОШ = 3,06 (1,04–8,99), $F = 0,05$ (табл. 2).

Установлено, что 14 (21,5%) женщин основной группы и 7 (15,6%) пациенток группы сравнения имели в анамнезе хламидиоз; случаев острого инфицирования, как и заболеваемости другими инфекциями, передающимися половым путем, зафиксировано не было.

Следует отметить, что экстрагенитальные заболевания были выявлены у большинства исследуемых обеих групп, а именно у 61 (55,5%) пациентки (табл. 3), однако статистически значимая разница обнаружена по числу заболеваний сердечно-сосудистой системы: ОШ = 3,84 (1,03–14,27), $F = 0,05$. Обращает внимание высокая заболеваемость варикозной болезнью: 12,3 и 4,4% пациенток основной и группы сравнения соответственно.

При определении клинических признаков готовности шейки матки к родам было установлено, что у 31 (47,7%) пациентки основной группы диагностирована «незрелая» шейка матки по шкале Бишоп, а в группе сравнения данный

Таблица 2. Данные акушерско-гинекологического анамнеза в исследуемых группах

Table 2. Obstetric and gynaecological history in study groups

Показатель	Основная группа (n = 65)		Группа сравнения (n = 45)	
	абс.	%	абс.	%
Медицинский аборт в анамнезе	17	26,2	7	15,6
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	11	16,9	5	11,1
Эндомиометрит	1	1,5	4	8,9
Сальпингоофорит	8	12,3	3	6,7
Вульвовагинит	2	3,1	3	6,7
Эндоцервицит	7	10,8	0	0
Миома матки	9	13,8	2	4,4
Эрозия шейки матки	9	13,8	11	24,4

Таблица 3. Структура соматической патологии в исследуемых группах

Table 3. Somatic pathology structure in study groups

Экстрагенитальная патология	Основная группа (n = 65)		Группа сравнения (n = 45)	
	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистая патология	14	21,5	3	6,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	8	12,3	2	4,4
Патология желудочно-кишечного тракта	3	4,6	2	4,4
Патология органов зрения	4	6,2	6	13,3
Заболевания мочевыделительной системы	5	7,7	4	8,9

критерий выявлен у 13 (28,9%) исследуемых: ОШ = 2,24 (1,00–5,03), $F = 0,05$ (табл. 4).

В результате эхографического исследования случаев низкого расположения плаценты, а также предлежания выявлено не было, у 40 (61,5%) женщин основной группы и 14 (31,1%) пациенток группы сравнения диагностировали расположение плаценты по передней стенке матки: ОШ = 5,9 (2,48–14,04), $F = 0,00004$.

Признаки выраженных изменений по КТГ у плода (ПСП 2,2–2,4) были обнаружены у 18 (40,0%) женщин группы сравнения, а в основной группе — лишь в 7 (10,8%) случаях: ОШ = 0,18 (0,07–0,48), $F = 0,00004$.

По данным доплерографического исследования у 23 (51,1%) пациенток группы сравнения были диагностированы нарушения маточно-плацентарного кровообращения, тогда как в основной группе данные изменения выявлены в 8 (12,3%) случаях: ОШ = 0,13 (0,05–0,34), $F = 0,00001$, что в том числе и предопределяло оперативную тактику родоразрешения у женщин группы сравнения.

Морфологическое исследование тканей матки, полученных у 45 пациенток группы сравнения, показало, что в данных препаратах мышечные волокна сохраняли преимущественно типичное расположение. У 34 (75%) исследуемых между пучками гладких миоцитов визуализировалась рыхлая соединительная ткань в виде широких полей. В 16 (35%) образцах миометрия отмечали плотную, иногда гиалинизированную соединительную ткань.

У 65 пациенток при АРД определяли преимущественно разрозненное направление и положение мышечных волокон, патологические изменения соединительной ткани. Между пучками волокон гладких миоцитов выявляли грубую, нередко гиалинизированную соединительную ткань в виде широких тяжей.

Отмечали изменения гладких миоцитов, так называемую вакуольную дистрофию, которую диагностировали преимущественно в наружном слое миометрия (рис. 1А). Это является следствием нарушения проницаемости мембран клеток в результате отека и воспалительных изменений (рис. 1В). Увеличение внутреннего объема утеромиоцитов за счет скопления жидкости приводит к деструкции органелл и некрозу. Соответственно, функциональная активность (сократительная и секреторная) таких гладких миоцитов снижена.

Были выявлены 17 (26%) гистологических образцов, в которых патологические изменения в основном определяли в кровеносных сосудах, а именно склеротические изменения вокруг сосудов, преимущественно вен. Визуализировали рыхлую соединительную ткань, в которой опре-

деляли фиброциты, фибробласты, лимфоциты, а также единично расположенные коллагеновые волокна.

Еще одно морфологическое проявление, схожее по этиопатогенезу с вакуольной дистрофией, — это интерстициальный отек, который проявлялся высокой степенью разобщенности гладких миоцитов (рис. 2).

При балльной оценке выраженности изучаемых морфологических критериев было выявлено, что относительно группы сравнения степень разобщенности гладких миоцитов была статистически значимо выше у женщин основной группы ($p = 0,01$) (табл. 5). Это позволяет рекомендовать данный морфологический критерий для описания изменений тканей матки, характерных для АРД.

Рис. 1. Микрофотография миометрия:

А — гидропическая дистрофия; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — интерстициальный отек в миометрии; окраска по Маллори, $\times 40$. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Microphotograph of the myometrium:

A — hydropic degeneration; H&E staining, $\times 200$; B — interstitial oedema of the myometrium; Mallory staining, $\times 40$. Illustrations by authors

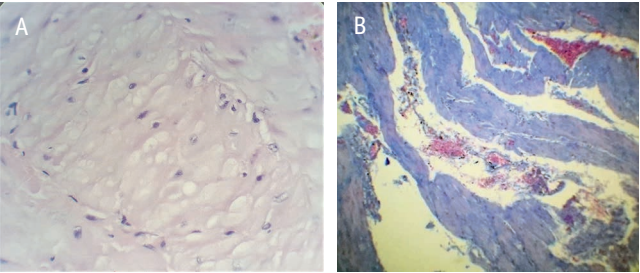


Рис. 2. Микрофотография миометрия.

Разобщенность гладких миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 2. Microphotograph of the myometrium.

Dissociation of smooth myocytes. H&E staining, $\times 40$

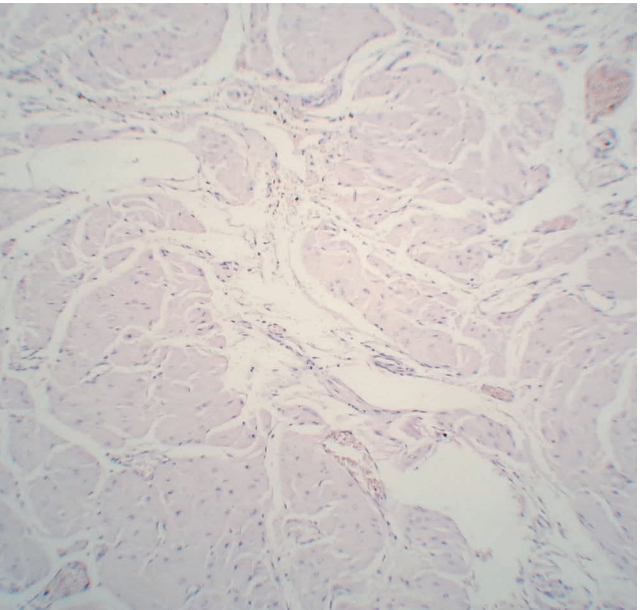


Таблица 4. Оценка шейки матки по шкале Бишоп

Table 4. Uterine cervix assessment using the Bishop score

Степень зрелости шейки матки	Основная группа (n = 65)		Группа сравнения (n = 45)	
	абс.	%	абс.	%
Незрелая (5 и менее баллов)	31	47,7	13	28,9
Недостаточно зрелая (6–7 баллов)	18	27,7	18	40,0
Зрелая (8 и более баллов)	16	24,6	14	31,1

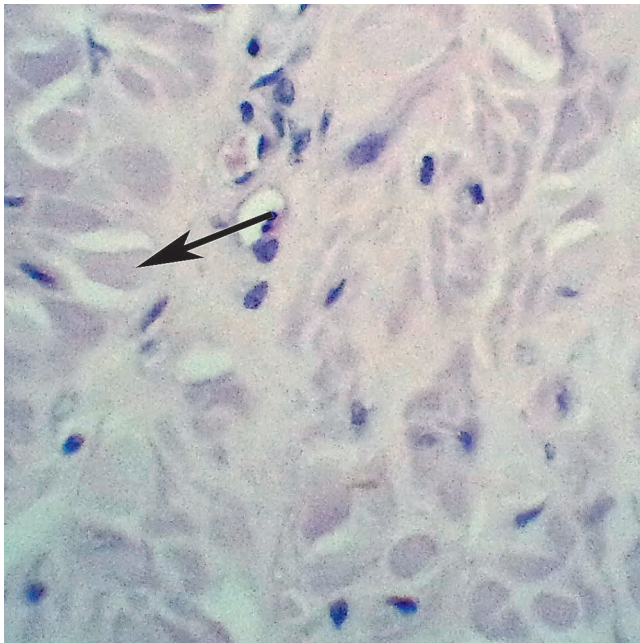
Таблица 5. Выраженность морфологических критериев в миометрии у обследуемых женщин, баллы, $M \pm SD$

Table 5. Intensity of morphological criteria in the myometrium of examined women, score, $M \pm SD$

Морфологические критерии	Основная группа (n = 65)	Группа сравнения (n = 45)	p
Степень разобщенности	1,69 ± 0,74	1,36 ± 0,84	0,01
Степень дезорганизации	1,33 ± 0,99	0,95 ± 0,98	0,04
Изолирующиеся миоциты	0,90 ± 0,85	0,59 ± 0,60	0,01
Гидропическая дистрофия	1,55 ± 0,87	1,43 ± 1,04	0,26

Рис. 3. Микрофотография миометрия. Стрелка — изолирующиеся гладкие миоциты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Microphotograph of the myometrium. Arrow point to smooth myocytes. H&E staining, $\times 200$



Кроме перечисленных признаков, была выделена такая группа клеток миометрия, как изолирующиеся гладкие миоциты (рис. 3). Подобные миоциты определялись достоверно чаще в препаратах тканей матки у женщин основной группы ($p = 0,01$) (табл. 5), что также позволяет выделить данный критерий в качестве морфологического эквивалента АРД.

При сравнении выраженности морфологических показателей у исследуемых пациенток выявлена статистически значимая разница между основной группой ($6,81 \pm 1,83$) и группой сравнения ($4,11 \pm 2,18$); $p = 0,001$. Такие выделенные и описанные морфологические изменения, как высокая степень дезорганизации пучков гладких миоцитов ($p = 0,04$), интерстициальный отек ($p = 0,01$) и выраженная степень изолирующихся гладких миоцитов ($p = 0,01$), могут свидетельствовать о нарушении (дискоординации) родовой деятельности и предопределять тактику последующего родоразрешения в пользу КС.

Учитывая, что данные критерии определялись у пациенток основной группы со статистически значимой частотой, можно считать эти признаки прогностическими при диагностике состояния миометрия и риска развития АРД при последующих родах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследований большинства авторов [23–25], главным в профилактике АРД является своевременное выявление предрасполагающих факторов, изучению которых посвящена значительная часть научных работ.

Одним из основных предикторов, влияющих на течение беременности и исход родов, является наличие общесоматических заболеваний [26]. Отмечено, что у исследуемых женщин репродуктивного возраста выявлено более 55% случаев экстрагенитальных заболеваний, со статистически значимой разницей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и высокой частотой варикозной болезни у пациенток с АРД. Это может отражать снижение адаптационных возможностей организма, особенностей структуры и функций соединительной ткани у таких пациенток.

По данным ряда исследователей [27], инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза приводят к морфоструктурной перестройке миометрия и изменению рецепторного аппарата матки, что способствует формированию АРД. В нашем исследовании у 21,5 и 15,6% женщин основной группы и группы сравнения соответственно установлена заболеваемость хламидиозом. Эти данные коррелируют с результатами исследователей, которые также отмечают высокую частоту инфекций урогенитального тракта у пациенток с АРД [28].

Немаловажную роль в развитии хронического эндометрита отводят внутриматочным выскабливаниям у женщин с медабортами и самопроизвольными неполными выкидышами в анамнезе [5], частота которых также превалирует в группе пациенток с АРД, в связи с чем данный критерий был выделен как фактор риска.

Большинство авторов [24, 25] указывают, что единственным прогностически надежным признаком АРД является наличие незрелой шейки к началу родов, поэтому мы также определяли данный параметр у наших пациенток и выявили статистически значимую разницу: 31 (47,7%) и 13 (28,9%) случаев в основной и группе сравнения соответственно, в связи с чем можно считать эти признаки прогностическими при диагностике состояния миометрия и риска развития АРД при последующих родах.

Исследования свидетельствуют о том, что расположение плаценты по передней стенке матки ассоциировано с увеличением риска АРД [18, 29]. В нашей работе у 40 (61,5%) женщин основной группы и 14 (31,1%) пациенток группы сравнения диагностировали расположение плаценты по передней стенке матки, что совпадает с данными литературы и позволяет нам выделить этот критерий как прогностический в диагностике АРД.

Согласно данным ряда авторов [27], одна из причин структурной перестройки миометрия, заключающаяся в инволютивных, дистрофических процессах и усилении секреции коллагена, — хроническая тканевая гипоксия, которая зачастую является следствием воспалительного процесса, особенно у женщин при наличии урогенитальной инфекции. В нашем исследовании дистрофические изменения миометрия, а именно вакуольную дистрофию, диагностировали преимущественно в наружном слое миометрия у женщин с АРД. Такая форма дистрофии, характеризующаяся

образованием полостей (вакуолей), переполненных жидкостью, обусловлена нарушениями как водно-электролитного, так и белкового обмена.

Некоторые авторы указывают, что к особенностям гистологических изменений миометрия у пациенток при дискоординации родовой деятельности относится увеличение стромального компонента между пучками гладких миоцитов, уменьшение объемной плотности капилляров и других сосудов, выраженный интерстициальный отек [19]. Описанные изменения нами также определены со статистической значимостью в образцах миометрия у женщин с АД, что проявлялось разобщенностью гладких миоцитов.

Кроме того, мы отметили появление изолирующихся гладких миоцитов. Вероятно, находясь в сокращенном состоянии, миоциты округляются и отделяются от близлежащих клеток, что приводит к увеличению межщелевых контактов и нарушению сократительной деятельности миометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К клинико-анамнестическим факторам риска развития АД относятся:

- патология сердечно-сосудистой системы и варикозное расширение вен;

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- наличие в анамнезе внутриматочных выскабливаний;
- незрелая шейка матки на доношенном сроке беременности;
- расположение плаценты по передней стенке матки.

Таким образом, высокая частота оперативного родоразрешения пациенток с АД диктует необходимость не только поиска предикторов, но и определения четких критериев морфологической оценки миометрия при данной патологии. В связи с этим во время первого КС целесообразно выполнение биопсии миометрия для гистологического исследования с целью определения степени дезорганизации и разобщенности пучков гладких миоцитов, интенсивности и распространенности изолирующихся гладких миоцитов и их балльной оценки от 0 до 3 с внесением полученных результатов в паспорт родильницы.

Оценка факторов риска, а также морфологических эквивалентов АД при последующей беременности и родах позволит выбрать оптимальную тактику родоразрешения, выделить группы женщин как для повторного планового КС, так и для возможного ведения родов через естественные пути, что имеет важное практическое значение в условиях высокой частоты оперативного родоразрешения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Себякина Т.А. — обзор публикаций по теме исследования, сбор, статистическая обработка клинического материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Иванова О.Ю. — разработка дизайна исследования, выделение клинических групп, общее руководство исследованием, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sebyakina, T.A. — review of publications on the research topic, collection, statistical processing of clinical material, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Ivanova, O.Yu. — development of the study design, selection of clinical groups, general management of the study, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Informed consent

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 1 от 14.01.2013. Участники исследования были проинформированы о целях и методологиях, исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациенток на участие и публикацию данных.

The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Kursk State Medical University, protocol No. 1 dated 14.01.2013. Study participants were informed about the goals and methodologies; the study was conducted with the voluntary informed consent of the patients for participation and publication of data.

Благодарность / Acknowledgments

Выражаем огромную благодарность Ишуниной Татьяне Александровне, д. м. н., профессору кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России за помощь в описании и консультировании гистологических препаратов.

We express our deep gratitude to Tatyana Aleksandrovna Ishunina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Kursk State Medical University for her assistance in describing and consulting histological preparations.

Об авторах / About the authors

Себякина Татьяна Александровна / Sebyakina, T.A. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7750-2010. <https://orcid.org/0009-0007-6706-549X>. E-mail: doctor_gyn11@mail.ru

Иванова Оксана Юрьевна / Ivanova, O.Yu. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5064-5808. <https://orcid.org/0000-0003-2350-1740>. E-mail: ivanova01@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 450–67. Ailamazyan E.K. Obstetrics: textbook. M.: GEOTAR-Media; 2019: 450–67. (in Russian)
2. Thuillier C., Roy S., Peyronnet V., Quibel T. et al. Impact of recommended changes in labor management for prevention of the primary cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(3):341.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog. 2017.12.228
3. Пекарев О.Г., Брега Е.С., Луньков С.С., Гус А.И. Клинико-эластографическая оценка вариантов подготовки незрелой шейки матки к родам. *Доктор.Ру.* 2019;11(166):22–8. Pekarev O.G., Brega E.S., Lunikov S.S., Gus A.I. Clinical and elastographic assessment of immature vesical cervix preparations for delivery. *Doctor.Ru.* 2019;11(166):22–8. (in Russian). DOI 10.31550/1727-2378-2019-166-11-22-28
4. Милыева Н.М., Ковалев В.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. и др. Возможности персонализированного прогнозирования формирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести. *Уральский медицинский журнал.* 2018;13(168):33–9. Milyaeva N.M., Kovalev V.V., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A. et al. Possibilities of personified prediction the formation of the primary powerless labour and severity. *Ural Medical Journal.* 2018;13(168): 33–9. (in Russian). DOI 10.25694/URMJ.2018.13.44
5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080 с. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: national leadership.* M.: GEOTAR-Media; 2019: 1080 p. (in Russian)
6. LeFevre N.M., Krumm E., Cobb W.J. Labor dystocia in nulliparous women. *Am. Fam. Physician.* 2021;103(2):90–6
7. Мудров В.А., Якимова А.В., Зиганшин А.М. Оптимизация метода родоразрешения женщин при развитии аномалий родовой деятельности. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;3(135):49–56. Mudrov V.A., Yakimova A.V., Ziganshin A.M. Optimisation of the delivery method for women in development of abnormalities of labour. *Siberian Medical Review.* 2022;3(135):49–56. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-3-49-56
8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1072 с. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I. *Obstetrics: textbook.* M.: GEOTAR-Media; 2020. 1072 p. (in Russian)
9. Hamm R.F., Teefey C.P., Dolin C.D., Durnwald C.P. et al. Risk of cesarean delivery for women with obesity using a standardized labor induction protocol. *Am. J. Perinatol.* 2021;38(14):1453–8. DOI: 10.1055/s-0041-1732459
10. Nahaee J., Abbas-Alizadeh F., Mirghafourvand M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. Pre- and during- labour predictors of dystocia in active phase of labour: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):425. DOI: 10.1186/s12884-020-03113-5
11. Qian X., Shi S.Q., Li P., Garfield R.E. et al. Simultaneous recording and analysis of uterine and abdominal muscle electromyographic activity in nulliparous women during labor. *Reprod. Sci.* 2017;24(3):471–7. DOI: 10.1177/1933719116658704
12. Sivarajasingam S.P., Imami N., Johnson M.R. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J. Endocrinol.* 2016;231(3):R101–19. DOI: 10.1530/JOE-16-0157
13. Monir-Bishty E., Pierce S.J., Kupittayanant S., Shmygol A. et al. The effects of metabolic inhibition on intracellular calcium and contractility of human myometrium. *BJOG.* 2003;110(12):1050–6
14. Saucedo A.M., Cahill A.G. Evidence-based approaches to labor induction. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2023;78(3):171–83. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001110
15. Цхай В.Б., Домрачева М.Я., Менцик М.М., Брюханова А.А. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных методов индукции родовой деятельности при доношенной беременности: рандомизированное проспективное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2024;23(2):38–44. Tskhay V.B., Domracheva M.Ya., Mentsik M.M., Bryuhanova A.A. et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of different methods of labor induction in full-term pregnancy: a randomized prospective study. *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2024;23(2): 38–44. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-2-38-44
16. Vyas V., Guerra D.D., Bok R., Powell T. et al. Adiponectin links maternal metabolism to uterine contractility. *FASEB J.* 2019;33(12):14588–601. DOI: 10.1096/fj.201901646R
17. Подтетнев А.Д., Братчикова Т.В., Котайш Г.А. Регуляция родовой деятельности: учебно-методическое пособие. М.: РУДН; 2004. 24 с. Podtetenev A.D., Bratchikova T.V., Kotaish G.A. *Regulation of labor activity: teaching aid.* M.: RUDN; 2004. 24 p. (in Russian)
18. Петрич Л.Н., Новикова О.Н. Дискоординация родовой деятельности: факторы риска. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(2):59–65. Petrich L.N., Novikova O.N. Risk factors of abnormal uterine activity. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2021;6(2):59–65. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-59-65
19. Зефирова Т.П., Мальцева Л.И. Прогнозирование аномалий родовой деятельности у беременных с хронической урогенитальной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2007;7(2):21–6. Zefirova T.P., Maltseva L.I. Prediction of abnormal labor activity in pregnant females with chronic urogenital infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist.* 2007;7(2):21–6. (in Russian)
20. Болозов М.А., Пенжоян Г.А. Исследование совокупности факторов, влияющих на развитие аномалий родовой деятельности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(2):45–51. Bologov M.A., Penzhoyan G.A. Study of multiple factors influencing the development of anomalies of labor activity. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(2):45–51. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-45-51
21. Liu Y., Gong Q., Yuan Y., Shi Q. Prediction model for labour dystocia occurring in the active phase. *J. Obstet. Gynaecol.* 2023;43(1):2174837. DOI: 10.1080/01443615.2023.2174837
22. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир; 1969. 646 с. Lilly R. *Pathohistological technique and practical histochemistry.* M.: World; 1969. 646 p. (in Russian)
23. Денисова Т.Г., Хабибрахманова Л.Х., Шорников А.И., Иргашева Р.У. и др. Аномалии родовой деятельности. Проблема современного акушерства. Актуальные пути профилактики. *Здравоохранение Чувашии.* 2021;4:67–79. Denisova T.G., Habibrahmanova L.H., Shornikov A.I., Irgasheva R.U. et al. Anomalies of labor activity. The problem of modern obstetrics. Current ways of prevention. *Healthcare of Chuvashia.* 2021;4:67–79. (in Russian). DOI: 10.25589/GIDUV.2021.26.83.008
24. Guan P., Tang F., Sun G., Ren W. Prediction of emergency cesarean section by measurable maternal and fetal characteristics. *J. Investig. Med.* 2020;68(3):799–806. DOI: 10.1136/jim-2019-001175
25. Грищенко О.В., Мамедова С.Ш. Прогнозирование слабости родовой деятельности, ставшей причиной кесарева сечения. *Репродуктивная медицина.* 2020;2(43):56–60. Grishchenko O.V. Mamedova S.Sh. Prediction of weakness of labor activity that led to cesarean section. *Reproductive Medicine.* 2020;2 (43): 56–60. (in Russian). DOI 10.37800/RM2020-1-14
26. Мельник Е.В. Особенности анамнеза у женщин со слабостью родовой деятельности. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности.* 2021;14:205–14. Melnik E.V. Features of anamnesis in women with weakness of labor activity. *Modern Perinatal Medical Technologies in Solving Demographic Security Problems.* 2021;14:205–14. (in Russian)
27. Chen L., Wang L., Luo Y., Huang Q. et al. Integrated proteotranscriptomics of human myometrium in labor landscape reveals the increased molecular associated with inflammation under hypoxia stress. *Front. Immunol.* 2021;12:722816. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722816
28. Шокирова У.Г., Пахомов С.П., Лебедева О.П., Устюжина А.С. и др. Характер течения второй половины беременности у женщин с дискоординацией родовой деятельности. *Здравоохранение Таджикистана.* 2021;1:73–8. Shokirova U.G., Pakhomov S.P., Lebedeva O.P., Ustyuzhina A.S. et al. Character of the course of the second half of pregnancy in women with labor dystocia. *Health Care of Tajikistan.* 2021;1:73–8. (in Russian)
29. Мудров В.А. Возможности прогнозирования аномалий родовой деятельности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020; 69(5):13–26. Mudrov V.A. Possibilities for predicting abnormal labor at the present stage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(5):13–26. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD69513-26

Поступила / Received: 26.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 14.07.2024

Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности

Е.С. Ахапкина¹ ✉, Л.М. Азуева², М.И. Макиева¹, Е.С. Полушкина¹, В.В. Зубков^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния изменений тактики ведения беременности с раком молочной железы на состояние и особенности ведения новорожденных.

Дизайн. Ретроспективно-проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Осуществлены оценка и сравнение данных о ведении беременностей и особенностях состояния и ведения новорожденных в двух группах. Первую группу составили 68 новорожденных, родившиеся у матерей с раком молочной железы с 2013 по 2019 год, сведения из медицинской документации были собраны и проанализированы ретроспективно. Во вторую (проспективную) группу вошли 75 детей, рожденные у матерей с раком молочной железы во время беременности с 2020 по 2023 год. Исследование проводилось на базе отделения новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты. Группы исследования статистически значимо различались по срокам беременности на момент родоразрешения, что обусловлено изменившейся тактикой ведения пациенток с раком молочной железы во время беременности. В проспективной группе значительно больше детей (61 (81,3%) ребенок) родились доношенными ($p < 0,05$). Пролонгирование абсолютного большинства беременностей в проспективной когорте пациенток определило различия в состоянии и ведении новорожденных. Так, у детей первой группы продолжительность стационарного лечения после рождения была значимо меньше, чем во второй (4 и 7 дней соответственно, $p < 0,05$). В проспективной группе с диагнозом «Здоров» из родильного дома выписан 41 (54,7%) ребенок, в ретроспективной — всего 9 (13,2%) детей (поправка Йейтса, $p < 0,05$).

Заключение. Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что в неонатальном периоде тяжесть состояния детей, родившихся у матерей с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапии, а сроком гестации при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости. Данные нашего исследования подтверждают, что пролонгирование беременности до доношенных сроков значимо улучшает перинатальные исходы у матерей с раком молочной железы во время беременности.

Ключевые слова: новорожденные, рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, химиотерапия.

Для цитирования: Ахапкина Е.С., Азуева Л.М., Макиева М.И., Полушкина Е.С., Зубков В.В. Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности. Доктор.Ру. 2024;23(5):31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-31-36

Positive Trends in Perinatal Outcomes in Mothers with Breast Cancer during Pregnancy

E.S. Akhapkina¹ ✉, L.M. Azueva², M.I. Makieva¹, E.S. Polushkina¹, V.V. Zubkov^{1, 2}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To evaluate the impact of changes in the treatment of pregnancy with breast cancer on the condition and characteristics of the newborn.

Design. Retrospective prospective cohort study.

Materials and methods. Evaluation and comparison of data on pregnancy management and characteristics of the condition and management of newborns in two groups. The first group consisted of 68 newborns born to mothers with breast cancer from 2013 to 2019, data from medical records were collected and analyzed retrospectively. The second (prospective) group included 75 children born to mothers with breast cancer during pregnancy from 2020 to 2023. The study was conducted on the basis of the department of newborn National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

Results. The study groups differed statistically in the dates of pregnancy at the time of delivery, which is due to the changed treatment of patients with breast cancer during pregnancy. In the prospective group significantly more children (61 (81.3%) child) were born pregnant ($p < 0.05$). The absolute majority of pregnancies in a prospective cohort of patients determined differences in the condition and behavior of newborns. Thus, in the first group of children, the duration of hospital treatment after birth was significantly shorter than in the second (4 and 7 days respectively, $p = 0.000$). In the prospective group with the diagnosis «Healthy» 41 (54.7%) children were discharged from the maternity hospital, in the retrospective group only 9 (13.2%) children (Yates correction, $p < 0.05$).

✉ Ахапкина Елена Сергеевна / Akhapkina, E.S. — E-mail: e_akhapkina@oparina4.ru

Conclusion. Studies of domestic and foreign authors have shown that in the neonatal period, the severity of the condition of children born to mothers with oncological diseases, including breast cancer, is not due to the influence of the mother's disease and chemotherapy. The duration of gestation at birth and the extent of morphofunctional immaturity. Our research confirms that the extension of pregnancy before the delivery time significantly improves perinatal outcomes in mothers with breast cancer during pregnancy.

Keywords: newborn, breast cancer associated with pregnancy, chemotherapy.

For citation: Akhupkina E.S., Azueva L.M., Makieva M.I., Polushkina E.S., Zubkov V.V. Positive trends in perinatal outcomes in mothers with breast cancer during pregnancy. Doctor.Ru. 2024;23(5):31–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-31-36

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности в мире. Особую группу пациентов с онкологическими заболеваниями составляют женщины репродуктивного возраста, у которых злокачественное новообразование диагностируется во время беременности. Частота выявления онкологических заболеваний во время гестации увеличивается с каждым годом, особенно в развитых странах, в связи с увеличением возраста женщин, реализующих свою репродуктивную функцию. Одним из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний во время беременности является рак молочной железы, который встречается в 1–3 случаях на 1000 беременностей. Это заболевание особенно трудно выявить во время гестации, поскольку некоторые симптомы, включая увеличение груди и изменение ее формы и плотности, изначально считаются физиологическими проявлениями беременности [1, 2].

Лечение онкологического заболевания женщины во время беременности является мультидисциплинарной задачей, решением и исследованием которой активно занимаются врачи-онкологи, акушеры-гинекологи и неонатологи. Стоит отметить, что еще 10 лет назад основной рекомендацией для данной категории пациенток было прерывание беременности на ранних сроках или досрочное родоразрешение на более поздних сроках гестации. Так, результаты опроса бельгийских исследователей, проведенного в 2012 году среди акушеров-гинекологов и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы, показали, что половина специалистов рекомендовали прерывание беременности в случае сочетания ее с онкологическим заболеванием, другая часть предлагала индукцию преждевременных родов с последующим началом лечения в послеродовом периоде [3]. Тогда врачи не имели опыта ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы. Перед акушерами-гинекологами и онкологами стояло множество вопросов, касающихся влияния онкологического заболевания на течение беременности и развитие плода, риска метастазирования клеток через плаценту плоду, выбора схем химиотерапии, исключающих осложнения течения беременности и фетотоксичность, эффективности применяемых схем химиотерапии, позволяющих пролонгировать беременность не в ущерб жизни женщины.

Влияние химиотерапии на организм матери и плода зависит от нескольких факторов, включая продолжительность и время воздействия, дозу препаратов, достигающую плода, а также механизмы воздействия химиопрепаратов на клеточный метаболизм [2, 4].

В различных исследованиях сообщалось о неблагоприятных перинатальных исходах у женщин с раком молочной железы во время беременности, причем наиболее частым из них была названа недоношенность. По данным литературы, беременность, осложненная раком молочной железы, подвергалась большему риску преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод [5–8]. Были

также отмечены более высокие проценты задержки роста плода и мертворождений при беременностях у данной когорты пациенток [9]. Ранние неонатальные осложнения у детей матерей с раком молочной железы включали значимо более частую госпитализацию новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, гематологические нарушения (особенно неонатальную анемию), низкий вес при рождении и другие расстройства, связанные с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью (респираторный дистресс-синдром, метаболические нарушения, сепсис, желтуху новорожденных и некротизирующий энтероколит) [10, 11].

Зарубежные и отечественные работы говорят о большом вкладе в проблему акушерских и неонатальных осложнений именно ятрогенного эффекта преждевременной индукции родов для возможности применения более агрессивных схем химиотерапии у матери сразу после родоразрешения [10, 12].

Отдельное внимание ученых уделялось риску плацентарного метастазирования рака молочной железы. Однако за несколько десятилетий изучения данного вопроса не было зарегистрировано ни одного случая отдаленного метастазирования плода. Вовлечение плода возможно при ворсинчатой инвазии материнских раковых клеток, при этом метастазы в плаценту обычно ограничиваются ее межворсинчатым пространством. Эпигенетические изменения плаценты и последующие потенциальные долгосрочные риски, с которыми могут столкнуться дети при беременности с метастазами в плаценту, должны быть дополнительно изучены в будущих проспективных исследованиях [13, 14].

Транзиторная миелосупрессия новорожденного является редким, но потенциально серьезным неонатальным осложнением, вызванным воздействием химиотерапии. Чтобы избежать этого риска и последующих гематологических осложнений во время родов, таких как кровотечение, сепсис или смерть, предлагается по крайней мере трехнедельный период между последним введением химиотерапии и родами, чтобы дать возможность костному мозгу плода восстановиться [15].

Современные рекомендации по ведению беременных женщин с онкологическими заболеваниями включают пролонгирование беременности до доношенных сроков с применением химиотерапии [16]. В настоящее время разработаны схемы лечения, позволяющие минимизировать токсическое воздействие препаратов на плод. Применение химиотерапии считается безопасным и приемлемым во втором и третьем триместрах беременности. Комплексная работа профильных специалистов позволяет улучшить онкологические и акушерские исходы.

В Национальном медицинском исследовательском центре имени академика В.И. Кулакова с 2013 по 2023 год наблюдались более 1300 женщин с онкологическими заболеваниями во время гестации. За 10 лет рекомендации лечения беременной женщины с раком молочной железы и их новорожденных менялись по результатам проведения научных исследований онкологов, акушеров-гинекологов и неонатологов Центра. Анализ результатов полученных исследований позволил оптимизировать тактику ведения данной

когорты пациенток: она предусматривает пролонгирование беременности по возможности до доношенных сроков с лечением женщин разрешенными химиотерапевтическими препаратами, что также соответствует мировым стандартам.

Целью данного исследования явилась оценка влияния изменений тактики ведения беременности с раком молочной железы на состояние и особенности ведения новорожденных.

Дизайн: ретроспективно-проспективное когортное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования были выделены две группы новорожденных, родившихся у матерей с раком молочной железы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2013 по 2023 год. Первую (ретроспективную) группу сравнения составили 68 детей, родившиеся у 65 матерей с раком молочной железы с 2013 по 2019 год. Во вторую (проспективную) группу вошли 75 новорожденных у 75 матерей с раком молочной железы, рожденные с 2020 по 2023 год.

В работе оценивались возраст пациенток, существующий паритет, особенности ведения беременности пациенток, включающие время постановки диагноза рака молочной железы, количество проведенных курсов и виды препаратов химиотерапии во время беременности, осложнения после проведенного лечения, наличие сопутствующих соматических и акушерских патологий, вид и особенности родоразрешения. У новорожденных оценивались срок гестации и антропометрические данные при рождении, особенности и сроки госпитализации в стационаре, возникновение отдельных состояний, характерных для периода новорожденности, данные дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, состояние и диагноз новорожденного при выписке.

Выделенные качественные и количественные параметры из анализируемой медицинской документации вносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку проводили методами вариационной описательной статистики с использованием программы MedCalc. Для распределения количественных признаков проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае, когда распределение данных в выборке отличалось от нормального, результаты представлены как медиана (25–75-й процентиля). При анализе качественных признаков оценивали частоту встречаемости в % и распределение по стратам. Значимость различий рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Если число ожидаемого явления было от 5 до 10, для подсчета использовалась поправка Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании № 13 от 21 декабря 2022 года комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Законными представителями новорожденных после разъяснения целей и этапов научной работы были подписаны информированные добровольные согласия на участие в научном исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективную группу (2013–2019 годов) вошли 68 новорожденных, родившиеся у 65 матерей с установлен-

ным диагнозом рака молочной железы, возраст которых на момент наступления беременности был в среднем $34,0 \pm 4,7$ года. Для 10 (15,4%) матерей данная беременность была первой, в среднем в этой когорте пациенток — третьей по счету. При этом у 35 (53,8%) пациенток наблюдался отягощенный акушерский анамнез: у 9 (13,8%) женщин в медицинской документации сообщалось о предыдущих самопроизвольных выкидышах, у 14 (21,5%) в анамнезе были неразвивающиеся беременности, у 2 (3,1%) — антенатальная гибель плода, еще у 6 (9,2%) — первичное или вторичное бесплодие. У 6 (9,2%) пациенток данная беременность наступила с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Диагноз рака молочной железы в ретроспективной группе был установлен в среднем на 20 ± 8 неделе беременности, после чего пациенткам было назначено лечение: 48 (73,8%) женщин проходили во время гестации от 1 до 10 курсов моно- или полихимиотерапии препаратами адреобластин, циклофосфан, доксорубин, паклитаксел, карбоплатин (данные медицинской документации не отражают точных схем лечения и использованных препаратов у всех пациенток).

Согласно медицинским записям, беременность у 35 (53,8%) пациенток протекала с токсикозом, у 14 (21,5%) женщин отмечалась угроза прерывания беременности на ранних сроках, у 3 (4,6%) — симптомы преэклампсии, у 5 (7,7%) пациенток беременность была сопряжена с гестационным сахарным диабетом, во время 4 (6,2%) беременностей наблюдалась селективная задержка роста плода, у 9 (13,8%) женщин — нарушение маточно-плацентарного кровотока. Особое внимание обращала на себя анемия после химиотерапевтического лечения у половины (33 (50,7%)) пациенток, тяжесть которой была пропорциональна количеству проводимых курсов химиотерапии.

У 41 (63,1%) женщины на различных сроках гестации была проведена операция кесарева сечения. При этом показанием для оперативного родоразрешения почти у половины пациенток (19 из 41 (46,3%) женщины) было необходимое досрочное родоразрешение для дальнейшего более агрессивного лечения матери.

Проспективную группу исследования (2020–2023 годов) составили 75 детей, родившиеся у 75 женщин в среднем возрасте $35,5 \pm 5,1$ года во время наступления беременности, ассоциированной с раком молочной железы (различия с ретроспективной группой не были статистически значимы). У основной части пациенток был паритет, и данная беременность в среднем была третьей по счету, при этом для 16 (21,3%) женщин она являлась первой. Об отягощенном акушерском анамнезе сообщила 41 (54,7%) пациентка: у 9 (12,0%) были самопроизвольные выкидыши, у 18 (24,0%) — неразвивающаяся беременность, у 1 (1,3%) — антенатальная гибель плода во время предыдущей беременности, у 7 (9,3%) — трудности в зачатии. При этом только у 2 (2,7%) женщин зачатие произошло с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Диагноз рака молочной железы в проспективной группе пациенток в среднем был установлен чуть раньше, чем в ретроспективной — на 17 ± 7 неделе беременности, однако данные различия между группами не были значимы. Лечение химиотерапевтическими препаратами осуществлялось у 65 (86,7%) пациенток. Было проведено от 1 до 12 курсов химиотерапии (в среднем 4 курса), у 32 (42,7%) беременных для лечения использовалась схема АС (доксорубин + циклофосфамид), другим женщинам были назначены

препараты доцетаксел, карбопластин, паклитаксел, эпирубин, таргетная терапия трастузумабом. После родов в проспективной группе 45 (60,0%) пациенткам понадобилось продолжение химиотерапии, еще 2 (2,7%) женщинам была назначена гормональная и 1 (1,3%) — лучевая терапия.

Беременность, ассоциированная с онкологическим заболеванием, протекала без особенностей только у 3 (4,0%) пациенток (без проведения химиотерапевтического лечения во время гестации). У 27 (36,0%) женщин отмечался токсикоз, у 17 (22,7%) — угроза прерывания беременности на разных сроках, только у 1 (1,3%) пациентки была преэклампсия; нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержка роста плода не выявлены ни у одной беременной проспективной группы. Продолжала обращать на себя внимание анемия, тяжесть которой коррелировала с количеством проведенных курсов химиотерапии у 37 (49,3%) женщин.

В проспективной группе большинство беременных было родоразрешено на доношенных сроках естественным путем. Всего было проведено 12 (16,0%) операций кесарева сечения, что значительно меньше того же показателя в ретроспективной группе ($p < 0,05$). Все причины для оперативного родоразрешения относились к акушерским: клинически узкий таз, преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности.

Статистически значимо исследуемые группы различались по срокам беременности на момент родоразрешения, что обусловлено изменившейся тактикой ведения пациенток с раком молочной железы во время беременности. Так, в ретроспективной группе 37 (54,4%) новорожденных родились недоношенными на сроке гестации от 28/0 до 36/9 недель, и менее половины детей (31 (45,6%) ребенок) родились с 37/0 до 40/0 недель гестации на доношенных сроках. В проспективной группе 14 (18,7%) новорожденных родились недоношенными и большинство детей (61 (81,3%) ребенок) родились доношенными после 37 недель гестации. Таким образом, в проспективной группе родились доношенными значительно больше детей (81,3%), чем в ретроспективной (41,3%) ($p < 0,05$). Данные наглядно представлены на рисунке 1.

Пролонгирование абсолютного большинства беременностей пациенток в проспективной когорте определило различия в состоянии и ведении новорожденных. По результатам

исследования, дети, рожденные с 2020 по 2023 год, имели в среднем массу при рождении $2957,7 \pm 385,6$ г, что значительно больше, чем показатель у новорожденных ретроспективной группы — $2710,1 \pm 577,1$ г ($p = 0,001$). Диагноз «Маловесный к сроку гестации» был выставлен только 2 (2,6%) детям из проспективной группы, в отличие от 9 (13,3%) новорожденных ретроспективной.

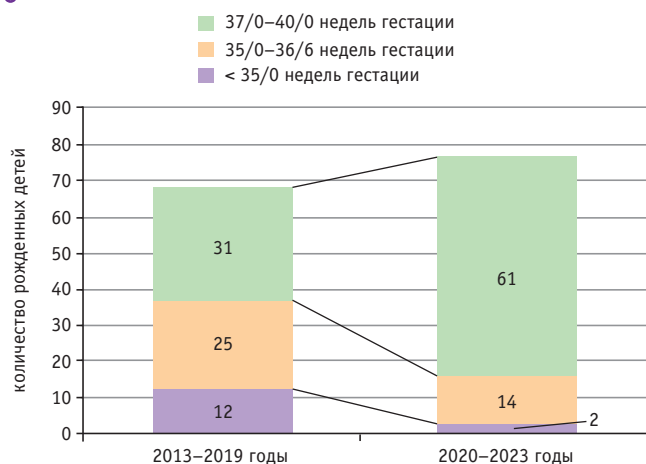
В проспективной группе 72 (96,0%) ребенка получили при рождении оценку по шкале АПГАР 8/9 баллов и были переведены после родов в отделение новорожденных. Из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии были переведены 3 (4,2%) новорожденных, их состояние было оценено как тяжелое в связи с развитием дыхательных нарушений, 2 (2,6%) из них понадобилось проведение реанимационных мероприятий (респираторная поддержка СРАР) в родильном зале. В дальнейшем еще 2 (2,6%) детей в первые сутки жизни были переведены в отделение реанимации в связи с развитием дыхательных нарушений. Позже из отделения физиологии по разным причинам были переведены в отделение патологии новорожденных еще 13 (17,3%) детей.

Меньше половины новорожденных (31 (45,6%) ребенок) из ретроспективной группы получили оценку по шкале АПГАР 8/9 баллов. В отделение новорожденных были переведены 46 (67,6%) детей, что значительно меньше показателя проспективной группы ($p < 0,05$). Еще 22 (32,4%) ребенка по состоянию средней степени тяжести в связи с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью были переведены из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения, 14 (20,6%) из них понадобилось проведение реанимационных мероприятий в родильном зале (13 новорожденным — применение СРАР, 3 — ИВЛ). Еще 1 (1,5%) ребенок 36 недель гестации также был переведен в отделение реанимации из отделения физиологии в связи с ухудшением состояния, 12 (17,6%) новорожденных переведены в отделение патологии новорожденных из отделения новорожденных.

При сравнении особенностей ведения детей в неонатальном периоде было выявлено, что 19 (27,9%) новорожденных из ретроспективной группы нуждались в респираторной поддержке, 6 (8,8%) детям был введен Курсорурф. Инфекционно-воспалительные заболевания были отмечены у 19 (27,9%) детей, которым была назначена антибактериальная терапия (у 13 установлена врожденная инфекция, у 2 выставлен диагноз врожденный сепсис, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — омфалит), 4 (5,9%) новорожденным также была назначена противогрибковая терапия. У 15 (22,1%) детей наблюдалась дискинезия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 6 (8,8%) — геморрагический синдром (у 3 было желудочное кровотечение, у 3 — кровоизлияние в кожу), 3 (4,4%) детям проводилась трансфузия плазмы, 2 (2,9%) — трансфузия эритроцитарной массы. У 8 (11,7%) новорожденных отмечалась анемия, 7 из них проводилась антианемическая терапия. Гипербилирубинемия, не связанная с гемолитической болезнью, диагностирована у 23 (33,8%) детей ретроспективной группы, им проводилась фототерапия до нормализации уровня билирубина в крови.

У 3 (4,4%) детей по результатам нейросонографии (НСГ) отмечалось внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1-й степени, у 1 (1,4%) ребенка по магнитно-резонансной томографии диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция, по эхокардиографии (ЭХО-КГ) у 1 (1,4%) ребенка было найдено открытое овальное окно, у 12 (17,6%) детей

Рис. 1. Распределение детей, рожденных у матерей с раком молочной железы, по сроку гестации
Fig. 1. Distribution of children born to mothers with breast cancer, depending on their gestation age



отмечалось межпредсердное сообщение, по ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и почек у 2 (2,9%) детей была выявлена пиелозктазия почек, еще у 2 (2,9%) — крипторхизм.

В проспективной группе 4 (5,3%) ребенка нуждались в проведении респираторной терапии, что было значительно меньше, чем в ретроспективной группе (точный критерий Фишера, $p < 0,05$), ни одному ребенку не понадобилось введение Курсурфа. Инфекционно-воспалительные заболевания были выявлены у 8 (10,7%) новорожденных (у 4 — врожденная пневмония, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — инфекция кожных покровов), что также значительно меньше, чем тот же показатель у детей ретроспективной группы (поправка Йейтса, $p < 0,05$). У 1 (1,3%) ребенка наблюдалась дискинезия ЖКТ, у 3 (4,0%) — геморрагический синдром в виде кровоизлияния в кожу. Анемия была отмечена у 9 (12,0%) новорожденных, что соответствует показателю ретроспективной группы, 4 детям была проведена антианемическая терапия. У 8 (10,7%) детей была диагностирована гипербилирубинемия, потребовавшая проведение фототерапии, что значительно меньше данного показателя в ретроспективной группе (поправка Йейтса, $p < 0,05$) и было связано с меньшим количеством недоношенных и поздних недоношенных новорожденных.

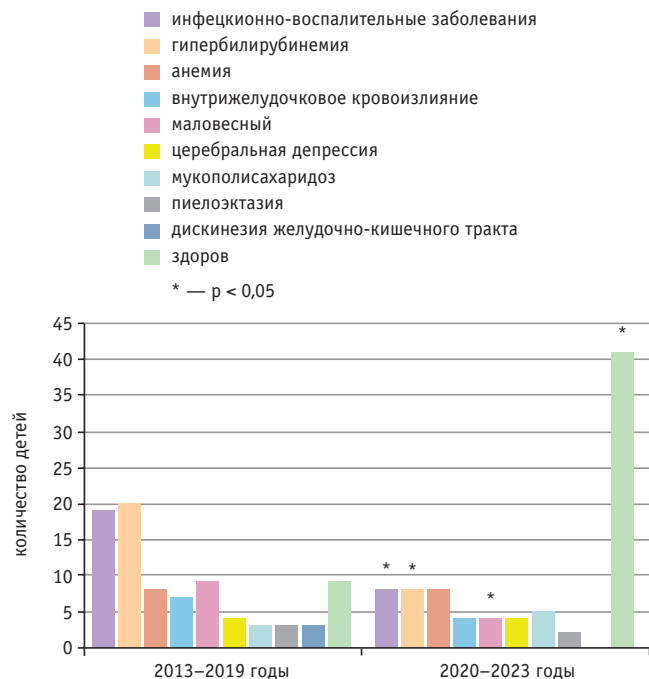
У 4 (5,3%) детей также наблюдалась нейтропения по анализу крови (в ретроспективной группе — у 1 ребенка). Согласно результатам проведенных УЗИ, по НСГ у 4 (5,3%) детей установлено ВЖК 1-й степени, по ЭХО-КГ у 1 (1,3%) ребенка отмечался дефект межжелудочковой перегородки, у 5 (6,7%) — значимое межпредсердное сообщение, по УЗИ ОБП и почек у 1 (1,3%) новорожденного была обнаружена пиелозктазия, у 1 (1,3%) — мегауретер, еще у 1 (1,3%) ребенка — крипторхизм.

У детей проспективной группы длительность стационарного лечения после рождения была значительно меньше, чем в ретроспективной группе (4 и 7 дней соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, ни в одной из групп не наблюдалось тяжелых инвалидизирующих поражений центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, не отмечалось тяжелых пороков развития; возникновение инфекционно-воспалительных заболеваний, гипербилирубинемии недоношенных, дискинезии ЖКТ связано с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью новорожденных. Значимым различием между группами являлось количество детей, выписанных из родильного дома с диагнозом «Здоров»: в проспективной группе — 41 (54,7%) ребенок, в ретроспективной — всего 9 (13,2%) детей (поправка Йейтса, $p < 0,05$). Наглядно струк-

Рис. 2. Основные диагнозы детей, рожденных у матерей с раком молочной железы во время беременности, при выписке

Fig. 2. Primary diagnoses of children born to mothers with breast cancer during pregnancy (at discharge)



тура основных диагнозов детей при выписке из родильного дома представлена на рисунке 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совсем недавно онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности, ставило жизнь матери в конфликт с ее плодом. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов было установлено, что в неонатальном периоде тяжесть состояния детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапией, а сроком гестации при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости. Результаты нашего исследования подтверждают, что пролонгирование беременности до доношенных сроков значительно улучшает перинатальные исходы у матерей с раком молочной железы во время беременности.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ахупкина Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Азиева Л.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Макиева М.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, написание текста рукописи; Полушкина Е.С. — отбор, обследование и лечение пациентов; Зубков В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Akhupkina, E.S. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the article; Azueva, L.M. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data; Makieva, M.I. — design development of research, selection, examination and treatment of patients, collection of clinical material, writing the article; Polushkina, E.S. — selection, examination and treatment of patients; Zubkov, V.V. — design development of the study, critical content testing, approval of the article for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that there is no external funding for the study.

Этическое утверждение / Informed consent

Исследование одобрено на заседании № 13 от 21 декабря 2022 года комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Законными представителями новорожденных после разъяснения целей и этапов научной работы были подписаны информированные добровольные согласия на участие в научном исследовании.

The study was approved at the session № 13 of 21 December 2022 by the commission on ethical biomedical research under National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. The legal representatives of newborn research after explaining the objectives and stages of scientific work have signed informed voluntary consent to participate in the scientific study.

Об авторах / About the authors

Ахупкина Елена Сергеевна / Akhupkina, E.S. — аспирант, младший научный сотрудник отделения новорожденных № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5350-2810. <https://orcid.org/0000-0002-5874-0082>. E-mail: e_akhupkina@oparina4.ru

Азуева Ламара Магомедовна / Azueva, L.M. — ординатор 1-го года кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0009-0001-4241-8697>. E-mail: azueva99@mail.ru

Макиева Мзия Ильинична / Makieva, M.I. — к. м. н., врач-неонатолог, заведующая отделением новорожденных № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4473-9470. <https://orcid.org/0000-0002-2632-4666>. E-mail: m_makieva@oparina4.ru

Полушкина Евгения Сергеевна / Polushkina, E.S. — к. м. н., старший научный сотрудник 2-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-8664. <https://orcid.org/0000-0002-1945-0154>. E-mail: epolushkina@mail.ru

Зубков Виктор Васильевич / Zubkov, V.V. — д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-9297. <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>. E-mail: viktor.zubkov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johansson A.L.V., Fredriksson I., Mellemkjaer L., Stensheim H. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: an overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. *Eur. J. Cancer*. 2021;155:106–15. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.008
- Esposito S., Tenconi R., Preti V., Groppali E. et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4899. DOI: 10.1097/MD.00000000000004899
- Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K., Petkovic S. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;167(1):18–23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.026
- Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P. et al. Cancer during pregnancy: the oncologist overview. *World J. Oncol.* 2019;10(1):28–34. DOI: 10.14740/wjon1177
- Poggio F., Tagliamento M., Pirrone C., Soldato D. et al. Update on the management of breast cancer during pregnancy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3616. DOI: 10.3390/cancers12123616
- Wang M., Yin Z., Miao J., Wu Y. The fetal outcomes after neoadjuvant platinum and paclitaxel chemotherapy during pregnancy: analysis of three cases and review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet. Springer Berlin Heidelberg*. 2022;305(1):49–54. DOI: 10.1007/s00404-021-06113-8
- Shechter Maor G., Czuzoj-Shulman N., Spence A.R., Abenhaim H.A. Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: population-based study on 11 million births. *Breast J.* 2019;25(1):86–90. DOI: 10.1111/tbj.13156
- Esposito G., Franchi M., Dalmartello M., Scarfone G. et al. Obstetric and neonatal outcomes in women with pregnancy associated cancer: a population-based study in Lombardy, Northern Italy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):31. DOI: 10.1186/s12884-020-03508-4
- Cordeiro C.N., Gemignani M.L. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast J.* 2017;23(2):200–5. DOI: 10.1111/tbj.12780
- Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Vavoulidis E. et al. Breast carcinogenesis during pregnancy: molecular mechanisms, maternal and fetal adverse outcomes. *Biology (Basel)*. 2023;12(3):408. DOI: 10.3390/biology12030408
- Bajpai J., Simha V., Shylasree T.S., Sarin R. et al. Pregnancy associated breast cancer (PABC): report from a gestational cancer registry from a tertiary cancer care centre, India. *Breast*. 2021;56:88–95. DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.005
- Макиева М.И., Матвеева Н.К., Ванько Л.В., Цой Т.А. и др. Клико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями. *Акушерство и гинекология*. 2017;11:92–9. Makieva M.I., Matveeva N.K., Vanko L.V., Tsoi T.A. et al. Clinical and immunological characteristics of newborns infants from mothers with cancers. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;11:92–9. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2017.11.92-99
- Glanc P. Fetal and placental metastases associated with maternal cancers. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2023;48(5):1784–92. DOI: 10.1007/s00261-023-03852-x
- McGettigan M., Thomas K., Kamath A. Cancer in pregnancy: treatment effects. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2023;48(5):1774–83. DOI: 10.1007/s00261-022-03787-9
- Cardonick E.H., O’Laughlin A.E., So S.C., Fleischer L.T. et al. Paclitaxel use in pregnancy: neonatal follow-up of infants with positive detection of intact paclitaxel and metabolites in meconium at birth. *Eur. J. Pediatr.* 2022;181(4):1763–66. DOI: 10.1007/s00431-021-04260-3
- Ахмедова А.И., Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Мирошина Е.Д. и др. Воздействие химиотерапии на здоровье детей, рожденных у матерей с лимфомами и раком молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:155–63. Akhmedova A.I., Shmakov R.G., Polushkina E.S., Miroshina E.D. et al. Impact of chemotherapy on the health of babies born to mothers with lymphomas and breast cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;3:155–63. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.3.155-163 

Поступила / Received: 22.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.08.2024

Интраоперационный гемостаз при преждевременном отделении нормально расположенной плаценты — право выбора

Н.А. Жаркин, Н.А. Бурова, А.Е. Мирошников ✉, Ю.А. Шатилова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность различных вариантов гемостатических швов в борьбе с акушерским кровотечением, обусловленным преждевременным отделением нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Дизайн. Аналитический обзор и когортное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности методов интраоперационного гемостаза на основании данных 24 отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных проблеме ПОНРП, за последние 10 лет (2014–2024 гг.). Полученные сведения сопоставили с результатами использования локального алгоритма интраоперационного гемостаза у 182 женщин с кровотечениями, произошедшими в ГУЗ «Клинический родильный дом № 2» города Волгограда в 2010–2023 гг. В основную группу вошли 138 (75,8%) пациенток, у которых проведена деваскуляризация матки с обеих сторон в двух уровнях. Группу сравнения составили 44 женщины, у которых применялись компрессионные швы по B-Linch: в 37 (20,3%) случаях накладывались только компрессионные швы, в 7 (3,9%) использована комбинация этих методов.

Результаты. По литературным данным, ПОНРП является наиболее частой причиной кровотечений, потребовавших хирургического гемостаза. Деваскуляризация матки позволила сохранить орган у 135 из 138 пациенток, в то время как при применении компрессионных швов и комбинации их с деваскуляризацией матка была сохранена у 37 из 44 прооперированных родильниц (отношение шансов — 8,514; 95% доверительный интервал: 2,098–34,544), что подтверждает статистически значимую эффективность деваскуляризации.

Заключение. Интраоперационную остановку маточного кровотечения целесообразно начинать с деваскуляризации матки. Этот относительно простой в исполнении способ гемостаза при маточном кровотечении во время кесарева сечения может быть методом выбора в родовспомогательных учреждениях 1-й и 2-й групп.

Ключевые слова: акушерское кровотечение, преждевременное отделение нормально расположенной плаценты, деваскуляризация матки, компрессионные швы на матку.

Для цитирования: Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Мирошников А.Е., Шатилова Ю.А. Интраоперационный гемостаз при преждевременном отделении нормально расположенной плаценты — право выбора. Доктор.Ру. 2024;23(5):37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-37-42

Intraoperative Hemostasis in Case of Placenta Abruption — the Right of Choice

N.A. Zharkin, N.A. Burova, A.E. Miroshnikov ✉, Yu.A. Shatilova

Volgograd State Medical University; 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation 400066

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effectiveness of various variants of hemostatic sutures in the fight against obstetric bleeding caused by premature rupture of placenta and prevention of massive blood loss.

Design. Analytical review and cohort retrospective study.

Materials and methods. The analysis of the effectiveness of intraoperative hemostasis methods was carried out on the basis of data from 24 domestic and foreign scientific publications devoted to the problem of PPRP over the past 10 years (2014–2024). The information obtained was compared with the results of using a local algorithm for intraoperative hemostasis in 182 women with bleeding that occurred in the Clinical Maternity Hospital No. 2 in Volgograd in 2010–2023. The main group included 138 (75.8%) patients who underwent uterine devascularization on both sides at two levels. The comparison group consisted of 44 women who used B-Linch compression sutures: in 37 (20.3%) cases, only compression sutures were applied, in 7 (3.9%) a combination of these methods was used.

Results. According to the literature, placenta abruption is the most common cause of bleeding that required surgical hemostasis. Uterine devascularization allowed the organ to be preserved in 135 out of 138 patients, while with the use of compression sutures and their combination with devascularization, the uterus was preserved in 37 out of 44 operated maternity hospitals (OR — 8.514; 95% CI: 2.098–34.544), which confirms the statistically significant effectiveness of devascularization.

Conclusion. It is advisable to start intraoperative stop of uterine bleeding caused by placenta abruption with uterine devascularization. This relatively easy-to-perform method of hemostasis in uterine bleeding may be the method of choice in maternity hospitals of the 1st and 2nd groups.

Keywords: uterine bleeding, premature separation of a normally located placenta, devascularization of the uterus, compression sutures on the uterus.

For citation: Zharkin N.A., Burova N.A., Miroshnikov A.E., Shatilova Yu.A. Intraoperative hemostasis in case of placenta abruption — the right of choice. Doctor.Ru. 2024;23(5):37–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Одна из наиболее частых патологий, требующих проведения хирургического гемостаза у беременных и рожениц — пре-

ждевременное отделение нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Значительно реже встречаются травма сосудистого пучка, гипотоническое состояние матки вследствие

✉ Мирошников Анатолий Евгеньевич / Miroshnikov, A.E. — E-mail: a639ea@gmail.com

ее перерастяжения (крупный или гигантский плод, многоплодная беременность), тазовое предлежание плода и др.

До настоящего времени проблема ПОНРП остается во многом загадочной. Латинский термин *abruptio placentae* в буквальном переводе означает «разрыв плаценты» — внезапный несчастный случай. В научной литературе применяется громоздкое, но наиболее точное название этой патологии «преждевременное отделение нормально расположенной плаценты». Таким образом, исключаются случаи отделения предлежащей плаценты, имплантированной в области внутреннего зева шейки матки.

Частота данной патологии невелика. По многочисленным данным, она колеблется от 0,4 до 4,4% [1–5]¹. Неоднозначные показатели частоты отслойки плаценты объясняются использованием разных статистических критериев в национальных системах здравоохранения. Так, в США распространенность ПОНРП — от 0,6 до 1% беременностей [2]. В странах Северной Европы зарегистрирована меньшая частота — 0,4–0,5%. В некоторых странах Юго-Восточной Азии — 3,5–3,8% [3]. В России, по результатам отчета Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2019 году эта патология встречалась с частотой 9,3 на 1000 родов (0,9%) [6].

Данное осложнение беременности нередко сопряжено с преждевременными родами. Причиной 40–60% случаев досрочного завершения гестации является ПОНРП [7]. Это в 9,3 раза чаще, чем при доношенных сроках беременности (2,8 против 0,3% соответственно) [8].

Основной патогенетический процесс ПОНРП — возникновение ретроплацентарной гематомы в базальном слое децидуальной оболочки (*decidua basalis*) [1]. Гематома появляется из-за острого внутридецидуального кровоизлияния, вызванного разрывом маточно-плацентарных спиральных артериол.

Следует отметить, что единого представления о причинах и механизмах развития отслойки нет, как нет и надежных прогностических признаков приближения катастрофы. Большинство исследователей утверждают, что несомненными факторами риска являются состояние тромбофилии, инфекционно-воспалительные процессы при беременности, патология плаценты, иммунологические нарушения. При этом признано, что степень влияния этих факторов различна.

В исследовании Н.И. Фроловой и Т.Е. Белокрыницкой (2020) показано, что наиболее информативными предикторами ПОНРП оказались девять факторов риска, которые в порядке убывания распределились следующим образом [9]:

- задержка роста плода;
- плацентарные нарушения;
- плод мужского пола;
- преэклампсия;
- сочетание генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA;
- сочетание генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT;
- патология амниона (многоводие или маловодие);
- инфекционные процессы при беременности;
- безводный промежуток более 12 часов;
- табакокурение.

В то же время нередко случаи, когда катастрофа случается при отсутствии перечисленных факторов риска ПОНРП. К примеру, оно имеет тенденцию повторяться у родственников женщины первой степени родства, что предполагает

роль генетической предрасположенности. Т. Workalemahu и соавт. (2018) представили весомые доказательства существования вариантов ДНК, которые кодируют гены, увеличивающие риск отслойки плаценты [10].

S. Rasmussen и соавт. (2018) установили, что женщины, сами родившиеся с малой массой к сроку родов, имеют повышенный риск тяжелой отслойки плаценты (относительный риск (ОР) — 1,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,3–1,8). Наличие малой массы к сроку беременности в анамнезе у других членов семьи усиливает риск («эффект поколения») [11].

Настораживающие данные получены в многоцентровом когортном исследовании V. Souter и соавт. (2023). Был оценен риск отслойки плаценты на фоне профилактического приема ацетилсалициловой кислоты (АСК). Изучено течение 71 627 родов, произошедших в 19 роддомах США за период с января 2019 по декабрь 2021 г. АСК принимали по рекомендации 6677 (9,3%) беременных. Основаниями для профилактического назначения АСК стали возраст беременных старше 30 лет, высокий индекс массы тела, гипертензия до беременности, предстоящие первые роды.

Выявлено, что риск преждевременной отслойки плаценты выше на фоне профилактического приема АСК (скорректированное отношение шансов (ОШ) — 1,44; 95% ДИ: 1,04–2,00). Исследователи пришли к выводу, что безопасность профилактического приема АСК требует дальнейшего изучения, так как может повышать риск ПОНРП и послеродового кровотечения [12].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании L. Nicholls-Dempsey и соавт. (2023) показано, что на частоту ПОНРП влияет уровень доходов семьи. Так, в когорте родильниц с невысоким доходом вероятность ПОНРП оказалась на 0,2% выше, чем у женщин с высокими доходами (ОР = 0,892 (0,853–0,934), $p < 0,0001$) [13].

Общепринятое мнение, что отслойка плаценты имеет очевидные симптомы, такие как вагинальное кровотечение, боль в животе, дистресс плода и сонографически обнаруживаемая ретроплацентарная гематома, попытались оспорить вьетнамские исследователи (2020). Они выполнили ретроспективный обзор 100 медицинских карт пациенток с диагнозом отслойки плаценты, основанном на общем клиническом осмотре плаценты во время операции. Анализ показал, что лишь при 67% кесаревых сечений диагноз поставили до операции [14]. В 33% случаев до операции преждевременная отслойка плаценты не была диагностирована. Авторы пришли к выводу, что даже при наличии дистресса плода, болей в животе, гипертонуса матки все же основное внимание обращают на наличие вагинального кровотечения и ультразвуковых признаков отслойки.

Обобщая многочисленные аргументы, показывающие невозможность прогнозирования ПОНРП, следует согласиться с А. Lueth и соавт. (2022), которые утверждают, что «всех женщин следует отнести к группе риска, поскольку лишь немногие материнские характеристики тесно связаны с последующей отслойкой» [5]. Такой неутешительный вывод обязывает практикующих врачей находиться в постоянной готовности к оказанию экстренной помощи пациентке с ПОНРП — родоразрешению путем операции кесарева сечения. Результативность помощи зависит от дальнейшего способа профилактики массивной кровопотери, вероятность которой при этой патологии близка к 100% [15, 16]².

¹ Преждевременная отслойка плаценты. Клинические рекомендации. М.; 2023. 37 с.

² Там же.

Для уменьшения операционной кровопотери и достижения надежного гемостаза предложено множество различных методик. Среди них компрессионные швы на матку, наложение турникетов, сосудистых зажимов, клеммирование маточных артерий, наложение гемостатического наружно-маточного сборочного надплацентарного шва, бинтование матки [15, 17–21].

Согласно клиническим рекомендациям РФ «Послеродовое кровотечение», «...если кровотечение развивается во время кесарева сечения, рекомендовано наложить гемостатические компрессионные швы в модификации, которой владеет врач». Здесь есть риск принятия хирургом решения, не адекватного клинической ситуации, поскольку различные гемостатические швы отличаются техникой выполнения и механизмом действия, обеспечивающего гемостаз.

Наиболее популярны для интраоперационного гемостаза компрессионные швы различных модификаций. При этом их эффективность составляет около 70% [22]. Механизм действия большинства состоит в сдавлении матки в продольном либо поперечном направлении. Сосудистые пучки при этом остаются свободными, и не ограничивается приток крови к матке из магистральных сосудов, кровоток в них не снижается.

В связи с этим имеется риск осложнений, таких как рецидив кровотечения в связи с коагулопатией потребления на фоне ПОНРП. Возможны и технические осложнения в виде «сползания» лигатуры по ребру матки (B-Linch), а также сшивание передней и задней стенок матки, попадание в просвет шва большого объема мышечной ткани с вероятностью некроза матки; ущемление придатков матки, петель кишки, прядей сальника; рубцово-ишемическая дегенерация миометрия, пиометра, внутриматочные синехии. Отдаленными последствиями подобных операций являются спаечная болезнь, кишечная непроходимость, нарушения менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности [23]. Все эти многочисленные риски существенно снижают значение компрессионных швов как средств приоритетного выбора.

Альтернативным методом внешней компрессии матки является ее деваскуляризация. В основе этого метода лежит принципиально иной механизм гемостаза. Перевязка *arteria uterina* с обеих сторон, как и наложение турникета в области нижнего сегмента матки или даже лигирование магистральных сосудов (*arteria iliaca interna*) обеспечивают временную ишемизацию органа, снижение притока крови к телу матки и, как результат, уменьшение кровопотери. Создаются условия для тромбирования кровоточащих сосудов. Дополнительным положительным эффектом является освобождение сосудистой системы от излишней крови, накопившейся во время гипотонического состояния, что способствует сокращению матки [24].

Цель исследования: оценить эффективность различных вариантов гемостатических швов в борьбе с акушерским кровотечением, обусловленным ПОНРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности методов интраоперационного гемостаза при ПОНРП на основании данных 24 отечественных и зарубежных научных публикаций за последние 10 лет (2014–2024 гг.). Полученные сведения сопоставили с результатами использования локального алгоритма интраоперационного гемостаза у 182 женщин с кровотечениями, произошедшими в ГУЗ «Клинический родильный дом № 2»

города Волгограда в 2010–2023 гг. В основную группу вошли 138 (75,8%) пациенток, у которых провели деваскуляризацию матки с обеих сторон в двух уровнях. Группу сравнения составили 44 женщины, у которых применяли компрессионные швы по B-Linch: в 37 (20,3%) из 182 случаев накладывались только компрессионные швы, в 7 (3,9%) случаях использовалась комбинация этих методов.

Критерий включения в исследование: кровотечения из матки в связи с ПОНРП, потребовавшие хирургического гемостаза. Критерий исключения: кровотечения, связанные с травмами родового канала.

Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил $30,65 \pm 6,44$ года в основной группе и $32,5 \pm 6,05$ года в группе сравнения ($p = 0,834$). Жительниц г. Волгограда в основной группе было 86 (62,3%), проживающих в районах области и иногородних — 52 (37,7%). В группе сравнения соотношение городских и сельских жительниц было схожим — 28 (63,6%) и 16 (36,4%) соответственно (количество тех и других значимо не различалось, $ОШ = 0,934$; 95% ДИ: 0,256–1,658).

Для количественных показателей проведен тест на соответствие распределения нормальному (критерий Шапиро — Уилка). Для описания показателей в случае нормального распределения рассчитаны средние значения (M) и стандартные отклонения (SD), для описания качественных показателей — абсолютные частоты и проценты.

Для сравнения количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использован критерий Стьюдента, для сравнения качественных показателей — точный критерий Фишера. Дополнительно для определения размера эффекта рассчитывали $ОШ$ и границы его 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведения хирургического гемостаза при ПОНРП представлены в таблице.

Деваскуляризация матки позволила сохранить орган у 135 из 138 пациенток, в то время как при использовании компрессионных швов и комбинации их с деваскуляризацией матка была сохранена у 37 из 44 прооперированных родильниц ($ОШ = 8,514$; 95% ДИ: 2,098–34,544), причем в это число входит один случай, когда применялась комбинация компрессии и деваскуляризации, что демонстрирует статистически значимую эффективность деваскуляризации.

В 27 из 138 случаев деваскуляризация выполнена с объемом кровопотери, превышающем допустимый и не соответствующем категории «массивной», но с неудовлетворительной сократительной способностью матки и высоким риском рецидива кровотечения.

На фоне уже произошедшей ПОНРП к факторам такого риска нами отнесены акушерские причины, способствовавшие перерастяжению матки (крупный плод, двойня, тазовое предлежание плода), преэклампсия тяжелой степени, критическая тромбоцитопения (менее 15 000 тромбоцитов), повторное кесарево сечение (более двух), низкое прикрепление плаценты или ее расположение на передней стенке матки, большие ее размеры, сегментарная аномалия матки, тяжелые экстрагенитальные заболевания, например сахарный диабет 1 типа, метаболический синдром на фоне ожирения и др.

Ни в одном из этих случаев не было допущено массивной кровопотери и послеоперационных осложнений, связанных с техникой наложения гемостатических швов.

Таблица. Результаты использования разных вариантов хирургического гемостаза при преждевременном отделении нормально расположенной плаценты

Table. The results of using different variants of surgical hemostasis in placenta abruption

Год	Компрессионные швы	Деваскуляризация матки	Комбинация компрессии и деваскуляризации	Гистерэктомия
2010	5	2	—	—
2011	6	7 (–1)	4	1
2012	6	7	—	—
2013	7 (–2)	12	—	2
2014	4 (–1)	16 (–1)	1	2
2015	2	15	—	—
2016	1 (–)	26	—	1
2017	1	9	—	—
2018	—	10	—	—
2019	1	5	—	—
2020	1 (–)	4	1	1
2021	1 (–)	5 (–1)	1(–)	3
2022	2	8	—	—
2023	—	12	—	—
Итого	37 (–6)	138 (–3)	7 (–1)	10

Примечание. (–n) — отрицательный эффект, выполнена гистерэктомия.

Note. (–n) is a negative effect, hysterectomy performed.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПОНРП — это непредсказуемое акушерское осложнение, и оно чревато опасностью прогрессирования коагулопатии потребления, рецидивами гипотонического состояния матки и кровотечения в раннем послеоперационном периоде [2, 7]³. В связи с этим для повышения эффективности гемостаза важно выбрать адекватный и наиболее подходящий для каждого конкретного случая вариант наложения гемостатических швов [1, 24]. Представленный клинический опыт показывает, что при ПОНРП таким вариантом является деваскуляризация матки, а не компрессионные швы. Восстановление кровотока в сосудах матки обеспечивается медленным ослаблением гемостатических швов за счет инволюции матки. Помимо надежного гемостаза, данный метод имеет ряд краткосрочных эффектов: быстрое сокращение матки, уменьшение объема лохий в первые трое суток, отсутствие негативного влияния на лактацию [25].

Для достижения надежного гемостаза методом деваскуляризации требуется соблюдать ряд особенностей техники операции (рис.).

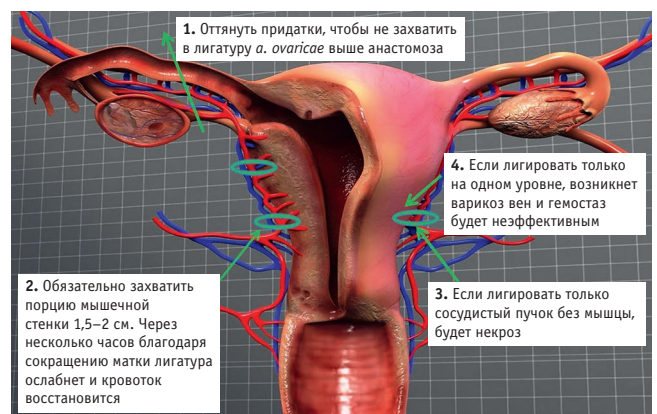
Целесообразно произвести экстериоризацию матки, то есть вывести ее в рану. Матку следует отклонить в одну сторону, а придатки вместе с круглой связкой — в противоположную, и после этого проводить лигирование. Данная манипуляция позволяет обеспечить свободный доступ к ребрам матки, тем самым минимизируется риск перевязки мочеточников при наложении лигатур нижнего уровня.

Сначала накладывается лигатура в области нижнего сегмента матки. Отступив на 1,5–2 см от края ребра, нужно хирургической иглой проколоть толщу миометрия спереди назад с выколом сзади. После этого в обратном направле-

Рис. Профилактика технических ошибок

при деваскуляризации матки (https://static.wixstatic.com/media/b62108_ecf73d0ccb00f9f95909efbd80c47d.jpg/v1/fill/w_150,h_113,al_c,q_80,usm_0.66_1.00_0.01/b62108_ecf73d0ccb00f9f95909efbd80c47d.jpg)

Fig. The prevention of technical errors in case of devascularization (https://static.wixstatic.com/media/b62108_ecf73d0ccb00f9f95909efbd80c47d.jpg/v1/fill/w_150,h_113,al_c,q_80,usm_0.66_1.00_0.01/b62108_ecf73d0ccb00f9f95909efbd80c47d.jpg)



нии, сзади наперед, прокалывается широкая связка матки в безсосудистой зоне. Нити прочно связываются, и концы их отсекаются. Следующий шов накладывается в области трубно-маточного угла. Следует отступить вниз от собственной связки яичника на 1–1,5 см. Сначала игла проводится через

³ Преждевременная отслойка плаценты. Клинические рекомендации...

толщу миометрия, а затем — в обратном направлении сквозь безсосудистую зону широкой связки матки. Нити прочно связываются, и концы их отсекаются. В аналогичном порядке лигатуры накладываются с другой стороны.

Необходимо стремиться наложить лигатуры ниже уровня разреза на матке. Это обеспечивает вовлечение в нее сосудистых веточек, расположенных в зоне угла разреза. После наложения всех четырех лигатур и зашивания разреза на матке ее вправляют в брюшную полость и далее заканчивают операцию обычным способом. Если гемостаз методом деваскуляризации остается недостаточным или сомнительным, можно дополнительно наложить компрессионные швы, что было сделано у 7 из 138 пациенток.

Для выполнения данной операции не требуется дополнительных хирургических инструментов, помимо тех, которые используются во время кесарева сечения. В качестве шовного материала следует отдать предпочтение прочным

толстым (№ 6 USP) синтетическим рассасывающимся нитям (например, викрилу или полисорбу) на большой атравматичной игле № G 40–48.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационную остановку маточного кровотечения, обусловленного ПОНРП, целесообразно начинать с деваскуляризации матки, которая оказалась более эффективной, чем компрессионные швы, и сопровождалась меньшим числом гистерэктомий. Этот относительно простой в исполнении и доступный в условиях обычной операционной способ гемостаза при маточном кровотечении может быть методом выбора в родовспомогательных учреждениях 1-й и 2-й групп. Полагаем, что для его освоения и профилактики технических ошибок, сохранения мануальных навыков необходим ежеквартальный тренинг на муляже с применением симуляционных средств обучения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Жаркин Н.А. — разработка концепции, планирование научной работы, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бурова Н.А., Шатилова Ю.А. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи; Мирошников А.Е. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zharkin, N.A. — concept development, planning of scientific work, collection of clinical material, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Burova, N.A., Shatilova, Yu.A. — collection of clinical material, review of publications on the topic of the article; Miroshnikov, A.E. — collection of clinical material, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Жаркин Николай Александрович / Zharkin, N.A. — профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6309-0515. <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>. E-mail: zharkin55@mail.ru

Бурова Наталья Александровна / Burova, N.A. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8596-4642. <https://orcid.org/0000-0002-0546-8732>. E-mail: natalia-burova@yandex.ru

Мирошников Анатолий Евгеньевич / Miroshnikov, A.E. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4009-3588. <https://orcid.org/0000-0002-3731-0825>. E-mail: a639ea@gmail.com

Шатилова Юлия Александровна / Shatilova, Yu.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7403-5848. <https://orcid.org/0000-0002-6903-9793>. E-mail: juliashatilova2012@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brăila A.D., Gluhovschi A., Neacsu A., Lungulescu C.V. et al. Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(1): 187–95.
- Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am. J. Perinatol.* 2017;34(10):935–57. DOI: 10.1055/s-0037-1599149
- Qiu Y., Wu L., Xiao Y., Zhang X. Clinical analysis and classification of placental abruption. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(18):2952–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1675625
- Aktürk E., Emeklioğlu Ç.N., Cingilioğlu B., Genç S. et al. Risk factors and maternal/fetal outcomes of pregnant women with abruptio placenta: a retrospective, descriptive study. *J. Health Sci. Med.* 2022;5(6):1535–40. DOI: 10.32322/jhsm.1161262
- Lueth A., Blue N., Silver R.M., Allshouse A. et al. Prospective evaluation of placental abruption in nulliparous women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8603–10, DOI: 10.1080/14767058.2021.1989405
- Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2020. 169 с. Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V. et al. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and maternity services in the Russian Federation. М.; 2020. 169 p. (in Russian)
- Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А. и др. Преждевременная отслойка плаценты у беременных с преэклампсией. Многоцентровое когортное обсервационное ретроспективное исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(4):5–16. Rudakova I.S., Shifman E.M., Tikhova G.P., Andriyakhova M.A. et al. Placental abruption in pregnant women with pre-eclampsia: a multicenter cohort observational retrospective study. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(4):5–16. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-4-5-16
- Kluwagant D., Wainstock T., Sheiner E., Pariente G. Preterm delivery; who is at risk? *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2279. DOI: 10.3390/jcm10112279

9. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска. *Гинекология*. 2020;22(4):6–10. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E. A predictive model to calculate the probability of placental abruption in patients with initially low obstetric risk. *Gynecology*. 2020;22(4):6–10. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200150
10. Workalemahu T., Enquobahrie D.A., Gelaye B., Thornton T.A. et al. Abruption placenta risk and genetic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;219(6):617.e1–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.042
11. Rasmussen S., Ebbing C., Linde L.E., Baghestan E. Placental abruption in parents who were born small: registry-based cohort study. *BJOG*. 2018;125(6):667–74. DOI: 10.1111/1471-0528.14837
12. Souter V., Painter I., Sitcov K., Khalil A. Propensity score analysis of low dose aspirin and bleeding complications in pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2024;63(1):81–7. DOI: 10.1002/uog.27472
13. Nicholls-Dempsey L., Badeghiesh A., Baghlaif H., Dahan M.H. How does high socioeconomic status affect maternal and neonatal pregnancy outcomes? A population-based study among American women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X*. 2023;20:100248. DOI: 10.1016/j.eurox.2023.100248
14. Hoa N.H., Tuyen N.T.M. Unpredictable placental abruption: case series. *Case Rep. Clin. Med.* 2020; 9(6):165–75. DOI: 10.4236/crcm.2020.96024
15. Feduniw S., Warzecha D., Szymusik I., Wielgos M. Epidemiology, Prevention and management of early postpartum hemorrhage — a systematic review. *Ginekol. Pol.* 2020;91(1):38–44. DOI: 10.5603/GP.2020.0009
16. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1080 с. Savelieva G.M., Sukhyh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: national guide*. M.: GEOTAR-Media; 2022. 1080 p. (in Russian)
17. Хасанов А.А., Галявеева А.Р. Новая модель лечения акушерских кровотечений. *Практическая медицина*. 2019;17(6, ч. 2):32–4. Khasanov A.A., Galyaveeva A.R. A new model for the treatment of obstetric bleedings. *Practical Medicine*. 2019;17(6 Pt2):32–4. (in Russian). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-32-34
18. Ниязметов Р.Э., Матякубов Б.Б., Хабибуллаев Д.М. Особенности лечения массивного акушерского кровотечения в ретроспективной группе. *Медицина невідкладних станів*. 2020;16(4):70–4. Niyazmetov R.E., Matyakubov B.B., Khabibullaev D.M. Features of the treatment of massive obstetric bleeding in the retrospective group. *Emergency Medicine*. 2020;16(4):70–4. (in Russian). DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207934
19. Escobar M.F., Nassar A.H., Theron G., Barnea E.R. et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;157(suppl1):3–50. DOI: 10.1002/ijgo.14116
20. Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медяникова И.В., Жилин А.В. и др. Способ остановки послеродового кровотечения путем наложения гемостатического наружно-маточного сборочного надплацентарного шва. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):53–61. Barinov S.V., Tirskaia Yu.I., Medyanikova I.V., Zhilin A.V. et al. Procedure for stopping postpartum hemorrhage with a hemostatic external uterine assembly supraplacentar suture. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):53–61. (in Russian)
21. 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. Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artymuk D.A. Methods of compression hemostasis in the management of postpartum hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;12:16–24. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2023.203
22. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Семёнова Э.Р., Бирюкова Е.И. и др. Компрессионные швы на матку как терапия массивного послеродового кровотечения: 5-летний отчет. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):151–9. Rukhlyada N.N., Krylov K.Yu., Semenova E.R., Biryukova E.I. et al. Uterine compression sutures as a therapy for massive postpartum hemorrhage: a 5-year report. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):151–9. (in Russian)
23. Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Волков А.Е. Обоснование применения нового компрессионного шва для остановки гипотонического кровотечения у родильниц. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;4:66–72. Kanzurova M.R., Rymashevsky A.N., Volkov A.E. Rationale for application of a new compression suture to stop hypotonic haemorrhage in puerperant women. *Siberian Medical Review*. 2022;4:66–72. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-4-66-72
24. Жаркин Н.А., Булавская Ю.В., Жаркин Ф.Н. Интраоперационная остановка и профилактика акушерских кровотечений. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;4:100–3. Zharkin N.A., Bulavskaya Yu.V., Zharkin F.N. Intraoperative stoppage and prevention of obstetric bleeding. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2014;4:100–3. (in Russian) 

Поступила / Received: 03.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 01.08.2024

Состояние гемостаза как фактор риска рефрактерного послеродового кровотечения

Н.В. Артымук¹✉, Т.Ю. Марочко¹, Д.А. Артымук², С.В. Апресян², Н.Б. Колесникова¹, А.В. Аталян³, Н.М. Шибельгут⁴, Н.А. Батина⁴

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Кемерово

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Россия, г. Иркутск

⁴ ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную оценку основных параметров гемостаза перед родоразрешением у пациенток с рефрактерными послеродовыми кровотечениями (ПРК) и без ПРК.

Дизайн. Ретроспективное исследование по типу «случай — контроль» (копия — пара 1 : 3).

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациенток с рефрактерными ПРК (основная группа) и 165 женщин без ПРК (контрольная группа). Уровень гемоглобина, тромбоцитов и гематокрит определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus на основе технологии SF Cube, уровень фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени — на автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-1600 на основе технологии мультиволнового анализа. Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом. Анализ полученных данных и их визуализация проводились с применением языка программирования Python версии 3 и библиотек pandas, scipy.stats, matplotlib.pyplot.

Результаты. Кровопотеря при родоразрешении в основной группе была существенно выше, чем в контрольной и составила соответственно 1478,18 (679,78) и 462,12 (209,32) мл ($p < 0,001$). Уровень фибриногена перед родоразрешением у женщин с рефрактерными ПРК по сравнению с данными контрольной группы был статистически значимо ниже: 3,9 (3,3; 4,5) и 4,4 (3,9; 4,96) г/л соответственно ($p = 0,002$). Другие показатели гемостаза не имели статистически значимых различий между группами.

Заключение. У пациенток с рефрактерным ПРК уровень фибриногена был статистически значимо ниже, чем у женщин без этого осложнения. Показатель фибриногена менее 3,95 г/л может являться предиктором рефрактерного ПРК (AUC 95% ДИ: 0,65 (0,55; 0,75)).

Ключевые слова: рефрактерное послеродовое кровотечение, фибриноген, факторы риска, гемостаз.

Для цитирования: Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Апресян С.В., Колесникова Н.Б., Аталян А.В., Шибельгут Н.М., Батина Н.А. Состояние гемостаза как фактор риска рефрактерного послеродового кровотечения. Доктор.Ру. 2024;23(5):43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-43-49

Hemostasis as a Risk Factor for Refractory Postpartum Hemorrhage

N.V. Artyumuk¹✉, T.Yu. Marochko¹, D.A. Artyumuk², S.V. Apresyan², N.B. Kolesnikova¹, A.V. Atalyan³, N.M. Shibelgut⁴, N.A. Batina⁴

¹ Kemerovo State Medical University; 22A Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

³ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; 16 Timiryazeva Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

⁴ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev; 22 Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation 650066

ABSTRACT

Aim. To conduct a comparative assessment of the main parameters of hemostasis before delivery in patients with refractory postpartum hemorrhage (PPH) and without PPH.

Design. A retrospective case — control study (copy — pair 1 : 3).

Materials and methods. The study included 55 patients with refractory PPH (main group) and 165 women without PPH (control group). The level of hemoglobin, platelets and hematocrit were determined on a hematology analyzer Mindray BC-6800 Plus based on SF Cube technology, the level of fibrinogen and activated partial thromboplastin time — on an automatic hemostasis analyzer SYSMEX CS-1600 based on multiwave analysis technology. The volume of blood loss was estimated gravimetrically. The obtained data were analyzed and visualized using the Python programming language version 3 and the pandas, scipy.stats, matplotlib.pyplot libraries.

Results. Blood loss during delivery in the main group was significantly higher than in the control group and amounted to 1478.18 (679.78) and 462.12 (209.32) mL, respectively ($p < 0.001$). The fibrinogen level before delivery in women with refractory PPH was statistically significantly lower compared to the control group: 3.9 (3.3; 4.5) and 4.4 (3.9; 4.96) g/L, respectively ($p = 0.002$). Other hemostasis parameters did not have statistically significant differences between the groups.

Conclusion. In patients with refractory PPH, the fibrinogen level was statistically significantly lower than in women without this complication. A fibrinogen level of less than 3.95 g/L may be a predictor of refractory PPH (AUC 95% CI: 0.65 (0.55; 0.75)).

Keywords: refractory postpartum hemorrhage, fibrinogen, risk factors, hemostasis.

For citation: Artyumuk N.V., Marochko T.Yu., Artyumuk D.A., Apresyan S.V., Kolesnikova N.B., Atalyan A.V., Shibelgut N.M., Batina N.A. Hemostasis as a risk factor for refractory postpartum hemorrhage. Doctor.Ru. 2024;23(5):43–49. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-43-49

✉ Артымук Наталья Владимировна / Artyumuk, N.V. — E-mail: artymuk@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рефрактерное послеродовое кровотечение (ПРК) — это кровотечение, не поддающееся лечению первой линии (утеротониками и транексамом) и требующее использования вмешательств второй линии терапии [1]. В этих случаях может применяться баллонная тампонада матки [2–4], рекомбинантный человеческий VIIa фактор [5] или эмболизация маточных артерий [6].

При возникновении рефрактерных ПРК нередко выполняется экстренная гистерэктомия, которая приводит к потере репродуктивной и менструальной функций [7]. Эта операция все еще остается неотложным хирургическим вмешательством, которое направлено на спасение жизни родильницы при неконтролируемом кровотечении [8].

Изучению факторов риска ПРК посвящено много исследований [9–15]. Достаточно хорошо описаны акушерские клиничко-анамнестические факторы, однако связь гематологических и гемостатических биомаркеров перед родами с риском ПРК рассматривается в единичных исследованиях с достаточно противоречивыми результатами [16]. В российских клинических рекомендациях «Послеродовое кровотечение» к группе высокого риска ПРК относят беременных с низким гематокритом¹, ряд авторов считают наиболее значимым предиктором ПРК количество тромбоцитов перед родами [16], в других работах показано прогностическое значение снижения уровня фибриногена [17–19].

Цель исследования — провести сравнительную оценку основных параметров гемостаза перед родоразрешением у пациенток с рефрактерными ПРК и без ПРК.

Дизайн: ретроспективное исследование по типу «случай — контроль».

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 309/к от 14.06.2023). Протокол исследования подготовлен с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи WMA, г. Форталеза, Бразилия, 2013 г.), документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) Совета международной организации медицинских наук (ред. 2002 г.), Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (2005 г.), другими законодательными и нормативными документами РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2021–2023 годах на клинической базе ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России в перинатальном центре (ПЦ) ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева. ПЦ является «якорной» медицинской организацией Кемеровской области — Кузбасса по профилю «акушерство и гинекология», в которую маршрутизируются, согласно локальному приказу, пациентки высокого риска ПРК.

В данном исследовании в качестве «случая» из сплошной госпитальной выборки была выделена группа пациенток (основная) с рефрактерными ПРК. Отбор женщин в группу «контроль» осуществлялся методом простой случайной выборки из общего числа пронумерованных карт пациенток

без ПРК, соответствующих критериям включения/невключения при помощи создания таблицы случайных чисел.

Расчет размера выборки осуществлялся при помощи программы «Epi info™» версии 7.2.4.0. (<https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>) при установленных следующих значениях: доверительный интервал (ДИ) — 95%, мощность — 80%, соотношение случаев и контролей — 1 : 3 для обнаружения значимого взаимодействия между низкими/нормальными (< 4/≥ 4 г/л) концентрациями фибриногена и вероятностью рефрактерного ПРК (уровень значимости — 0,05). Расчет показал, что необходимо 46 субъектов в основной группе и 137 — в контрольной. Эффективность расчета составила 99,98%.

В основную группу исследования вошли 55 пациенток с рефрактерными ПРК, родоразрешенные в ПЦ за период 2019–2022 годов. Критериями включения в данную группу были наличие ПРК, объем кровопотери 1000 мл и более, отсутствие эффекта от терапии первой линии; согласие на участие в исследовании не требовалось, так как исследование было ретроспективным и данные получали из медицинской документации. Критерии не включения: кровопотеря в родах и послеродовом периоде менее 1000 мл, полная остановка ПРК при использовании терапии первой линии. В качестве терапии первой линии, согласно федеральным клиническим рекомендациям², применялось внутривенное введение раствора окситоцина в дозе 10 МЕ и транексамовой кислоты в дозе 1000 мг.

В контрольную группу по принципу «копия — пара» 1 : 3 было отобрано 165 женщин. Критериями включения в нее были кровопотеря в родах и послеродовом периоде менее 800 мл, полная остановка ПРК при использовании терапии первой линии. Критерии не включения: наличие ПРК с объемом кровопотери более 800 мл, отсутствие эффекта от терапии первой линии.

Анамнестические данные, сведения о течении беременности и родов, а также лабораторных показателях были получены путем выкопировки из историй родов. Уровень гемоглобина, тромбоцитов и гематокрит определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus на основе технологии SF Cube, уровень фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени — на автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-1600 на основе технологии мультиволнового анализа. Забор крови проводился у беременных женщин из локтевой вены в III триместре беременности за 24–48 часов до родоразрешения. Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом путем взвешивания перевязочного материала и использования градуированных емкостей.

Результаты представлены в виде M (SD), где M — это среднее, SD (от англ. Standard Deviation) — стандартное отклонение, или Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили соответственно. Близость распределения признаков к нормальному закону оценивали с помощью критерия согласия Колмогорова — Смирнова. Анализ равенства мер центральной тенденции в двух независимых группах проводился с помощью параметрического критерия t Стьюдента (t-test) или непараметрического критерия Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Качественные данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей в виде n/N (%),

¹ Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 28.06.2024)

² Там же

где n — абсолютное значение частоты признака, N — число наблюдений в исследуемой группе, % — относительное значение частоты признака. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием двустороннего точного критерия χ^2 или критерия Фишера в случае малых значений ожидаемых частот. Уровень статистической значимости для ошибки первого рода рассматривался как $p < 0,05$. Анализ полученных данных и их визуализация проводились с применением языка программирования Python версии 3 и библиотек pandas, scipy.stats, matplotlib.pyplot. Определение оптимального порогового значения лабораторных показателей для отнесения наблюдений к исследуемым группам осуществлялось с помощью анализа ROC-кривых (ROC — Receive Operative Curve) путем обеспечения баланса между чувствительностью и специфичностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Краткая клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Частота интервенций при родоразрешении у пациенток с рефрактерными ПРК и без них отражена на рисунке 1.

Рис. 1. Частота интервенций при родоразрешении у пациенток исследуемых групп.

Примечание: * $p < 0,05$. УБТ — управляемая баллонная тампонада

Fig. 1. Rate of delivery interventions in patients from the study groups

Note. * $p < 0.05$.

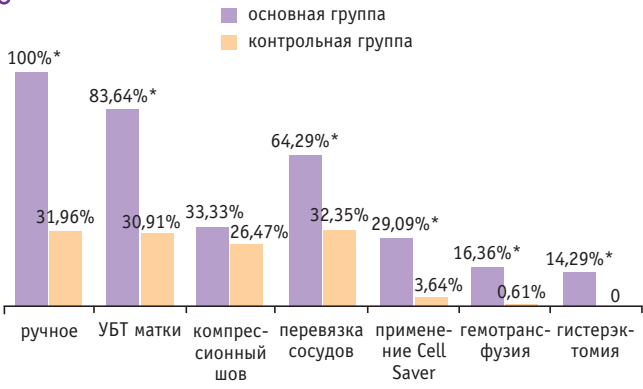


Таблица 1. Краткая клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациенток

Table 1. Clinical and anamnesic characteristics of examined patients

Показатели	Основная группа (n = 55)	Контрольная группа (n = 165)	p
Возраст, годы, M (SD)	31,8 (6,04)	30,13 (6,93)	0,076 ¹
Рост, см, M (SD)	163,73 (5,87)	162,92 (6,68)	0,453 ¹
Вес, кг, M (SD)	77,33 (14,52)	78,4 (13,78)	0,338 ²
Индекс массы тела, кг/м ² , M (SD)	28,82 (4,98)	29,55 (5,05)	0,275 ¹
Количество беременностей, абс. (%)	2,31 (1,87)	2,25 (2,51)	0,264 ²
Паритет, абс. (%)	1,42 (1,1)	1,21 (1,62)	0,036 ²
Срок беременности, недели, M (SD)	37,68 (2,5)	38,54 (2,02)	0,004 ²
Рубец на матке, абс. (%)	28/55 (50,91)	31/165 (18,79)	< 0,001 ³
Послеродовое кровотечение в анамнезе, абс. (%)	2/55 (3,64)	3/165 (1,82)	0,601 ⁴
Экстрагенитальные заболевания, абс. (%)	37/55 (67,27)	108/165 (65,45)	0,805 ³
Гинекологические заболевания, абс. (%)	22/55 (40,0)	47/165 (28,48)	0,111 ³
Анемия, абс. (%)	32/55 (58,18)	94/165 (56,97)	0,875 ³
Врастание плаценты, абс. (%)	3/55 (5,45)	1/165 (0,61)	0,005 ⁴
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	10/55 (18,18)	34/165 (20,61)	0,697 ³
Многоплодная беременность, абс. (%)	4/55 (7,27)	7/165 (4,24)	0,473 ⁴
Преждевременный разрыв плодных оболочек, абс. (%)	3/55 (5,45)	29/165 (17,58)	0,027 ⁴
Предлежание плаценты, абс. (%)	8/55 (14,55)	2/165 (1,21)	< 0,001 ⁴
Отслойка плаценты, абс. (%)	8/55 (14,55)	2/165 (1,21)	< 0,001 ⁴
Плотное прикрепление плаценты, абс. (%)	5/55 (9,09)	6/165 (3,64)	0,003 ⁴
Преэклампсия, абс. (%)	8/55 (14,55)	15/165 (9,09)	0,676 ⁴
Способ родоразрешения, абс. (%): вагинальные роды кесарево сечение	13/55 (23,64) 42/55 (76,36)	97/165 (58,79) 68/165 (41,21)	< 0,001 ³
Аномалии родовой деятельности, абс. (%)	3/13* (23,1)	29/95* (30,52)	0,115 ⁴
Гипотония матки при кесаревом сечении, абс. (%)	11/42** (26,19)	4/68** (5,88)	0,004 ⁴
Дефект гемостаза, абс. (%)	1/42** (2,38)	3/67** (4,41)	1,000 ⁴

Примечание. ¹ Критерий Стьюдента; ² критерий Манна — Уитни; ³ критерий χ^2 ; ⁴ двусторонний точный критерий Фишера. * Рассчитано на количество вагинальных родов; ** рассчитано на количество оперативных родов.

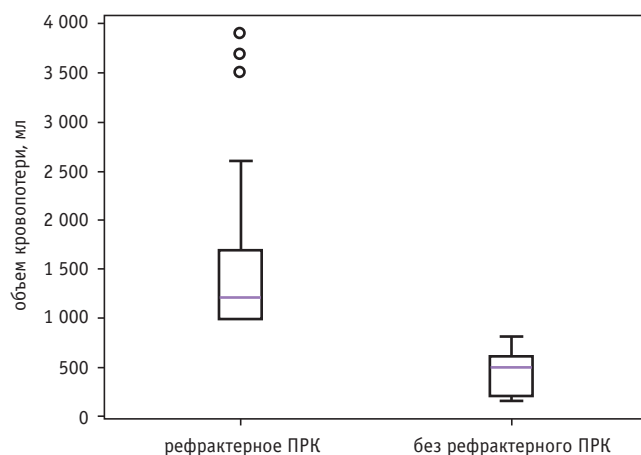
Note. ¹ Student t-test; ² Mann–Whitney U test; ³ χ^2 ; ⁴ Fisher's exact test. * Calculated on the basis of the number of vaginal deliveries; ** calculated on the basis of the number of operative deliveries.

Женщинам с рефрактерным ПРК статистически значимо чаще проводилось ручное обследование полости матки, УБТ, перевязка магистральных сосудов, использование кровозамещающих технологий, трансфузия эритроцитарной массы ($p < 0,05$). Гистерэктомия проведена 6/42 (14,29%) пациенткам основной группы, в контрольной группе не осуществлялась ($p = 0,002$).

Данные об объеме кровопотери у пациенток исследуемых групп представлены на *рисунке 2*.

Нами установлено, что кровопотеря при родоразрешении в основной группе закономерно была значительно выше, чем в контрольной, и составила соответственно 1478,18 (679,78) и 462,12 (209,32) мл ($p < 0,001$).

Рис. 2. Объем кровопотери у пациенток с массивными рефрактерными послеродовыми кровотечениями (ПРК) и без них ($p < 0,0001$)
Fig. 2. Blood loss in patients with and without major refractory postpartum haemorrhages ($p < 0.0001$)



В *таблице 2* отражены основные параметры гемостаза перед родоразрешением у пациенток с рефрактерными ПРК и без них.

Результаты исследования показали, что у пациенток с рефрактерными ПРК уровни гематокрита, гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время статистически значимо не различались с аналогичными показателями женщин без рефрактерных кровотечений.

Анализ концентрации фибриногена у пациенток исследуемых групп представлен на *рисунке 3*.

Выявлено, что уровень фибриногена в основной группе перед родоразрешением был статистически значимо

Рис. 3. Уровень фибриногена у пациенток с массивными рефрактерными послеродовыми кровотечениями (ПРК) и без них ($p = 0,002$)
Fig. 3. Fibrinogen levels in patients with and without major refractory postpartum haemorrhages ($p = 0.002$)

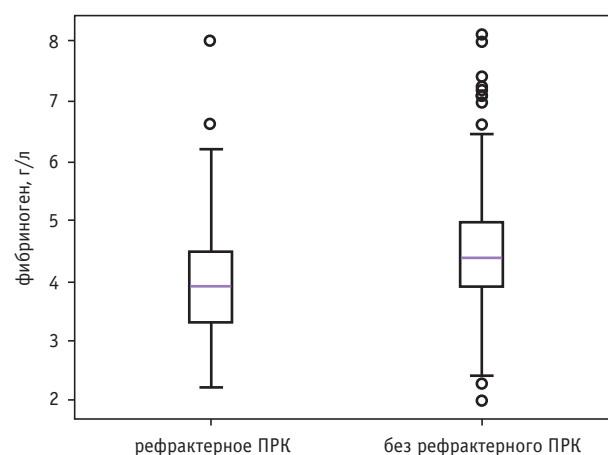


Таблица 2. Основные параметры гемостаза перед родоразрешением у пациенток исследуемых групп, M (SD)/Me (LQ; UQ)

Table 2. Key pre-delivery haemostasis parameters of the study patients, M (SD)/Me (LQ; UQ)

Показатель	Основная группа (n = 55)	Контрольная группа (n = 165)	p ¹
Гемоглобин, г/л	111,15 (12,84) 111,0 (103,0; 119,75)	109,53 (13,51) 111,0 (101,0; 118,0)	0,599
Гематокрит, %	3,83 (0,46) 3,92 (3,52; 4,11)	3,89 (0,41) 3,9 (3,64; 4,17)	0,491
Эритроциты, 10 ¹² /л	33,71 (3,82) 34,0 (31,1; 36,4)	33,67 (3,77) 34,0 (31,4; 36,1)	0,945
Тромбоциты, тыс/мкл	232,09 (52,59) 223,0 (202,0; 267,75)	242,97 (72,16) 239,0 (197,0; 283,5)	0,417
Протромбиновый индекс, %	100,42 (9,94) 99,5 (94,0; 107,0)	102,52 (9,58) 103,0 (98,0; 108,0)	0,163
Международное нормализованное отношение	6,29 (22,39) 1,04 (0,98; 1,08)	6,57 (36,13) 1,0 (1,0; 1,07)	0,968
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	30,96 (4,55) 29,5 (27,75; 33,0)	30,89 (5,01) 30,0 (28,0; 33,0)	0,789
Фибриноген, г/л	4,1 (1,16) 3,9 (3,3; 4,5)	4,62 (1,17) 4,4 (3,9; 4,96)	0,002

Примечание. ¹ Критерий Манна — Уитни.

Note. ¹ Mann–Whitney U test.

ниже, чем в контрольной: 3,9 (3,3; 4,5) и 4,4 (3,9; 4,96) г/л соответственно ($p = 0,002$).

Нами определен предиктор возникновения рефрактерных ПРК у пациенток высокого риска — уровень фибриногена. Установлено оптимальное пороговое значение показателя фибриногена для отнесения наблюдений к исследуемым группам: наличие и отсутствие рефрактерного ПРК, равное 3,95 г/л. Площадь под кривой (AUC) и 95% ДИ равнялись 0,65 (0,55; 0,75) соответственно при чувствительности 0,55 и специфичности 0,74. ROC-кривая представлена на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПРК регистрируются у 5–10% женщин в послеродовом периоде и по-прежнему являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире [20, 21]. Это состояние возникает внезапно и связано с предрасполагающими факторами, некоторые из которых обусловлены исходными материнскими характеристиками (например, ожирением и возрастом > 35 лет), а другие — особенностями течения беременности (использованием вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодной беременностью, аномальным прикреплением плаценты или преэклампсией) или родов (применением кесарева сечения, эпизиотомии, продолжительностью родов, использованием окситоцина во время родов и макросомией) [22]. Однако у значительного числа женщин не удается выявить ни одного фактора риска ПРК до родов, и около 20% его случаев остаются необъяснимыми, что усложняет прогнозирование и, соответственно, профилактику этого осложнения [16].

Напрямую вызывать ПРК могут нарушения свертываемости крови. Кроме того, чрезмерное кровотечение приводит к потреблению факторов свертывания крови, что может усугубляться дилуционной коагулопатией после объемной реанимации и провоцировать прогрессирование ПРК до тяжелого ПРК [16].

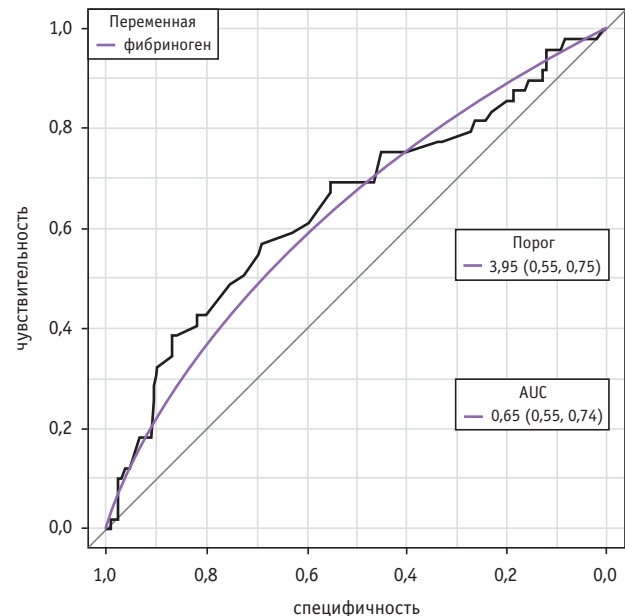
Результаты нашего ретроспективного исследования показали, что среди всех параметров гемостаза, которые оценивались накануне родоразрешения у пациенток с реализованным рефрактерным ПРК, статистически значимым был только более низкий уровень фибриногена.

Ранее осуществленные изыскания демонстрировали противоречивые данные относительно значимости этого показателя у женщин с ПРК. Так, было установлено, что низкий уровень фибриногена перед родами ассоциирован с ПРК [17–19], и этот параметр был успешно внесен в предложенную S. Qi и соавт. (2023) предиктивную модель прогноза ПРК при многоплодной беременности. Она была разработана с применением многофакторного логистического регрессионного анализа, включала такие показатели, как возраст матери, применение вспомогательных репродуктивных технологий, количество тромбоцитов, уровень фибриногена и альбумина, наличие гипертензивных расстройств при беременности, предлежание плаценты, количество предыдущих кесаревых сечений и внутриматочных манипуляций, вес новорожденного, и показала чувствительность 80,9% на независимой выборке [23].

По данным проведенного C. de Moreuil и соавт. (2023) систематического обзора и метаанализа 81 исследования,

Рис. 4. ROC-кривая для определения оптимального порогового значения уровня фибриногена

Fig. 4. ROC curve for the determination of an optimal fibrinogen levels



у женщин с тяжелым ПРК перед родоразрешением показатели тромбоцитов были ниже, чем у пациенток контрольной группы (разность средних (MD) = $-26,0 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ: от $-35,8$ до $-16,1$), тогда как концентрация фибриногена (MD = $-0,31$ г/л; 95% ДИ: от $-0,75$ до $0,13$) и уровни фактора XIII и гемоглобина не имели статистически значимых различий. В среднем более низкое при сравнении с контрольной группой количество тромбоцитов перед родами у женщин с тяжелым ПРК позволило авторам предположить потенциальную пользу этого биомаркера для прогнозирования данного состояния. В обсуждении они указывают на большую гетерогенность исследований и трудность их объединения, наличие многих вмешивающихся факторов [16].

Уровень фибриногена как фактор риска ПРК оценивался только в пяти работах, при этом в одной из них были получены статистически значимые различия между его показателями у пациенток с массивным ПРК и без ПРК [24].

В интервенционном исследовании A.J. Wikkelsø и соавт. (2015) с участием 249 женщин не найдено доказательств в пользу использования 2 г концентрата фибриногена в качестве превентивного лечения тяжелого ПРК у пациенток с нормофибриногенемией [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у пациенток с рефрактерным ПРК уровень фибриногена перед родоразрешением был статистически значимо ниже, чем у женщин без этого осложнения. Показатель фибриногена менее 3,95 г/л может являться предиктором рефрактерного ПРК (AUC 95% ДИ: 0,65 (0,55; 0,75)).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Артымук Н.В. — концепция и дизайн рукописи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Марочко Т.Ю.,

Артымук Д.А. — сбор данных, написание текста; Аapresян С.В. — концепция и дизайн рукописи, редактирование; Аталян А.В. — концепция и дизайн рукописи, анализ, менеджмент и визуализация данных, редактирование; Колесникова Н.Б., Шибельгут Н.М., Батина Н.А. — сбор данных. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Artyumuk N.V. — concept and design of the manuscript, editing, approval of the manuscript for publication; Marochko T.Yu., Artyumuk D.A. — data collection, writing text; Apresyan S.V. — manuscript concept and design, editing; Atalyan A.V. — concept and design of the manuscript, data analysis, management and visualization of data, editing; Kolesnikova N.B., Shibelgut N.M., Batina N.A. — data collection.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
The authors declare no external funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 309/к от 14.06.2023). Согласие пациенток на участие в исследовании не требовалось, так как исследование было ретроспективным и данные получали из медицинской документации.
The study was approved by the Ethics Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 309/k dated 14.06.2023). Patients' consent to participate in the study was not required, since the study was retrospective and the data were obtained from medical records.

Об авторах / About the authors

Артымук Наталья Владимировна / Artyumuk, N.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artymuk@gmail.com
Марочко Татьяна Юрьевна / Marochko, T.Yu. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 3077-5654. <https://orcid.org/0000-0001-5641-5246>. E-mail: marochko.2006.68@mail.ru
Артымук Дмитрий Анатольевич / Artyumuk, D.A. — д. м. н., профессор, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-7099-4405>. E-mail: martynych98@mail.ru
Аapresян Сергей Владиславович / Apresyan, S.V. — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2097-9928. <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. E-mail: sapresyan@mail.ru
Колесникова Наталья Борисовна / Kolesnikova, N.B. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 4603-6237. <https://orcid.org/0000-0001-6563-5507>
Аталян Алина Валерьевна / Atalyan, A.V. — к. б. н., старший научный сотрудник, руководитель функциональной группы информационных систем и биостатистики ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 3975-8304. <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>. E-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru
Шибельгут Нонна Марковна / Shibelgut, N.M. — к. м. н., заместитель главного врача по акушерской помощи ГАУЗ КОКБ. 650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru
Батина Наталья Анатольевна / Batina, N.A. — заведующая родовым отделением ГАУЗ КОКБ. 650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22. E-mail: batinan@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. DOI: 10.2147/IJWH. S366675
- Anger H.A., Dabash R., Durocher J., Hassanein N. et al. The effectiveness and safety of introducing condom-catheter uterine balloon tamponade for postpartum haemorrhage at secondary level hospitals in Uganda, Egypt and Senegal: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *BJOG*. 2019;126(13):1612–21. DOI: 10.1111/1471-0528.15903
- Rozenberg P., Sentilhes L., Goffinet F., Vayssiere C. et al. Efficacy of early intrauterine balloon tamponade for immediate postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2023;229(5):542.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.05.014
- Cebekhulu S.N., Abdul H., Batting J., Chauke L. et al. "Suction Tube Uterine Tamponade" for treatment of refractory postpartum hemorrhage: internal feasibility and acceptability pilot of a randomized clinical trial. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2022;158(1): 79–85. DOI: 10.1002/ijgo.13963
- Lavigne-Lissalde G., Aya A.G., Mercier F.J., Roger-Christoph S. et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J. Thromb. Haemost*. 2015;13(4):520–9. DOI: 10.1111/jth.12844
- Liu Z., Wang Y., Yan J., Li J. et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of refractory postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2020;33(4):693–705. DOI: 10.1080/14767058.2018.1497599
- Zhang Y., Yan J., Han Q., Yang T. et al. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage: a 12-year review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8443. DOI: 10.1097/MD.00000000000008443
- Gilmandyar D., Thornburg L.L. Surgical management of postpartum hemorrhage. *Semin. Perinatol*. 2019;43(1):27–34. DOI: 10.1053/j.semp.2018.11.006
- Okunlola O., Raza S., Osasan S., Sethia S. et al. Race/ethnicity as a risk factor in the development of postpartum hemorrhage: a thorough systematic review of disparity in the relationship between pregnancy and the rate of postpartum hemorrhage. *Cureus*. 2022;14(6):e26460. DOI: 10.7759/cureus.26460
- Nigussie J., Girma B., Molla A., Tamir T. et al. Magnitude of postpartum hemorrhage and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Health*. 2022;19(1):63. DOI: 10.1186/s12978-022-01360-7
- Wang C., Zhang C. Meta-analysis to assess the role of maternal characteristics and risk factors on postpartum hemorrhage. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2023;32(7):723–31. DOI: 10.17219/acem/158474
- Ende H.B., Lozada M.J., Chestnut D.H., Osmundson S.S. et al. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage: a systematic review

- and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021;137(2):305–23. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004228
13. Omotayo M.O., Abioye A.I., Kuyebi M., Eke A.C. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(8):2565–76. DOI: 10.1111/jog.14834
 14. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1450(1):69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112
 15. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А. и др. Частота, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток с послеродовыми кровотечениями. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):14–9. Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artymuk D.A. et al. Frequency of occurrence, main risk factors and effectiveness of treatment of patients with postpartum hemorrhage. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):14–9. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19
 16. De Moreuil C., Mehic D., Nopp S., Kraemmer D. et al. Hemostatic biomarkers associated with postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023;7(19):5954–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010143
 17. Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., Rossignol M. et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1816–25. DOI: 10.1007/s00134-011-2315-0
 18. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C. et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br. J. Anaesth.* 2012;108:984–9. DOI: 10.1093/bja/aes096
 19. Yilmaz E.P.T., Celik Y., Topdagi Y.E., Guzel A.I. et al. New approach to the risk variables for administration of fibrinogen in patients with postpartum hemorrhage by using cluster analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(2):256–61. DOI: 10.1002/ijgo.13386
 20. Gonzalez-Brown V., Schneider P. Prevention of postpartum hemorrhage. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2020;25(5):101129. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101129
 21. Артымук Д.А., Апресян С.В., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю. и др. Комплексный подход к профилактике кровотечений у пациенток высокого риска при операции кесарево сечение. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2024;9(2):55–65. Artymuk D.A., Apresyan S.V., Artymuk N.V., Marochko T.Yu. et al. An integrated approach to the prevention of postpartum bleeding in high-risk patients. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2024;9(2):55–65. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65
 22. Lautredou M., Pan-Petes B., Dupré P.F., Drugmanne G. et al. Excessive gestational weight gain is an independent risk factor for gestational diabetes mellitus in singleton pregnancies: results from a French cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022;275:31–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.06.009
 23. Qi S., Fu X. Establishment of a predictive model for postpartum hemorrhage in twins: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):644. DOI: 10.1186/s12884-023-05933-7
 24. Salomon C., de Moreuil C., Hannigsberg J., Trémouilhac C. et al. Haematological parameters associated with postpartum haemorrhage after vaginal delivery: results from a French cohort study. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021;50(9):102168. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102168
 25. Wikkelsø A.J., Edwards H.M., Afshari A., Stensballe J. et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2015;114(4):623–33. DOI: 10.1093/bja/aeu444 

Поступила / Received: 01.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 28.08.2024

Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом

Э.А. Майлян¹✉, Е.С. Джеломанова², Н.А. Резниченко³, А.Э. Багрий¹, О.А. Трунова¹, И.Г. Немсадзе¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; г. Донецк

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; г. Донецк

³ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, г. Симферополь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние холекальциферола на тяжесть климактерических проявлений и динамику цитокинового статуса у женщин, получающих фитоэстрогенотерапию.

Дизайн. Проспективное лонгитудинальное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Обследованы 302 женщины в возрасте от 48 до 57 лет. Из них 229 женщин имели симптомы климактерического синдрома (КС). На первом этапе исследования выполнена оценка клинических признаков, уровня 25(OH)D и цитокинового профиля у женщин с КС (n = 229). Контрольными данными служили результаты обследования женщин аналогичного возраста, но без признаков КС (контрольная группа, n = 73). На втором этапе изучена динамика клинических и иммунологических показателей в двух группах женщин с КС. Первую группу (группу сравнения, n = 57) составили пациентки, которые в течение 6 месяцев получали терапию препаратом фитоэстрогенов. Во вторую группу (основную, n = 57) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу фитоэстрогенов был назначен прием холекальциферола с использованием схем насыщения, определенных в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. В динамике лечения оценивали тяжесть клинических проявлений КС, а также уровни 25(OH)D, интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α. По истечении 6-месячного курса терапии повторно обследованы 55 женщин из группы сравнения и 50 пациенток из основной группы.

Результаты. Установлено, что климактерический синдром характеризуется увеличением концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 (p = 0,042) и ИЛ-8 (p = 0,036) и чаще регистрируется у женщин с дефицитом витамина D (81,1% против 68,5%; p = 0,018). Включение в схему терапии холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии значимо более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, головных болей, соматических симптомов, общей тяжести климактерического синдрома по шкале Грина, а также уровня ИЛ-6. При анализе уровня ИЛ-8 установлено его значимое снижение только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом. Сочетание фитоэстрогенов с холекальциферолом обеспечивало и существенное повышение содержания 25(OH)D в сыворотке крови: от 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл (p < 0,001).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии благоприятных клинических и иммунологических эффектов от приема препарата витамина D у женщин с климактерическим синдромом.

Ключевые слова: витамин D, цитокины, климактерический синдром.

Для цитирования: Майлян Э.А., Джеломанова Е.С., Резниченко Н.А., Багрий А.Э., Трунова О.А., Немсадзе И.Г. Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом. Доктор.Ру. 2024;23(5):50–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55

Vitamin D Influence on Clinical and Immunological Indicators in Women with Climacteric Syndrome

E.A. Maylyan¹✉, E.S. Dzhelomanova², N.A. Reznichenko³, A.E. Bagriy¹, O.A. Trunova¹, I.G. Nemsadze¹

¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16 Ilyich Ave., Donetsk 283003

² Donetsk Clinical Territorial Medical Association; 14 Ilyich Ave., Donetsk 283003

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051

ABSTRACT

Aim. To evaluate the cholecalciferol effect on the climacteric manifestations severity and the cytokine status dynamics in women receiving phytoestrogen therapy.

Design. Prospective longitudinal case-control study.

Materials and methods. 302 women aged 48 to 57 years were examined. Of these 229 women had symptoms of climacteric syndrome (CS). At the first stage of the study, clinical signs, 25(OH)D and cytokine levels were assessed in women with CS (n = 229). The control data were the results of similar age women, but without signs of CS (control group, n = 73). At the second stage the dynamics of clinical and immunological parameters in two groups of women with CS were studied. The first group (comparison group, n = 57) consisted of patients who received phytoestrogens therapy for 6 months. The second group (main, n = 57) included women who in addition to a similar 6-month course of phytoestrogens were prescribed cholecalciferol using saturation regimens depending on the initial 25(OH)D serum levels. In the dynamics of treatment, the severity of CS manifestations was assessed, as well as the levels of 25(OH)D, interleukins IL-1β, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor α. After a 6-month course of therapy 55 women from the comparison group and 50 patients from the main group were re-examined.

✉ Майлян Эдуард Апетнакович / Maylyan, E.A. — E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Results. It was found that climacteric syndrome is characterized by an increased concentrations of IL-6 ($p = 0.042$) and IL-8 ($p = 0.036$) and is more often recorded in women with vitamin D deficiency (81.1% versus 68.5%; $p = 0.018$). The inclusion of cholecalciferol in the treatment led to a significantly more pronounced reduction in the anxiety and panic attacks severity, headaches, somatic symptoms, the overall severity of climacteric syndrome on the Green scale, as well as IL-6 level after 6 months of complex therapy. A significant decrease of IL-8 level was found only when phytoestrogens were taken in combination with cholecalciferol. The combination of phytoestrogens with cholecalciferol also provided a significant increase in 25(OH)D serum content: from 17.77 [13.58; 24.76] ng/ml to 35.47 [31.49; 43.59] ng/ml ($p < 0.001$).

Conclusion. The results obtained indicate the presence of favorable clinical and immunological effects of vitamin D supplementation in women with climacteric syndrome.

Keywords: vitamin D, cytokines, climacteric syndrome.

For citation: Maylyan E.A., Dzhelomanova E.S., Reznichenko N.A., Bagriy A.E., Trunova O.A., Nemsadze I.G. Vitamin D influence on clinical and immunological indicators in women with climacteric syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(5):50–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический синдром (КС) — это патологическое состояние, которое характерно для большинства женщин в период физиологического угасания функции яичников. К наиболее распространенным ранним симптомам менопаузы относят вазомоторные симптомы, в том числе приливы и ночную потливость, и эмоциональные нарушения (депрессивные состояния, нарушения сна и др.), которые наблюдаются примерно у 75% женщин в перименопаузе и могут сохраняться в течение 10 лет и дольше [1–5].

В настоящее время предполагается, что в патогенезе ранних проявлений менопаузы немаловажную роль могут играть нарушения иммунной регуляции, в частности изменение цитокинового баланса [6, 7]. В патогенезе КС могут участвовать и нарушения метаболизма витамин D. Так, обнаружена связь дефицита 25(OH)D с вазомоторными симптомами [8].

На сегодняшний день одним из малоизученных направлений в купировании ранних проявлений КС является использование витамина D (VD), часто назначаемого при поздних проявлениях климактерия [9, 10]. Сведения о влиянии препаратов VD на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [11, 12].

Цель исследования: оценить влияние холекальциферола на тяжесть климактерических проявлений и динамику цитокинового статуса у женщин с КС, получающих фитоэстрогенотерапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное проспективное лонгитудинальное исследование типа «случай — контроль» выполнялось в течение 2021–2023 гг. на базах Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького (ректор — профессор, член-корреспондент АМНУ Игнатенко Г.А.) и Донецкого клинического территориального медицинского объединения (главный врач — профессор Плехотников И.А.). Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Всего обследованы 302 женщины в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью постменопаузы до 5 лет. Отбор женщин в исследование производился методом случайной выборки. Наличие КС подтверждали по результатам опроса и клинического обследования, в том числе с помощью опросника по шкале Грина.

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие на участие. Критерии исключения: прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов; наличие аутоиммунных, эндокринных заболеваний, а также хронических воспалительных, онкологических, гематологических и психических заболеваний, метаболических расстройств, хронических болезней почек и печени.

В сыворотке крови женщин с помощью иммуноферментных тест-систем определялись концентрации 25(OH)D (DRG Instruments GmbH, Германия), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 (АО «Вектор-Бест», РФ).

На первом этапе исследования выполнена оценка клинических признаков и показателей VD и цитокинового профиля у женщин с КС ($n = 229$). Контрольными данными служили результаты обследования женщин аналогичного возраста, но без признаков КС (контрольная группа, $n = 73$).

На втором этапе изучена динамика клинических и иммунологических показателей в двух группах женщин с КС, которые были выбраны случайным образом и не различались по возрасту, клиническим и лабораторным показателям. Первую группу (группу сравнения, $n = 57$) составили пациентки, которые в течение 6 месяцев получали терапию препаратом фитоэстрогенов. Во вторую группу (основную, $n = 57$) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу фитоэстрогенов был назначен прием холекальциферола с использованием схем насыщения, определенных в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови [13].

В динамике лечения оценивали тяжесть клинических проявлений КС и лабораторные показатели. По истечении 6-месячного курса терапии повторно обследованы 55 женщин из группы сравнения и 50 пациенток из основной группы.

Количественную характеристику всех клинических признаков и лабораторных показателей представляли в виде медианы и первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Показатель процента указывали со стандартной ошибкой доли. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью теста Манна — Уитни, а двух связанных — Т-критерия Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с использованием рангового однофакторного анализа Краскела — Уоллиса. При сравнении частоты признака в группах применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с и без КС не выявлены значимые различия (табл. 1). Наряду с этим установлено, что КС сопровождается значимым повышением сывороточных концентраций ИЛ-6 ($p = 0,042$) и ИЛ-8 ($p = 0,036$).

Значимая разница между уровнями 25(OH)D у пациенток с КС и участниц контрольной группы отсутствовала (см. табл. 1), но несмотря на это, проведен дополнительный анализ, направленный на оценку частоты выявления КС при различных уровнях 25(OH)D (табл. 2). Все пациентки были распределены в четыре группы: с нормальным содержанием 25(OH)D ($n = 32$; 10,6%), с его недостаточностью ($n = 95$; 31,5%), умеренным ($n = 132$; 43,7%) и тяжелым ($n = 43$;

Таблица 1. Содержание цитокинов и 25(OH)D в сыворотке крови обследованных женщин
Table 1. Cytokine and 25(OH)D serum levels in examined women

Показатель	Женщины без климактерического синдрома (n = 73)	Женщины с климактерическим синдромом (n = 229)	P
Интерлейкин 1β, пг/мл	1,8 [1,2; 2,5]	2,0 [1,3; 2,6]	0,151
Интерлейкин 6, пг/мл	0,5 [0,1; 0,9]	0,8 [0,0; 1,4]	0,042
Интерлейкин 8, пг/мл	5,3 [3,3; 8,4]	6,5 [3,7; 9,8]	0,036
Фактор некроза опухоли α, пг/мл	0,0 [0,0; 0,9]	0,6 [0,0; 0,8]	0,133
25(OH)D, нг/мл	20,60 [13,53; 26,34]	18,16 [12,23; 25,64]	0,215

Таблица 2. Частота климактерического синдрома (КС) у женщин с различным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови
Table 2. Incidence of menopausal syndrome in women with various 25(OH)D serum levels

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл	Всего обследованных	Женщины с КС, n (%)
30 и более	32	21 (65,6 ± 8,4)
От 20 до < 30	95	66 (69,5 ± 4,7)
От 10 до < 20	132	107 (81,1 ± 3,4)
< 10	43	35 (81,4 ± 5,9)

14,2%) дефицитом. Результаты множественного сравнения полученных результатов в четырех группах показали отсутствие значимых различий ($p = 0,085$).

Однако при сравнении пациенток двух объединенных групп со значениями 25(OH)D 20,0 и более нг/мл в одной группе и < 20,0 нг/мл в другой (рис. 1) установлены значимые различия ($p = 0,018$).

После исследования особенностей цитокинового профиля и значений 25(OH)D при КС выделены две группы пациенток для наблюдения в динамике лечения (табл. 3). Сравнительный анализ тяжести симптомов КС у женщин в динамике терапии показал, что изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался значительным снижением тяжести 14 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов и шкалы Грина в целом (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При использовании комплекса фитоэстрогенов и холекальциферола обнаружено значимое уменьшение тяжести 15 симптомов КС, в том числе мышечных и суставных болей, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов, а также шкалы Грина в целом (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Кроме того, включение в схему холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии значимо более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, головных болей, соматических симптомов, общей тяжести КС.

Следует отметить, что при изолированном приеме фитоэстрогенов концентрация VD в сыворотке крови оставалась в динамике лечения неизменной (рис. 2): до терапии — 18,16 [12,70; 24,23] нг/мл, а после лечения — 17,71 [13,73; 24,01] нг/мл ($p > 0,05$). Сочетание фитоэстрогенов с приемом холекальциферола обеспечивало существенное повышение содержания 25(OH)D в сыворотке крови: от 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл ($p < 0,001$).

Анализ содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 (рис. 3) показал, что изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался его снижением от 0,7 [0,0; 1,2] до 0,5 [0,0; 1,1] пг/мл ($p = 0,037$). Комбинация фитоэстрогенов с препаратом VD также способствовала уменьшению содержания ИЛ-6, причем более выраженному, — от 0,9 [0,0; 1,4] до 0,4 [0,0; 0,8] пг/мл ($p < 0,001$). Достигнутые в результате терапии значения не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$).

При анализе уровня ИЛ-8 установлено его значимое снижение в сыворотке крови у женщин после 6 месяцев терапии только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом (рис. 4). Концентрация цитокина до и после лечения в группе сравнения составила 5,5 [3,4; 9,0] пг/мл и 6,8 [4,2; 10,2] пг/мл соответственно ($p > 0,05$). В основной группе уровень ИЛ-8 до лечения был 5,5 [3,9; 8,7] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии — 4,5 [2,7; 6,0] пг/мл ($p < 0,001$). Через 6 месяцев фитоэстрогенотерапии медиана концентрации ИЛ-8 в группе сравнения существенно превышала аналогичные показатели как контрольной ($p < 0,05$), так и основной группы ($p < 0,01$).

Рис. 1. Частота климактерического синдрома в объединенных по содержанию витамина D группах

Fig. 1. Incidence of menopausal syndrome in vitamin D-pooled groups

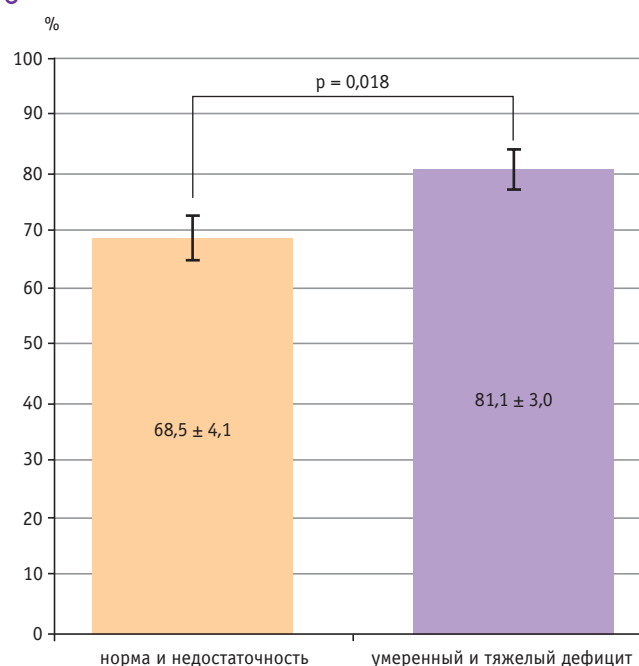


Таблица 3. Тяжесть симптомов по шкале Грина у женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии фитоэстрогенами и холекальциферолом, баллы

Table 3. Changes in symptom severity (Greene scale) in women with menopausal syndrome treated with phytoestrogens and cholecalciferol, score

Номер и наименование симптома по шкале Грина	Группа сравнения			Основная группа		
	до лечения (n = 57)	после лечения (n = 55)	P	до лечения (n = 57)	после лечения (n = 50)	P
2. Чувство напряженности, нервозности	1 [0; 2]	1 [0; 2]	< 0,001	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,004
3. Нарушения сна	2 [1; 3]	2 [0; 2]	< 0,001	1 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
5. Приступы тревоги, паники	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,002	0 [0; 2]	0 [0; 1]*	< 0,001
6. Трудности в концентрации внимания	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,031	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,008
7. Чувство усталости или недостатка энергии	1 [0; 3]	1 [0; 2]	< 0,001	1 [0; 3]	0 [0; 2]	< 0,001
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,004	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,016
9. Чувство недовольства или депрессия	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
11. Раздражительность	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,008	1 [0; 2]	0 [0; 2]	< 0,001
12. Чувство головокружения или обморок	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,008	0 [0; 1]	0 [0; 1]	< 0,001
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 [0; 1]	0 [0; 0,5]	0,008	0 [0; 1]	0 [0; 0,75]	< 0,001
15. Головные боли	2 [1; 3]	2 [0; 3]	< 0,001	2 [1; 3]	1 [0; 1]**	< 0,001
16. Мышечные и суставные боли	0 [0; 0]	0 [0; 0]	–	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,002
17. Слабость в руках или ногах	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,031	0 [0; 1]	0 [0; 1]	< 0,001
19. Приливы	2 [1; 3]	2 [0; 2]	< 0,001	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
20. Ночная потливость	2 [0; 3]	1 [0; 2]	< 0,001	2 [0; 3]	0 [0; 2]	< 0,001
1–11. Психосоциальная сфера	10 [7; 13]	9 [6; 11]	< 0,001	9 [7; 12]	7 [5; 9,75]	< 0,001
12–18. Соматические симптомы	4 [3; 6]	3 [1,5; 4,5]	< 0,001	5 [3; 6]	2 [1; 3]*	< 0,001
19, 20. Вазомоторные симптомы	3 [2; 5]	3 [0,5; 5]	< 0,001	3 [2; 4]	2 [0; 4]	< 0,001
Всего	17 [13; 22]	15 [11; 19,5]	< 0,001	18 [13; 22]	13 [8; 15,75]***	< 0,001

Примечание. Статистически значимые различия при сравнении показателей после лечения между основной группой и группой сравнения: (*) — $p = 0,045$; (**) — $p = 0,015$; (***) — $p = 0,017$.

Note. Statistically significant differences when comparing parameters after therapy in the study group and controls: (*) — $p = 0.045$; (**) — $p = 0.015$; (***) — $p = 0.017$.

Рис. 2. Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 2. Changes in 25(OH)D serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls

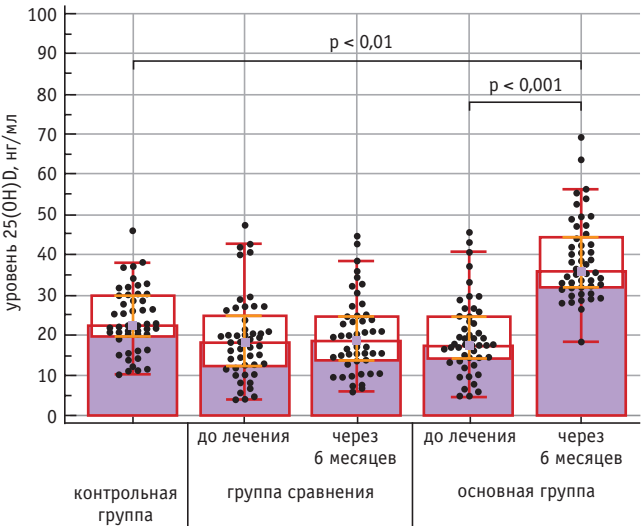


Рис. 3. Уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 3. Changes in interleukin 6 (IL-6) serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls

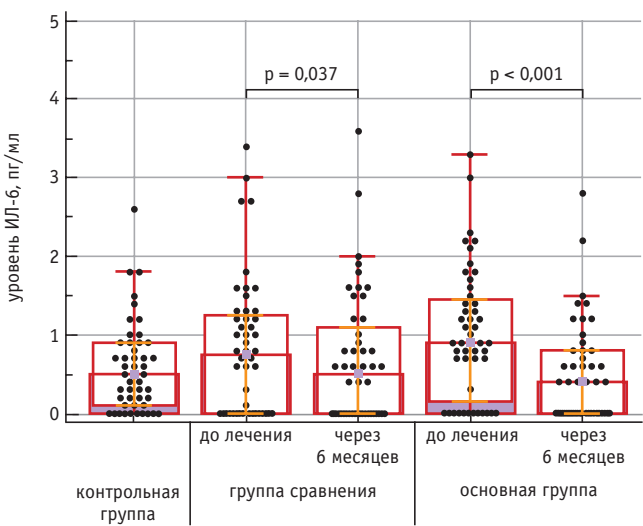
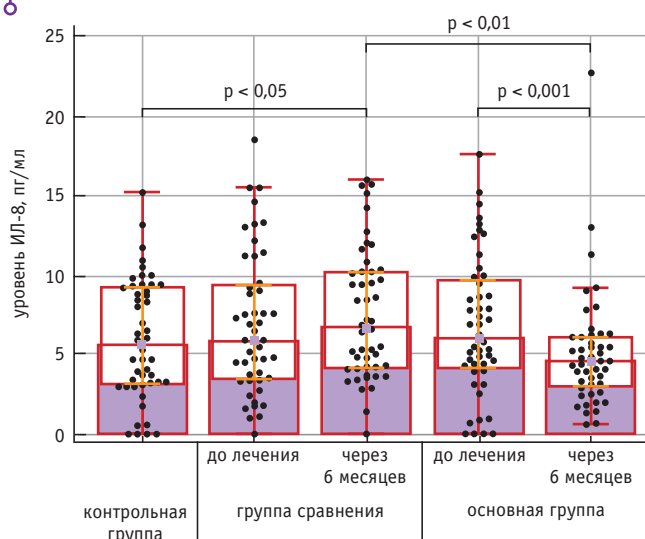


Рис. 4. Уровни интерлейкина 8 (ИЛ-8) в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 4. Changes in interleukin 8 (IL-8) serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls



ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин в ранней постменопаузе с признаками КС наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,05$). Показано также, что частота КС значительно выше среди пациенток с уровнями 25(OH)D менее 20,0 нг/мл, которые соответствуют дефициту VD ($p < 0,05$).

Выявленная нами связь КС с дефицитом VD, а также пониженное содержание 25(OH)D при КС у подавляющего большинства обследованных женщин (89,4%) послужили основанием для проведения стандартной коррекции недостатка этого витамина. Комбинация фитоэстрогенов и холекальциферола обеспечила более выраженное уменьшение тяжести клинических проявлений КС и нормализацию уровня ИЛ-8 за счет снижения продукции цитокина в динамике лечения ($p < 0,001$).

Полученные нами данные о высокой частоте недостаточности и дефицита VD у женщин в постменопаузе согласуются с результатами исследования Н. Vázquez-Lorente

и соавт. [14]. Дефицит VD может быть одним из факторов возникновения клинических признаков КС [15], а нормализация уровня 25(OH)D может способствовать снижению интенсивности симптомов синдрома [16].

К настоящему времени не вызывает сомнений важная роль VD в функционировании различных органов и систем организма человека. Среди широкого спектра эффектов витамина, как скелетных, так и экстраскелетных, особое место занимает его иммуотропное действие. VD обладает способностью через соответствующие рецепторы влиять на активность моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, других клеток иммунной системы, обеспечивая регуляцию их пролиферации и созревания, контролируя их физиологические функции, в том числе секрецию ими различных цитокинов. При этом дефицит VD приводит к снижению эффективности иммунного ответа, чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток, увеличению продукции провоспалительных цитокинов, что сопряжено с повышением риска развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, восприимчивости к различным инфекциям, онкологическим заболеваниям [17].

В связи с вышеизложенным одним из вероятных механизмов действия VD на клинические проявления КС может быть его опосредованное влияние на патогенез КС через регулирующее воздействие на клетки иммунной системы, в том числе через его свойства ингибировать чрезмерный синтез провоспалительных цитокинов.

К настоящему времени есть единичные исследования, выводы которых подтверждают роль изменений цитокинового баланса в развитии КС. Установлено, что при КС увеличены уровни некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и ИЛ-8 [18]. На значимую связь повышения концентрации циркулирующего ИЛ-8 с наличием и тяжестью приливов указывают А. Malutan и соавт. [19]. Показана связь между системным воспалением и депрессией как одним из проявлений КС в пери- и постменопаузе [7, 20]. Обнаружено также значительное повышение на фоне депрессии уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови женщин в перименопаузе [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии благоприятных клинических и иммунологических эффектов от приема препарата витамина D у женщин с КС, и это целесообразно использовать при проведении лечебно-профилактических мероприятий у таких пациенток.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Майлян Э.А. — разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Джеломанова Е.С. — обзор литературы, отбор, клиническое обследование, лечение пациенток, статистическая обработка, анализ результатов; Резниченко Н.А. — участие в разработке дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Багрий А.Э. — обзор литературы, клиническое обследование пациенток; Трунова О.А. — статистическая обработка материала, написание статьи, проверка текста; Немсадзе И.Г. — лечение и наблюдение за пациентками, написание статьи, формулирование выводов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Maylyan, E.A. — development of the concept and design of the study, planning the study, interpretation of data, approval of the manuscript for publication; Dzhelomanova, E.S. — literature review, selection, clinical examination, treatment of patients, statistical processing, analysis of results; Reznichenko, N.A. — participation in the development of the study design, verification of critical content; Bagriy, A.E. — literature review, clinical examination of patients; Trunova, O.A. — statistical processing of material, writing an article, checking the text; Nemsadze, I.G. — treatment and monitoring of patients, writing an article, formulating conclusions.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
 The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.). Все пациентки подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the ethics committee at the Donetsk State Medical University named after M. Gorky (protocol No. 27/5-1 dated 14 April 2021). All patients signed voluntarily informed consent form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Майлян Эдуард Апетнакович / Maylyan, E.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 5420-2760. <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>. E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Джеломанова Екатерина Сергеевна / Dzhelomanova, E.S. — к. м. н., врач-эндокринолог Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 9648-5288. <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>. E-mail: katya.dzhelomanova@mail.ru

Резниченко Наталья Анатольевна / Reznichenko, N.A. — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. eLIBRARY.RU SPIN: 9740-2247. <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>. E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Багрий Андрей Эдуардович / Bagriy, A.E. — д. м. н., профессор, проректор по последипломному образованию и лечебной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7120-1227. <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>. E-mail: bagriyae@mail.ru

Трунова Ольга Арнольдовна / Trunova, O.A. — д. м. н., профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 2591-9692. <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>. E-mail: olgatrunov@yandex.ru

Немсадзе Илона Гурамовна / Nemsadze, I.G. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>. E-mail: inemsadze@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avis N.E. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018;45(4):629–40. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.005
2. Nappi R.E., Kroll R., Siddiqui E., Stoykova B. et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause.* 2021;28(8):875–82. DOI: 10.1097/GME.0000000000001793
3. Ozdemir K., Sahin S., Guler D.S., Unsal A. et al. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause.* 2020;27(9):1030–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000001578
4. Yadav V., Jain A., Dabar D., Goel A.D. et al. A meta-analysis on the prevalence of depression in perimenopausal and postmenopausal women in India. *Asian J. Psychiatr.* 2021;57:102581. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102581
5. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R. et al. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(4):199–215. DOI: 10.1038/nrendo.2017.180
6. Guo L., Ren L., Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(5):4436–40. DOI: 10.3892/etm.2018.5985
7. Pasquali M.A., Harlow B.L., Soares C.N., Otto M.W. et al. A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in first-onset depression in midlife women. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;268(8):771–81. DOI: 10.1007/s00406-017-0812-z
8. Arslanica T., Korkmaz H., Arslanica S.B., Pehlivanoglu B. et al. The relationship between vitamin D and vasomotor symptoms during the postmenopausal period. *Clin. Lab.* 2020;66(7). DOI: 10.7754/Clin. Lab.2019.191116
9. Liu C., Kuang X., Li K., Guo X. et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817–27. DOI: 10.1039/d0fo00787k
10. Riazi H., Ghazanfarpour M., Taebi M., Abdolalian S. Effect of vitamin D on the vaginal health of menopausal women: a systematic review. *J. Menopausal Med.* 2019;25(3):109–16. DOI: 10.6118/jmm.19194
11. LeBlanc E.S., Hedlin H., Qin F., Desai M. et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: results of the Women's Health Initiative Trial. *Maturitas.* 2015;81(3):377–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.007
12. Polissen A.F., Andrade A.T.L., Ribeiro L.C., Castro I.Q. et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas.* 2013;74(2):172–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.11.001
13. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201662460-84
14. Vázquez-Lorente H., Herrera-Quintana L., Molina-López J., Gamarra-Morales Y. et al. Response of vitamin D after magnesium intervention in a postmenopausal population from the province of Granada, Spain. *Nutrients.* 2020;12(8):2283. DOI: 10.3390/nu12082283
15. Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Сафонина М.С., Оверко А.В. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет.* 2020;13:84–90. Ozolina L.A., Savchenko T.N., Safonina M.S., Overko A.V. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Medical Council.* 2020;13:84–90. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90
16. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Медицинский алфавит.* 2017;4(37):6–9. Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Evaluating effectiveness of comprehensive approach to treatment of menopausal symptoms in early postmenopausal women with vitamin D deficiency. *Medical Alphabet.* 2017;4(37):6–9. (in Russian)
17. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. *Вятский медицинский вестник.* 2017;54(2):30–40. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Associations between polymorphisms of vitamin D system genes and different diseases. *Vyatka Medical Vestnik.* 2017;54(2):30–40. (in Russian)
18. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R., Chang C.C. et al. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One.* 2017;12(8):e0184011. DOI: 10.1371/journal.pone.0184011
19. Malutan A., Costin N., Duncea I., Georgescu Pepene C.E. et al. Interleukin-8 and vasomotor symptoms in natural and surgically induced menopause. *Acta Endocrinologica.* 2013;9(1):133–44. DOI: 10.4183/aeb.2013.133
20. Ma Y., Balasubramania R.N., Pagoto S.L., Schneider K.L. et al. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *Am. J. Public Health.* 2013;103(8):e34–43. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301394

Поступила / Received: 29.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.12.2023

Концепция «Менеджмент крови пациенток» в практике акушера-гинеколога: на что обратить внимание?

Т.А. Фёдорова ✉, Е.В. Стрельникова

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить литературные и собственные данные по внедрению концепции «Менеджмент крови пациентки» (МКП) в акушерстве и гинекологии.

Основные положения. МКП предполагает «своевременное междисциплинарное применение научно обоснованных мультимодальных медицинских и хирургических концепций, направленных на скрининг, диагностику и соответствующее лечение анемии, минимизацию хирургических, процедурных, ятрогенных кровопотерь и контроль коагулопатических кровотечений для улучшения показателей здоровья посредством помощи, ориентированной на пациента». В рамках МКП акушеру-гинекологу важно провести скрининг на дефицит железа (ДЖ) и выявить железодефицитную анемию (ЖДА), назначить лечение современными препаратами железа. Предлагается препарат двухвалентного железа новой генерации с пролонгированным высвобождением, что минимизирует побочные эффекты терапии. Второй аспект — скрининг и лечение выявленных нарушений коагуляции с использованием алгоритмов терапии, составленных по данным тромбозластометрии; третий аспект — скрининг и лечение анемии, контроль коагуляции, мониторинг кровопотери и рациональное применение аллогенных компонентов крови в послеродовом/послеоперационном периоде. Представлены результаты внедрения МКП в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», что позволяет проводить своевременную диагностику ДЖ и ЖДА в центре «Анемия-СТОП!» и рациональное переливание аллогенных компонентов крови и способствует уменьшению объемов заготавливаемых и переливаемых компонентов донорской крови.

Заключение. Внедрение концепции МКП и сохранения собственной крови пациентки повышает эффективность и безопасность лечения, одновременно содействуя наилучшему использованию экономических ресурсов.

Ключевые слова: «Менеджмент крови пациента», акушерство, гинекология, железодефицитная анемия, сульфат железа новой генерации, контроль коагуляции, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Фёдорова Т.А., Стрельникова Е.В. Концепция «Менеджмент крови пациенток» в практике акушера-гинеколога: на что обратить внимание? Доктор.Ру. 2024;23(5):56–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-56-61

Patient Blood Management Conception in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist: What to Pay Attention to?

T.A. Fedorova ✉, E.V. Strelnikova

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim. To present literature and own data on the implementation of the concept of patient blood management (PBM) in obstetrics and gynecology.

Key points. PBM involves “the timely, interdisciplinary application of evidence-based, multimodal medical and surgical concepts aimed at screening, diagnosing and appropriately treating anemia, minimizing surgical, procedural, iatrogenic blood loss, and managing coagulopathy bleeding to improve health outcomes through patient-centered care”. As part of the PBM, it is important for the obstetrician-gynecologist to first screen for iron deficiency (ID) and identify iron deficiency anemia (IDA), prescribe treatment with modern iron preparations. A new generation of ferrous iron preparation with prolonged release is proposed, which minimizes the side effects of therapy. The second aspect is to screen and treat identified coagulation disorders using treatment algorithms based on thromboelastometry data, the third is in the postpartum/postoperative period, screen for and treat iron deficiency and anemia, control coagulation, monitor blood loss and rational use of allogeneic blood components. The results of the introduction of PBM into clinical practice of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, which allows for timely diagnosis of ID and IDA at the “Anemia-STOP!” Center, rational transfusion of allogeneic blood components, which contributed to a reduction in the volume of procured and transfused donor blood components.

Conclusion. The implementation of the PBM concept helps to improve the effectiveness and safety of treatment, while promoting the best use of economic resources.

Keywords: patient blood management, obstetrics, gynecology, iron deficiency anemia, new generation ferrous sulfate, coagulation control, efficiency, safety.

For citation: Fedorova T.A., Strelnikova E.V. Patient blood management conception in the practice of an obstetrician-gynecologist: what to pay attention to? Doctor.Ru. 2024;23(5):56–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-56-61

✉ Фёдорова Татьяна Анатольевна / Fedorova, T.A. — E-mail: tfedorova1@mail.ru

В течение последних десятилетий в клиническую практику внедряется концепция, которая называется «Менеджмент крови пациента» (МКП), или «Управление кровью пациента». Данная концепция официально утверждена на 63-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2010 году¹. МКП предполагает «своевременное междисциплинарное применение научно обоснованных мультимодальных медицинских и хирургических концепций, направленных на скрининг, диагностику и соответствующее лечение анемии, минимизацию хирургических, процедурных, ятрогенных кровопотерь и контроль коагулопатических кровотечений для улучшения показателей здоровья посредством помощи, ориентированной на пациента» [1].

Следует подчеркнуть, что сейчас МКП — это научно обоснованный комплекс мер и лучшая клиническая практика оптимизации результатов лечения путем сохранения собственной крови пациента. При МКП осуществляется мультидисциплинарный подход к терапии, ориентированный на конкретного больного, у которого вероятна кровопотеря и возможна гемотрансфузия.

В настоящее время изменилась парадигма трансфузиологии. Традиционный подход, применявшийся ранее, был в большей степени ориентирован на продукт крови, переливание проводилось по умолчанию и по принципу «чем больше, тем лучше», и его приоритетами являлись изготовление и безопасность продукта. Современный подход, признанный во всем мире, ориентирован в первую очередь на пациента — переливание проводится только в соответствии с терапевтической необходимостью по принципу «лучшее то, что нужнее», а приоритеты современного подхода — безопасность и здоровье пациента [2].

Именно в акушерстве и гинекологии внедрение концепции МКП играет значимую роль в улучшении исходов оперативного лечения пациенток, исходов беременности для матери и плода. По инициативе специалистов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России учреждена мультимедисциплинарная Национальная ассоциация специалистов «менеджмента крови пациента», цель которой — содействие в повышении качества оказания медицинской помощи населению РФ за счет внедрения в клиническую практику принципов МКП.

МКП — это непрерывный процесс, который инициируется в начале предоперационного/предродового периода и продолжается интра- и постоперационно или в послеродовом периоде. Исход оперативного лечения или родов во многом зависит от того, как готовят женщину к оперативному вмешательству, родам, учитывается ли наличие у нее анемии, нарушений в системе гемостаза, сопутствующих заболеваний, в том числе воспалительных, аутоиммунных, метаболических и др. Поэтому в практике акушера-гинеколога концепция МКП особенно актуальна, и ее понимание и применение весьма важны и для врачей, и для пациенток.

На что необходимо обратить внимание акушеру-гинекологу при ведении пациентки в рамках концепции МКП? Первое — скрининг на дефицит железа (ДЖ) и выявление железодефицитной анемии (ЖДА). Следует провести лечение ДЖ и ЖДА на предродовом/предоперационном этапе, рекомендовать тот или иной препарат железа в зависи-

мости от срока беременности, тяжести анемии, сроков оперативного лечения.

Второй аспект — скрининг и терапия выявленных нарушений коагуляции, особенно значимо исследование концентрации фибриногена перед операцией/родами, так как снижение ее до значений менее 2 г/л — это доказанный фактор риска развития кровотечения [3].

В родах или при оперативном лечении в случае кровотечения показано применение алгоритма системы гемостаза, основанного на данных тромбоэластометрии, так называемого теста по месту оказания медицинской помощи (point of care, POC). В зависимости от показателей гемостазиограммы нужно использовать тот алгоритм [4]², который позволяет рационально и таргетно проводить переливание аллогенных компонентов крови. В рамках МКП рекомендована технология интраоперационной реинфузии крови, минимизирующая объемы эритроцит-содержащих донорских компонентов крови [5].

Третий аспект — в послеродовом/послеоперационном периоде следует производить скрининг и лечение ДЖ и анемии и контроль гемостаза, мониторинг кровопотери, рационально и ограничительно использовать аллогенные компоненты крови [6–8].

Таким образом, первыми важными компонентами МКП являются диагностика и терапия анемии перед инвазивным или неинвазивным хирургическим воздействием в периперационном периоде, во время беременности, в послеродовом периоде. Известно, что анемия, как правило, ЖДА, встречается у 40% женщин репродуктивного возраста, особенно при тяжелых менструальных кровотечениях, аномальных маточных кровотечениях, миоме матки, аденомиозе и других нарушениях.

Нередко беременность наступает уже при наличии у женщины ДЖ, поэтому он становится основной причиной анемии у беременных, так как при беременности значительно возрастает потребность в железе вследствие увеличения массы эритроцитов, роста плода и плаценты, потерь крови во время нормальных физиологических родов или при операции кесарева сечения.

В целом ряде работ показано, что ДЖ приводит к снижению доступности железа для эритропоэза, а также концентрации гемоглобина (Hb) и доставки кислорода к тканям, что вызывает клинические проявления и симптомы анемии.

Анемия является наиболее частой непосредственной причиной неблагоприятных исходов для матери, в т. ч. смерти. Клинические проявления анемии включают уменьшение переносимости физических нагрузок, усталость и недомогание, ухудшение когнитивных способностей и умственной концентрации, раздражительность, склонность к депрессии, сердцебиение, головные боли, бледность, глоссит, извращение вкуса. У женщин с анемией в послеродовом периоде отмечено снижение количества молока, сокращение периода кормления грудью [9]. Своевременная диагностика ДЖ и терапия ЖДА у женщин репродуктивного возраста — залог благоприятных результатов оперативного лечения, а также исходов для матери и новорожденного.

При диагностике анемии у пациентки, конечно, следует обратить внимание на характерные клинические проявления

¹ WHO. Sixty-Third World Health Assembly. Geneva, 17–21 May 2010. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf (дата обращения — 15.07.2024).

² Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2021. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://zdrav36.ru/files/1651557969_poslerodovyye-krovotecheniya-2021-g.pdf (дата обращения — 15.07.2024).

заболевания и лабораторные показатели гемограммы и феррокинетики данные. Анемия диагностируется при снижении уровня Hb до значений менее 130 г/л у взрослых мужчин, менее 120 г/л у взрослых женщин. Диагноз анемии при беременности ставится при содержании Hb менее 110 г/л в первом и третьем триместрах и менее 105 г/л во втором триместре; в послеродовом периоде — менее 100 г/л через 24–48 ч после родов [10, 11]. Определяют также послеродовую анемию при концентрации Hb менее 110 г/л через 1 неделю и менее 120 г/л через 8 недель после родов [12].

Алгоритмы диагностики ДЖ и ЖДА представлены во многих клинических рекомендациях и методических руководствах [13]³. Обязательны выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита, уровней эритроцитов и ретикулоцитов в крови, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом.

При выраженном ДЖ кроветворение характеризуется гипохромией (снижением среднего содержания Hb в эритроците) и микроцитозом (уменьшением среднего объема эритроцита).

При подозрении на ЖДА пациенткам показано исследование сывороточных показателей обмена железа — уровней железа, ферритина, трансферрина сыворотки крови, общей железосвязывающей способности сыворотки и насыщения трансферрина железом — для верификации абсолютного ДЖ.

Для ЖДА характерно снижение концентрации сывороточного железа и процентного насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность и уровень трансферрина повышаются. Развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня Hb. Содержание ферритина менее 30 мкг/л свидетельствует об истощении требуемых запасов железа в организме и необходимости назначения препаратов железа⁴. Следует помнить о том, что концентрация ферритина может возрастать при воспалительном процессе или заболевании, в этой ситуации показано измерение уровня С-реактивного белка [14].

Следующий важный вопрос: какой препарат железа назначить пациентке? Ведь сейчас на фармацевтическом рынке представлено множество препаратов с разными дозами железа, с дополнительными компонентами. «Золотым стандартом» лечения легкой и умеренной ЖДА является пероральное железо [6]. В междисциплинарном консенсусном заявлении, разработанном Сетью по улучшению управления кровью пациентов, гемостаза и тромбозов в сотрудничестве с Международной федерацией гинекологии и акушерства и Европейским советом и Коллегией акушерства и гинекологии, рекомендованы для терапии легкой и умеренной ЖДА (содержание Hb $\geq$ 80 г/л) в начале беременности (первый и второй триместр) пероральные препараты железа в дозе 80–100 мг/сут и фолиевая кислота в дозе 400 мкг/сут. При нормализации концентрации Hb следует продолжить терапию препаратами железа в течение минимум 3 месяцев для восполнения его запасов [7].

Более высокие дозы и более частый прием препаратов железа имеют тенденцию повышать содержание циркулирующего гепсидина, тем самым снижая долю железа, абсор-

бируемого в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки [15]. Рекомендуется ежедневный или прерывистый прием (например, через день) перорального железа, который, как было показано, эквивалентен или даже превосходит ежедневное введение с меньшим количеством очевидных побочных эффектов [16].

О хорошем ответе на пероральную терапию препаратами железа свидетельствует возрастание числа ретикулоцитов в течение 3–5 дней. Максимальное увеличение количества ретикулоцитов обычно происходит на 8–10-й день после начала терапии, концентрация Hb растет медленнее — 20 г/л за 3 недели [17].

Нежелательные побочные эффекты, такие как запор, изжога и тошнота, которые могут возникнуть у пациентки, являются основным недостатком пероральных препаратов железа. Врач, назначающий тот или иной препарат, должен оценивать оптимальное содержание железа, его безопасность, простую схему приема, органолептические свойства, комплаентность больной, частоту побочных реакций. Немаловажно для пациенток также соотношение эффективности и цены.

Один из препаратов, который в последнее время часто назначается пациенткам, хорошо изученный в научных исследованиях по ЖДА, — препарат двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением Тардиферон, представляющий собой лекарственное средство, содержащее 247,25 мг сульфата железа (соответствует 80 мг элементарного железа) и вспомогательные вещества, способствующие пролонгированному высвобождению железа, что снижает частоту побочных эффектов и повышает биодоступность.

Препараты замедленного высвобождения позволяют при меньшей дозе достигать аналогичного терапевтического эффекта, обладают лучшей абсорбцией, переносимостью и обеспечивают максимальную приверженность к терапии.

В данной лекарственной форме полимерный стабильный комплекс Eudragit окружает ионы Fe²⁺, образуя матрицу, благодаря которой железо постепенно высвобождается в тонкой кишке, и препятствуя раздражающему действию на слизистую оболочку желудка [18, 19].

Обзор M.J. Cancelo-Hidalgo и соавт. [20], посвященный эффективности пролонгированной формы двухвалентного железа Тардиферон, включил 111 исследований, в которых 10 695 пациенток принимали препарат. Показано, что Тардиферон хорошо переносится, а частота побочных эффектов составила всего 3,7%, в то время как при назначении других двухвалентных препаратов железа — 30,2%, препаратов трехвалентного железа — 7%.

M. Serati и соавт. [21] представили аналитический обзор по применению препарата Тардиферон при лечении анемии в периоперационном периоде у гинекологических пациенток и беременных женщин. Авторы подчеркивают, что сульфат железа в матрикс Eudragit обеспечивает постепенное высвобождение железа, его оптимальное всасывание в петлях тонкого кишечника, а это предотвращает побочные эффекты со стороны нижних отделов пищеварительного тракта.

Исследование фармакокинетики [22], проведенное у женщин с ЖДА, подтвердило повышение уровня железа в сыворотке крови в течение 12 часов после однократного перорального приема дозы препарата. Среднее время достижения максимальной концентрации в сыворотке — через 4 часа

³ Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwgy2y2skydhvgcn4gk.pdf> (дата обращения — 15.07.2024).

⁴ WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.

после приема препарата. При рассмотрении индивидуальных кривых содержания железа у всех пациенток профили его концентрации имели одинаковую форму, разница между участницами была очень незначительной.

N. Milman и соавт. [23] в систематическом обзоре материалов Конгресса по ведению беременности Европейского общества репродуктологов и эмбриологов показали, что пероральный прием сульфата железа в полимерном комплексе пролонгированного высвобождения позволяет достичь значимо более высоких концентраций сывороточного железа, чем употребление других препаратов с немедленным высвобождением сульфата железа, при назначении беременным женщинам с анемией.

Ю.Э. Доброхотова и Э.А. Маркова [24] провели анализ большого количества исследований по клинической и экономической эффективности препарата двухвалентного железа Тардиферон, его аналогов и препаратов трехвалентного железа при лечении ЖДА у пациенток в акушерско-гинекологической практике. Авторы заключили, что препарат двухвалентного железа с пролонгированным действием Тардиферон имеет выгодное соотношение эффективности и цены, удобство приема обеспечивает высокую приверженность пациенток к лечению, он является препаратом выбора для коррекции анемии у женщин с ДЖ и ЖДА в акушерско-гинекологической практике.

Одна из актуальных проблем акушерства и гинекологии — латентный ДЖ у пациенток в период беременности. Эксперты Всемирной организации здравоохранения констатируют, что во время вынашивания ребенка женщина наиболее подвержена ЖДА и связанным с ней осложнениям⁵.

Для профилактики ДЖ будущим мамам рекомендуется прием препаратов железа с модифицированным высвобождением и хорошим профилем безопасности. Например, комбинация железа сульфата и фолиевой кислоты (препарат Гино-Тардиферон) обеспечивает высокую приверженность к лечению и быструю нормализацию показателей крови. Фолиевая кислота в составе препарата повышает эффективность механизма действия, т. к. фолаты выступают в роли кофермента в переносе одноуглеродных групп [25].

Своевременное назначение препарата железа (Гино-Тардиферона) способствует профилактике манифестного железодефицита, гемической и циркуляторной гипоксии, что в итоге снижает частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода [26].

Следующий важный момент в лечении пациенток с ДЖ и ЖДА: при непереносимости и/или неэффективности терапии пероральными препаратами железа при анемии средней и тяжелой степени рекомендуется назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа беременным с ЖДА во II–III триместре, пациенткам с ЖДА в предоперационном периоде в случае анемии тяжелой степени и/или сроке ожидания операции менее 6 недель с целью быстрой коррекции ДЖ и минимизации связанных с гипоксией послеоперационных осложнений [27, 28].

Доза парентерального препарата железа рассчитывается с учетом степени ДЖ и массы тела женщины. Лечение анемии у больных акушерского и гинекологического профиля следует проводить в максимальной степени на догоспитальном этапе в клинко-диагностическом центре или в центре

по лечению анемии. В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с 2014 года функционирует центр «Анемия-СТОП», где проводятся диагностика и терапия анемии у пациенток Центра с использованием пероральных и внутривенных препаратов железа.

В концепции МКП важное место занимает второй компонент — это уменьшение кровопотери и контроль гемостаза. Стратегии МКП включают управление переливанием крови — «нужного компонента, в правильной дозе, правильному пациенту, в нужное время и по правильной причине» [29]. Этому способствует применение метода контроля гемостаза — тромбоэластометрии у постели больного по месту оказания медицинской помощи (РОС). Использование алгоритмов контроля гемостаза и лечения нарушений при развитии кровотечения позволяет таргетно переливать те компоненты донорской крови или препараты крови, ингибиторы фибринолиза, которые необходимы в данный момент. Это важно для построения оптимальной схемы трансфузионной терапии с переливанием необходимых объемов свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата, эритроцит-содержащих компонентов донорской крови.

В целом ряде работ подчеркнута экономическая и клиническая эффективность алгоритмов лечения кровотечений с контролем гемостаза РОС [30–33].

Внедрение контроля гемостаза при кровотечении РОС в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» позволило снизить объемы переливания свежезамороженной плазмы с 4,2 л на 100 операций кесарева сечения в 2010 году до 1,5 л на 100 операций кесарева сечения в 2023 году. В 3 раза увеличилась частота переливания доз криопреципитата по сравнению с таковой в 2010 году, что объясняется внедрением технологий тромбоэластографии и тромбоэластометрии в клиническую практику.

Анализ заготовки и переливания донорских эритроцитов в Центре за последние 12 лет наглядно демонстрирует сокращение (в 5 раз) объемов заготовки донорской эритроцитарной взвеси в связи с достаточно быстрым внедрением технологий кровесбережения. Так, если в 1993 году альтернативные переливанию донорских компонентов крови методы применялись только в 2% случаев, то на сегодняшний день они составляют 65% трансфузионного обеспечения в акушерской и гинекологической практике.

Говоря о переливании эритроцит-содержащих компонентов крови, следует упомянуть, что сейчас в восстановлении глобулярного объема при массивном акушерском кровотечении важную позитивную роль играет процедура аппаратной интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, которая позволяет минимизировать применение донорских эритроцитов, а в некоторых случаях — полностью их исключить, избежать возможных гемотрансфузионных осложнений [34]. В год проводится до 3000 процедур интраоперационных реинфузий аутоэритроцитов у пациенток акушерского и гинекологического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение концепции МКП и сохранения собственной крови пациентки повышает эффективность и безопасность лечения, одновременно содействуя наилучшему использованию экономических ресурсов [35, 36].

⁵ UNICEF, United Nations. University, United Nations Children's Fund. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. World Health Organization; 2001.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Фёдорова Т.А. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Стрельникова Е.В. — анализ публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, оформление статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Fedorova, T.A. — concept development, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Strelnikova, E.V. — analysis of publications on the topic of the article, writing the manuscript text, article design.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке ООО «Пьер Фабр», что не повлияло на собственное мнение авторов.
The article was prepared with the support of the company Pierre Fabre LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Об авторах / About the authors

Фёдорова Татьяна Анатольевна / Fedorova, T.A. — д. м. н., профессор, заместитель директора Института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4652-4701. <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>. E-mail: tfedorova1@mail.ru
Стрельникова Елена Владимировна / Strelnikova, E.V. — к. м. н., врач высшей категории отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8313-1158. <http://orcid.org/0000-0002-6926-8414>. E-mail: e_strelnikova@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shander A., Hardy J.F., Ozawa S., Farmer S.L. et al.; Collaborators. A global definition of patient blood management. *Anesth. Analg.* 2022;135(3):476–88 DOI: 10.1213/ANE.0000000000005873
- Isbister J., Pearce B.L., Delaforce A.S., Farmer S.L. Patients' choice, consent, and ethics in patient blood management. *Anesth. Analg.* 2022;135(3):489–500. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006105
- Levy J.H., Welsby I., Goodnough L.T. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389–405; quiz 1388. DOI: 10.1111/trf.12431
- McNamara H., Kenyon C., Smith R., Mallaiah S. et al. Four years' experience of a ROTEM-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesiat.* 2019;74(8):984–91. DOI: 10.1111/anae.14628
- Obore N., Liuxiao Z., Haomin Y., Yuchen T. et al. Intraoperative cell salvage for women at high risk of postpartum hemorrhage during cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Sci.* 2022;29(11):3161–76. DOI: 10.1007/s43032-021-00824-8
- Kaserer A., Castellucci C., Henckert D., Breyman C. et al. Patient blood management in pregnancy. *Transfus. Med. Hemother.* 2023;50(3):245–55. DOI: 10.1159/000528390
- Munoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S., Milman N. et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus. Med.* 2018;28(1):22–39. DOI: 10.1111/tme.12443
- Muñoz M., Stensballe J., Ducloy-Bouthors A.S., Bonnet M.-P. et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019;17(2):112–36. DOI: 10.2450/2019.0245-18
- Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients.* 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health.* 2013;1(1):e16–25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
- Pavord S., Daru J., Prasanna N., Robinson S. et al.; BSH Committee. UK Guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2020;188(6):819–30. DOI: 10.1111/bjh.16221
- Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann. Hematol.* 2011;90:1247–53 DOI: 10.1007/s00277-011-1279-z
- Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. Акушерство и гинекология. 2016;7:99–104. Stuklov N.I. Iron-deficiency anemia in gynecological practice: algorithms for diagnosis, prevention, and treatment. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;7:99–104. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2016.7.99-104
- Павлова В.Ю., Смольков М.А. Анемия хронических заболеваний. Лечащий врач. 2021;3(24):51–5. Pavlova V.Yu., Smolkov M.A. Anemia of chronic disease. *Lechaschy Vrach.* 2021;3(24):51–5. (in Russian). DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010
- Смирнов О.А. Железо — регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;20(5):10–15. Smirnov O.A. Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(5):10–15. (in Russian)
- Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C. et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(10):CD009997. DOI: 10.1002/14651858.CD009997.pub2
- Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am. J. Med.* 2017;130(8):991 e1–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045
- Serati M., Torella M. Preventing complications by persistence with iron replacement therapy: a comprehensive literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019;35(6):1065–72. DOI: 10.1080/03007995.2018.1552850
- Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E., Quack K. et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo controlled study. *BJOG.* 2005;112(4):445–50. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00301.x
- Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Placios S., Haya-Palazuelos J. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013;29(4):291–303. DOI: 10.1185/03007995.2012.761599
- Serati M., Cetin I., Athanasiou S. Recovery after surgery: do not forget to check iron status before. *Int. J. Womens Health.* 2019;11:481–7. DOI: 10.2147/IJWH.S213822
- Leary A., Barthe L., Clavel T., Sanchez C. et al. Iron pharmacokinetics in women with iron deficiency anemia following a single oral dose

- of a novel formulation of Tardyferon (prolonged release ferrous sulphate). *Drug Res. (Stuttg)*. 2017;67(11):647–52. DOI: 10.1055/s-0043-113636
23. Milman N., Paszkowski T., Cetin I., Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(7):509–16. DOI: 10.3109/09513590.2016.1149161
 24. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2020;3:1–7. Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Peroral retard iron preparation for iron-deficiency anemia: case study and pharmacoeconomic analysis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3:1–7. (in Russian). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-9422
 25. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Новые возможности терапии железодефицитных состояний у женщин в различные возрастные периоды. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2022;5(3):201–8. Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. New treatment options for iron deficiency in women of different ages. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):201–8. (in Russian). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-201-208
 26. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Холина Л.А., Томина О.В. Терапия латентного железодефицитного состояния у беременных. *Гинекология*. 2022;24(6):512–17. Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Kholina L.A., Tomina O.V. Latent iron deficiency therapy in pregnant women. *Gynecology*. 2022;24(6):512–17. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202023
 27. Jose A., Mahey R., Sharma J.B., Bhatla N. et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy — randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54. DOI: 10.1186/s12884-019-2200-3
 28. Rognoni C., Venturini S., Mereaglia M., Marmifero M. et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Drug Investig.* 2016;36(3):177–94. DOI: 10.1007/s40261-015-0361-z
 29. Frietsch T., Shander A., Faraoni D., Hardy J.F. Patient blood management is not about blood transfusion: it is about patients' outcomes. *Blood Transfus.* 2019;17:331–3. DOI: 10.2450/2019.0126-19
 30. Ho K.M., Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth. Intens. Care*. 2017;45(2):166–76. DOI: 10.1177/0310057X1704500206
 31. Amgalan A., Allen T., Othman M., Ahmadzia H.K. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1813–38. DOI: 10.1111/jth.14882
 32. Armstrong S., Fernando R., Ashpole K., Simons R. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011;20(4):293–8. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.05.004
 33. Lier H., von Heymann C., Korte W., Schlembach D. Peripartum haemorrhage: haemostatic aspects of the new German PPH guideline. *Transfus. Med. Hemother.* 2018;45(2):127–35. DOI: 10.1159/000478106
 34. Chakladar A., Fludder V., Sugavanam A. Association of anaesthetists recommendations for cell salvage in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73(12):1575–6. DOI: 10.1111/anae.14488
 35. Goobie S.M. Patient blood management is a new standard of care to optimize blood health. *Anesth. Analg.* 2022;135(3):443–6. DOI: 10.1213/ANE.000000000000618
 36. Hoffman A., Shander A., Blumberg N., Hamdorf J.M. et al. Patient blood management: improving outcomes for millions while saving billions. What is holding it up? *Anesth. Analg.* 2022;135(3):511–23. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006138 ■

Поступила / Received: 11.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 12.08.2024

Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями

Е.А. Кузьмина ✉, З.М. Сохова, С.М. Семятов, А.Н. Ахматова, Т.Н. Зулумян, А.А. Оразмурадова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Уточнить и обобщить современные данные о связи между морфологическими особенностями гравидарной трансформации эндометрия и ранними репродуктивными потерями на фоне ожирения у женщин.

Основные положения. Растущая распространенность ожирения во всем мире вызывает серьезную обеспокоенность не только в связи с многочисленными метаболическими осложнениями, ассоциирующимися с избытком висцеральной жировой ткани, но и по причине нарушений репродуктивной функции у женщин. Ожирение рассматривается как ключевой фактор, повышающий в несколько раз вероятность возникновения таких осложнений беременности, как самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет и преэклампсия. В основе развития нежелательных явлений на фоне материнского ожирения может лежать взаимодействие биологических процессов, связанных с беременностью, с хроническим воспалением, обусловленным ожирением. Однако причинно-следственная связь между индексом массы тела и самопроизвольным выкидышем до конца не определена, что, возможно, связано с многофакторным воздействием избыточной массы тела на развитие беременности. Кроме того, индекс массы тела как изолированная переменная не может отразить другие важные факторы риска для здоровья, такие как питание, физическая активность и резистентность к инсулину.

Заключение. Женское ожирение ассоциировано с худшими результатами естественного и вспомогательного зачатия, включая повышенный риск самопроизвольного выкидыша. Вялотекущее воспаление, влияющее на ремоделирование артерий, плацентацию, а также состав и активность иммунных клеток матки при материнском ожирении способствует большому количеству осложнений во время беременности. Верифицировать патологию эндометрия на молекулярном уровне и обосновать патогенетическую терапию в группе риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением позволит разработка единой морфологической панели, учитывающей основные показатели процессов трансформации эндометрия с оценкой его рецепторного профиля и диагностически значимых иммунологических факторов.

Ключевые слова: гравидарный эндометрий, ожирение, репродуктивная функция, репродуктивные потери, невынашивание беременности.

Для цитирования: Кузьмина Е.А., Сохова З.М., Семятов С.М., Ахматова А.Н., Зулумян Т.Н., Оразмурадова А.А. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями. Доктор.Ру. 2024;23(5):62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66

Morphological Features of the Endometrium in Patients with Obesity and Early Reproductive Losses

Е.А. Kuzmina ✉, Z.M. Sokhova, S.M. Semyatov, A.N. Akhmatova, T.N. Zulumyan, A.A. Orazmuradova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Aim. To clarify and summarize current data on the relationship between morphological features of gravid transformation of the endometrium and early reproductive losses in women with obesity.

Key points. The growing prevalence of obesity worldwide is of serious concern not only due to numerous metabolic complications associated with excess visceral adipose tissue, but also due to reproductive dysfunction in women. Obesity is considered a key factor that increases several times the likelihood of pregnancy complications such as spontaneous abortion, non-viable pregnancy, stillbirth, gestational diabetes mellitus, and preeclampsia. The development of adverse events in the context of maternal obesity may be based on the interaction of biological processes associated with pregnancy and chronic inflammation caused by obesity. However, the causal relationship between BMI and spontaneous abortion is not fully understood, possibly due to the multifactorial effects of excess body weight on pregnancy progression. In addition, BMI as an isolated variable may not reflect other important health risk factors such as nutrition, physical activity, and insulin resistance.

Conclusion. Female obesity is associated with worse natural and assisted conception outcomes, including an increased risk of spontaneous abortion. Low-grade inflammation affecting arterial remodeling, placentation, and uterine immune cell composition and activity in maternal obesity contributes to a high incidence of pregnancy complications. The development of a unified morphological panel that takes into account the main indicators of endometrial transformation processes with an assessment of its receptor profile and diagnostically significant immunological factors will allow verification of endometrial pathology at the molecular level and justification of pathogenetic therapy in the risk group of early reproductive losses in women with obesity.

Keywords: gravid endometrium, obesity, reproductive function, reproductive losses, miscarriage.

For citation: Kuzmina E.A., Sokhova Z.M., Semyatov S.M., Akhmatova A.N., Zulumyan T.N., Orazmuradova A.A. Morphological features of the endometrium in patients with obesity and early reproductive losses. Doctor.Ru. 2024;23(5):62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66

✉ Кузьмина Екатерина Александровна / Kuzmina, E.A. — E-mail: KuzyaKaterina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — сложное рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с многими негативными последствиями и названное новой неинфекционной мировой эпидемией [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ожирения во всем мире постоянно растет. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% из них страдают ожирением. Ожидается, что к началу 2025 года более чем у 300 млн человек будет диагностировано ожирение, а к 2030 году этот показатель увеличится до 1 млрд [2]¹. В России свыше 20% женщин репродуктивного возраста имеют индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² [1].

Ожирение хорошо известно своей способностью вызывать широкий спектр сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, ухудшение репродуктивного потенциала и т. д. [3]. Связь между ожирением и репродуктивной функцией остается актуальным вопросом для исследователей [4]. Согласно данным ВОЗ, риск развития заболеваний репродуктивной системы, включая снижение чувствительности эндометрия к имплантации, напрямую коррелирует с наличием у пациентки повышенного ИМТ. Каждая единица увеличения ИМТ выше 29 кг/м² снижает вероятность естественной беременности на 4%². Женщины с повышенным ИМТ имеют больший процент ановуляции и нерегулярных менструаций, меньший успех в лечении бесплодия и значительно более высокий уровень таких осложнений беременности, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет и преждевременные роды [5].

С. McLean и соавт. в своем исследовании показали связь между ожирением и потерями беременности на ранних сроках [6]. В целом потеря беременности на ранних сроках (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность) является одним из наиболее частых осложнений первого триместра. Она наблюдается более чем у 15% беременных женщин репродуктивного возраста, и эта цифра может достигать 45%. Точная частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре не установлена. Анализ репродуктивных потерь в России показал, что в 89,1% случаев они происходят на ранних сроках беременности [7]. При этом у женщин с избыточной массой тела и ожирением частота самопроизвольных выкидышей увеличивается как при естественном зачатии, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Самопроизвольный выкидыш — мультифакторная проблема, причины которой могут быть как экзогенными, то есть связанными с влиянием окружающей среды, так и эндогенными [8].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Одним из важнейших факторов успешной имплантации эмбриона, наряду с его морфофункциональными особенностями, является синхронность между материнскими и эмбриональными тканями. Эндометрий — высокочувствительная к гормональным изменениям ткань матки, а ее рецептивный фенотип достигается за счет активации специфических рецепторов стероидных гормонов яичников [9]. Рецептивность эндометрия связана со многими гормональ-

ными и метаболическими факторами, а также метаболическими и иммуногистохимическими характеристиками.

Установлены определенные морфологические перестройки и профили экспрессии в рамках подготовки к основной функции эндометрия — приему бластоцисты — для успешного развития беременности [10]. Наиболее типичное морфологическое изменение наблюдается в виде трансформации стромальных клеток эндометрия из длинных веретенообразных фибробластоподобных клеток в большие, круглые, полигональные эпителиоидные децидуальные клетки. Внутриклеточно можно наблюдать обильные частицы гликогена, липидные капли, митохондрии и эндоплазматический ретикулум [11]. Снижение экспрессии фактора блокирования прогестерона в железах и стромальном компоненте и экспрессии фактора стромальных клеток в железах компактного слоя эндометрия, как отмечают в своем исследовании Т.Г. Траль и соавт., является отражением иммунологического дисбаланса в эндометрии. Это также влечет за собой развитие самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности [12].

При ожирении во время полной морфологической трансформации эндометрия происходит нарушение рецепторного профиля. Рецептивная недостаточность как исход альтерации при хроническом воспалительном процессе в строме эндометрия снижает чувствительность к стероидам. Таким образом, даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона отмечается неполноценность циклических превращений, что приводит к нарушению имплантации. Клинически это проявляется репродуктивными потерями в первом триместре беременности [13].

Децидуализация эндометрия — важный этап в процессе имплантации, который включает глубокое перепрограммирование клеток, ремоделирование тканей, изменения в экспрессии генов и посттрансляционной регуляции, а также в сигнальных путях клеток [14]. Нарушение децидуализации эндометрия может способствовать повышению риска выкидышей до 20-й недели беременности, наблюдаемого у женщин с избыточным весом и ожирением [15]. Смещение окна имплантации у пациенток с ожирением, перенесших подготовку эндометрия, может быть связано с более низкими показателями имплантации эмбрионов и повышенным риском выкидышей, наблюдаемым после переноса свежих и замороженных эмбрионов с аутологичными ооцитами, а также с донорскими яйцеклетками у реципиентов с чрезвычайно высоким ИМТ [16].

В норме морфологические (тканевые и клеточные) изменения, характеризующие децидуализацию эндометрия, включают секреторную трансформацию желез эндометрия, уплотнение поверхностных эпителиальных клеток, отек стромы, пролиферацию стромальных клеток, дифференцировку фибробластоподобных стромальных клеток в эпителиоидоподобные клетки, массивную лейкоцитарную инфильтрацию (в основном естественные киллеры и тучные клетки), ремоделирование спиральных артерий [17].

Многие ключевые события, происходящие в эндометрии во время децидуализации и в децидуальной оболочке на протяжении всей беременности, реализуются при соответствующем участии иммунных клеток и опосредуются многими иммунорегуляторными молекулами [18]. Жировая

¹ ВОЗ. Ожирение и избыточная масса тела. 2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 20.05.2024)

² Там же

ткань считается эндокринным органом, который играет важную роль в управлении многими физиологическими процессами, такими как репродукция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Регуляция происходит посредством секреции множества биоактивных цитокинов, называемых адипокинами, которые связаны с обменом веществ и воспалительными процессами. Их нормальный уровень имеет решающее значение для поддержания целостности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также регуляции овуляторных процессов, успешной имплантации эмбриона и в целом физиологической беременности [19].

Семейство адипокинов включает цитокины, специфичные для жировой ткани, а именно секретируемые адипоцитами, такие как лептин, адипонектин, резистин, висфатин и оментин, и неспецифичные для жировой ткани цитокины, такие как ретинол-связывающий белок-4, липокалин-2, хемерин, интерлейкин 6, интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли α [20]. Было показано, что высокие уровни этих факторов тесно связаны с инсулинорезистентностью [21]. Метаболизм глюкозы важен для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. Парадоксально, но децидуальная оболочка хранит большое количество глюкозы в виде гликогена. Слишком низкий уровень глюкозы или неспособность ее усваивать ухудшают развитие и децидуализацию эндометрия. И наоборот, слишком высокая концентрация глюкозы тормозит эти же процессы [19]. Повышенная инсулинорезистентность матери до беременности и сопутствующие гиперинсулинемия, воспаление и окислительный стресс, по-видимому, способствуют ранней дисфункции плаценты и плода [22]. Реализация стероидных гормонов основывается на их связывании со специфическими ядерными рецепторами. Любое нарушение экспрессии стероидных рецепторов может привести к изменению морфофункциональных свойств и рецептивности эндометрия. Кроме того, гормоны яичников регулируют систему факторов роста: инсулиноподобного фактора роста (IGF) и IGF-связывающего белка. Известно, что индукция IGF-I эстрогеном во время пролиферативной фазы способствует пролиферации эндометрия [10]. Прогестерон-зависимые противовоспалительные децидуальные клетки (DeC) образуют прочный матрикс, который вмещает зародыш, тогда как провоспалительные, устойчивые к прогестерону стрессовые и стареющие децидуальные клетки (senDeC) контролируют ремоделирование и разрушение тканей. Для выполнения этих функций каждая децидуальная подгруппа задействует врожденные иммунные клетки: DeC сотрудничают с клетками естественных киллеров матки (uNK) для элиминации senDeC, в то время как senDeC принимают нейтрофилы и макрофаги, чтобы помочь в разрушении и восстановлении тканей [23].

Считается, что основным индуктором воспаления при ожирении посредством секреции провоспалительных медиаторов до инфильтрации моноцитов и дифференцировки макрофагов являются Т-клетки [24]. С одной стороны, накопление моноцитов, гиперплазия и апоптоз способствуют привлечению нейтрофилов и Т-клеток в жировую ткань. С другой стороны, изменения в составе жировых воспалительных факторов инструктируют резидентные иммунные клетки претерпевать ряд фенотипических изменений, которые в дальнейшем провоцируют локальное воспаление и поддерживают его посредством положительной обратной связи. Отклонения в составе воспалительных факторов, приводящие к aberrантному воспалению, вероятно, влияют на важные процессы иммунных клеток матки и могут уско-

рывать развитие нарушений, связанных с беременностью, в том числе таких как ранние репродуктивные потери [25].

Воспаление эндометрия мешает локальной экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестеронов и Ki-67 (маркера быстрой пролиферации), что, в свою очередь, может способствовать бесплодию независимо от других факторов и другой эндометриальной дисфункции. При хроническом воспалительном процессе в полости матки происходит активное образование фибробластов и активизация апоптоза функционального слоя. Все эти процессы неизбежно приводят к снижению восприимчивости рецепторного аппарата [26].

При неполноценной секреторной трансформации эндометрия возникает снижение продукции эндометриальных белков, необходимых для поддержания беременности: альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) — показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) — показателя децидуализации эндометрия. В свою очередь, прогестерон-зависимый белок АМГФ, который является мощным иммуносупрессором, совместно с ПАМГ обеспечивает защиту эмбриона от иммунологического отторжения организмом матери. В результате неполноценность воспаленного эндометрия приводит к снижению его активной роли в реорганизации оптимального микроокружения для развивающегося эмбриона и меняет функциональную активность клеток-продуцентов эмбриональных белков [27]. В исследовании Т.В. Лисовской и соавт. по результатам иммуногистохимии эндометрия было выявлено значительное снижение экспрессии ER α (estrogen receptor alpha) и PR (progesterone receptor) — рецепторов в железах, коррелирующее с увеличением ИМТ [28].

J. Muter и соавт. установили, что более низкие уровни и активность клеток uNK в эндометрии, а также в периферической крови связаны с более высокой частотой самопроизвольных выкидышей. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что ключевые гомеостатические механизмы, которые регулируют трансформацию циклического эндометрия в децидуальную оболочку, ослаблены у пациенток с репродуктивными потерями на ранних сроках беременности [23].

Несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не существует единого маркера, позволяющего прогнозировать оценку рецептивности эндометрия, кроме теста ERA (endometrial receptivity analysis). Он представляет собой молекулярно-генетическое исследование для оценки рецептивности эндометрия и определения оптимального времени для переноса эмбриона в цикле ЭКО [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женское ожирение связано с худшими результатами естественного и вспомогательного зачатия, включая повышенный риск самопроизвольного выкидыша. Вялотекущее воспаление, влияющее на ремоделирование артерий, плацентацию, а также состав и активность иммунных клеток матки при материнском ожирении способствует большому количеству осложнений во время беременности.

Верифицировать патологию эндометрия на молекулярном уровне и обосновать патогенетическую терапию в группе риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением позволит разработка единой морфологической панели, учитывающей основные показатели процессов трансформации эндометрия с оценкой его рецепторного профиля и диагностически значимых иммунологических факторов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кузьмина Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Сохова З.М., Семятов С.М. — обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Ахматова А.Н., Зулумян Т.Н., Оразмурадова А.А. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kuzmina, E.A. — review of publications on the topic of the article, writing the manuscript text, analytical work on the text; Sokhova, Z.M., Semyatov, S.M. — review of publications on the topic of the article, processing the manuscript text, analytical work on the text, approval of the manuscript for publication; Akhmatova, A.N., Zulumyan, T.N., Orazmuradova, A.A. — search for publications on the topic of the article, processing and writing the manuscript text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

The authors declare no sponsorship.

Об авторах / About the authors

Кузьмина Екатерина Александровна / Kuzmina, E.A. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4537-5465. <https://orcid.org/0000-0002-2585-5086>. E-mail: kuzyakaterina@gmail.com

Сохова Залина Михайловна / Sokhova, Z.M. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9498-5400. <http://orcid.org/0000-0002-3807-6153>. E-mail: sokhova_zm@rudn.ru

Семятов Саид Мухамматович / Semyatov, S.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2563-1843. <https://orcid.org/0000-0002-0582-3618>. E-mail: semyatov_sm@pfur.ru

Ахматова Анастасия Николаевна / Akhmatova, A.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1304-7999. <https://orcid.org/0000-0001-8653-9389>. E-mail: akhmatova-an@rudn.ru

Зулумян Татевик Ншановна / Zulumyan, T.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4016-0790. <https://orcid.org/0000-0002-5837-3622>. E-mail: zulumyan_tn@rudn.ru

Оразмурадова Айла Раагурадовна / Orazmuradova, A.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3458-1392. <https://orcid.org/0000-0001-5637-419X>. E-mail: lara_oraz03@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков. *РМЖ*. 2018;11(II):105–9. Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu. The role of obesity in the development of reproductive disorders and the possibility of overcoming risks. *Russian Medical Journal*. 2018;11(II):105–9. (in Russian)
2. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение — угроза репродуктивного потенциала России. Ожирение и метаболизм. 2019;16(3):20–8. Andreeva E.N., Sheremet'yeva E.V., Fursenko V.A. Obesity — threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–8. (in Russian). DOI: 10.14341/omet10340
3. Бекбаева И.В., Муковникова Е.В., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М. и др. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(S):126–31. Bekbaeva I.V., Mukovnikova E.V., Kirtikov S.I., Zokirova N.M. et al. Reproductive potential of obese women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(S):126–31. (in Russian). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-126-131
4. Amiri M., Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2020;18(3):e101776. DOI: 10.5812/ijem.101776
5. Анисеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордиянц И.М. и др. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):62–7. Anishev A.S., Startseva N.M., Grabovsky V.M., Ordiyants I.M. et al. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. 2023;22(1):62–7. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67

6. McLean S., Boots C.E. Obesity and miscarriage. *Semin. Reprod. Med*. 2023;41(3–04):80–6. DOI: 10.1055/s-0043-1777759
7. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011;6(22). Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproductive losses as a medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Public Health*. 2011;6(22). (in Russian). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru> (дата обращения: 20.05.2024)
8. Ahmed A.A.M., Azova M.M., Ramazanov F.U., Gigani O.B. DNMT1 and DNMT3A gene polymorphisms and early pregnancy loss. *Russ. J. Genet*. 2020;56(3):379–82. DOI: 10.1134/S1022795420030023
9. Liu X., Shi J. Female obesity increases the risk of preterm birth of single frozen-thawed euploid embryos: a retrospective cohort study. *Gynecol. Endocrinol*. 2024;40(1):2324995. DOI: 10.1080/09513590.2024.2324995
10. Ng S.W., Norwitz G.A., Pavlicev M., Tilburgs T. et al. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(11):4092. DOI: 10.3390/ijms21114092
11. Zhi-Jing T., Guan H., Wang L., Zhang W. Research progress on human endometrium decidualization in vitro cell models. *Reprod. Dev. Med*. 2021;5(2):119–27
12. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х. Особенности гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Морфологические ведомости*. 2022;30(4):52–9. Tral' T.G., Khobets V.V., Tolibova G.H. Morphological features of the endometrium transformation in recurrent miscarriage. *Morphological Newsletter*. 2022;30(4):52–9. (in Russian). DOI: 10.20340/mv-mn.2022.30(4).713
13. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебренникова К.Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив*

- намологии. 2008;4:31–4. Bessmertnaya V.S., Samoilov M.V., Serebrennikova K.G. Morphological and immunohistochemical features of the endometrium in women with primary and secondary infertility. *Archive of Pathology*. 2008;4:31–4. (in Russian)
14. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod. Med. Biol.* 2018;17(3):220–7. DOI: 10.1002/rmb2.12088
15. Ortiz-Flores A., Escobar-Morreale H. Obesity and reproduction. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2018: 543–52. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.66100-7
16. Bellver J., Marin C., Lathi R.B., Murugappan G. et al. Obesity affects endometrial receptivity by displacing the window of implantation. *Reprod. Sci.* 2021;28(11):3171–80. DOI: 10.1007/s43032-021-00631-1
17. Shi J.W., Lai Z.Z., Yang H.L., Zhou W.J. et al. An IGF1-expressing endometrial stromal cell population is associated with human decidualization. *BMC Biol.* 2022;20(1):276. DOI: 10.1186/s12915-022-01483-0
18. Ticconi C., Pietropolli A., Di Simone N., Piccione E. et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5332. DOI: 10.3390/ijms20215332
19. Chen Z., Dean M. Endometrial glucose metabolism during early pregnancy. *Reprod. Fertil.* 2023;4(4):e230016. DOI: 10.1530/RAF-23-0016
20. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73–80. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12805
21. Hojeij B., Rousian M., Sinclair K.D., Dinnyes A. et al. Periconceptual biomarkers for maternal obesity: a systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(2):139–75. DOI: 10.1007/s11154-022-09762-5
22. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1. DOI: 10.1136/bmj.j1
23. Muter J., Kong C.S., Brosens J.J. The Role of decidual subpopulations in implantation, menstruation and miscarriage. *Front. Reprod. Health.* 2021;3:804921. DOI: 10.3389/frph.2021.804921
24. Marozio L., Nuzzo A.M., Gullo E., Moretti L. et al. Immune checkpoints in recurrent pregnancy loss: new insights into a detrimental and elusive disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13071. DOI: 10.3390/ijms241713071
25. Yu S., Lian R., Chen C., Chen X. et al. Impact of body mass index on peripheral and uterine immune status in the window of implantation in patients with recurrent reproductive failure. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2023;26(5):1322–33. DOI: 10.1080/14647273.2023.2189024
26. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR, and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008(34):371–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x
27. Рудикова А.А., Циклаури М.Р. Морфологические особенности эндометрия у женщин с различным типом нарушений репродуктивной функции. *Молодой ученый*. 2021;48(390):483–7. Rudikova A.A., Tsiklauri M.R. Morphological features of the endometrium in women with various types of reproductive function disorders. *Young Scientist*. 2021;48(390):483–7. (in Russian)
28. Lisovskaya T.V., Perepletina T.A., Sevost'yanova O.Y., Mayasina E.N. et al. Clinical and laboratory parameters and morphological characteristics of the endometrium in women with impaired fat metabolism and failed IVF attempts. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(sup1):41–4. DOI: 10.1080/09513590.2019.1653561
29. Cho K., Tan S., Buckett W., Dahan M.H. Intra-patient variability in the endometrial receptivity assay (ERA) test. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(5):929–30. DOI: 10.1007/s10815-018-1125-5 

Поступила / Received: 23.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.07.2024

Опτικο-электронная технология: достаточная альтернатива или необходимая помощь в скрининге рака шейки матки?

А.И. Буйнякова

АО «Интелмед»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Рассмотреть преимущества и недостатки применения метода оптико-электронного скрининга состояния шейки матки для выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки.

Основные положения. На современном этапе применение оптико-электронного сканирования крайне важно для наилучшей диагностики предраковых заболеваний шейки матки. Оно может помочь снизить заболеваемость раком шейки матки и благотворно отразиться на здоровье женщин.

Заключение. Оптико-электронная технология обеспечивает чувствительность, сопоставимую с таковой жидкостного цитологического исследования микропрепарата шейки матки, и может использоваться как в качестве метода первичного скрининга, так и для отбора пациенток с положительным результатом ВПЧ-тестирования на дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, оптико-электронный метод скрининга.

Для цитирования: Буйнякова А.И. Оптико-электронная технология: достаточная альтернатива или необходимая помощь в скрининге рака шейки матки? Доктор.Ру. 2024;23(5):67–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-67-72

Optoelectronic Technology: a Sufficient Alternative or a Necessary Aid in Cervical Cancer Screening?

A.I. Buinyakova

IMSystems; 23 Novgorodskaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191124

ABSTRACT

Aim. To review the advantages and disadvantages of using an optoelectronic cervical screening method to detect cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.

Key points. At the present stage, the use of optical-electronic scanning is extremely important for the best diagnosis of cervical precancerous lesions. It can help to reduce the incidence of cervical cancer and will benefit the health of women.

Conclusion. The optoelectronic technology provides sensitivity comparable to that of liquid cytologic examination of cervical micro specimens and can be used both as a primary screening method and for selection of HPV-positive patients for further diagnostic and therapeutic measures.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, optoelectronic screening method.

For citation: Buinyakova A.I. Optoelectronic technology: a sufficient alternative or a necessary aid in cervical cancer screening? Doctor.Ru. 2024;23(5):67–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-67-72

По данным экспертного прогноза GLOBOCAN, к 2050 г. ожидается рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) на 50%¹. Неутешительный прогноз ставит перед нами важную задачу изменения стратегии профилактики и обнаружения рака и предраковых состояний шейки матки на самых ранних стадиях.

В России в последние 5 лет реализуется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», который является одним из приоритетных направлений национального проекта «Здравоохранение». РШМ уже многие десятилетия занимает четвертое место по частоте среди всех онкологических заболеваний у женщин, несмотря на большие успехи в области диспансеризации населения.

Стоит выделить особую группу среди заболевших — это женщины в возрасте до 39 лет. В этой группе РШМ занимает второе место после рака молочной железы и становится основной причиной смерти от онкологических болезней у женщин моложе 40 лет (GLOBOCAN, 2022)².

РШМ связывают с персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ), поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала и реализует стратегию по профилактике ВПЧ, выявлению РШМ и снижению смертности от него, она включает в себя первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика заключается в вакцинации подростков с целью снижения риска заражения ВПЧ.

✉ Буйнякова Анна Игоревна / Buinyakova, A.I. — E-mail: a.buinyakova@intelmed.ru

¹ Global Cancer Observatory: World (2022). URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> (дата обращения — 10.07.2024).

² Там же.

У девочек вакцинация проводится в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни, а также сейчас активно обсуждается вопрос о профилактической вакцинации от ВПЧ и мальчиков-подростков. Минусом является то, что в настоящий момент доступность вакцинации для полного охвата девочек-подростков недостаточна. В некоторых субъектах РФ эта программа реализуется за счет собственных средств. Поэтому с 2026 года планируется включение вакцинации против ВПЧ в национальный календарь прививок.

Вторичная профилактика включает проведение мероприятий по скринингу РШМ и его раннему выявлению. Транзитное носительство ВПЧ или его полная элиминация при хорошем иммунитете не исключает вероятность заболеть РШМ впоследствии в связи с возможным реинфицированием.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИИ

На 2023 г. в Российской Федерации отмечен значительный рост онкологической заболеваемости. Впервые в 2023 г. выявлены 674 587 случаев злокачественных новообразований, а в 2022 г. аналогичный показатель — 624 835 новых случаев, что почти на 8% меньше [1].

В таблице 1 нами приведены статистические данные, касающиеся РШМ (злокачественных новообразований шейки матки, C53 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), собранные и обработанные коллективом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (под руководством главного онколога Минздрава России, академика РАН и РАО, д. м. н., профессора Каприна А.Д.) [1].

В 2023 г. РШМ установлен у 15 986 женщин и у 99,4% подтвержден морфологически. Распределение по стадиям было следующим:

I стадия — 39,5%;

II стадия — 26,3%;

III стадия — 23,2%;

IV стадия — 9,9%.

Стадия не установлена в 1,1% случаев.

Максимальный показатель активного выявления РШМ составил 36,9%.

В 2023 г. взяты на учет с впервые установленным диагнозом (C53 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) всего 15 303 пациентки, из которых 1 год не пережили 12,7%. Данные цифры означают, что каждая 8-я пациентка умерла в течение ближайших 12 месяцев.

При злокачественных новообразованиях шейки матки в 54 регионах Российской Федерации диагноз был морфологически подтвержден в 100% случаев. Минимальный уровень отмечен в Ленинградской области (93,9%), отно-

сительно благополучной и укомплектованной медицинскими кадрами. Несколько выше данный показатель оказался в Омской (95,7%), Костромской (95,7%) областях, Республике Тыва (95,7%) и Кемеровской области (96,2%), среднероссийский показатель составил 99,4%.

РШМ *in situ* диагностирован в 7154 случаях — это 43,7 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки (данный показатель в 2022 г. — 37,6). Как видно из таблицы 1, это максимальный показатель за последние 5 лет. Выявление РШМ на стадии *in situ* позволяет практически полностью излечить пациенток, выполнив органосохраняющие операции, сохранив качество жизни, фертильность и трудоспособность. Однако статистически значимое снижение общей заболеваемости РШМ на конец 2023 г. не наблюдалось.

По-прежнему сохраняется высокая частота запущенности онкологических заболеваний при диагностике новообразований визуальных локализаций. Поздние III и IV стадии РШМ в 2023 г. выявлены в 33,1% случаев, что незначительно меньше, чем в 2022 г., — 34,2%.

Основным методом скрининга РШМ в России является цитологическое исследование, которое имеет два основных ограничения в качестве первичного скринингового теста:

- 1) умеренную чувствительность (50–70%) для выявления поражений высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)/ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2+);
- 2) ограниченную воспроизводимость из-за своего субъективного характера.

Неадекватное взятие материала с шейки матки для цитологического исследования становится причиной 2/3 ложнонегативных результатов, когда аномальный эпителий не попадает в препарат. В свою очередь, неправильная оценка цитологом имеющихся морфологических изменений составляет 1/3 причин всех ошибок скрининга РШМ [2]. Таким образом, диагностическая ценность цитологического метода варьирует от 26 до 98% [3]. Для выявления CIN2+ чувствительность и специфичность традиционной цитологии — 62,5 и 96,6% соответственно, чувствительность и специфичность жидкостной цитологии — 72,9 и 90,3% соответственно [4, 5].

С 2017 г. ВОЗ и гинекологические сообщества Европы изменили подход к скринингу и поставили на первое место выявление носительства ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР)³.

Транзитное носительство ВПЧ или его полная элиминация при хорошем иммунитете не исключает вероятность заболеть РШМ впоследствии, так как ВПЧ уже сработал как триггер для запуска патологического процесса. Нельзя забывать, что в 20% случаев РШМ не ассоциирован с ВПЧ⁴.

Таблица 1. Распространенность новообразований шейки матки в России в 2019–2023 гг. [1]

Table 1. Incidence of cervical neoplasms in Russia in 2019–2023 [1]

Статистический показатель	Год				
	2019	2020	2021	2022	2023
Абсолютное число злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки (без выявленных посмертно)	17 221	15 172	15 010	15 607	15 986
Абсолютное число новообразований <i>in situ</i> шейки матки	4964	4781	5159	5869	7154
Количество на 100 ЗНО шейки матки	28,4	31,5	34,4	37,6	44,8

³ Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology and the European Federation of Colposcopy 2020.

⁴ Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации RUSSCO, 2023.

Поэтому тест ВПЧ-ВКР не является достаточным методом для скрининга.

В 2023 г. вышло обновленное руководство ВОЗ по скринингу и лечению цервикальных предраковых поражений в целях профилактики РШМ, где наглядно продемонстрированы подходы к скринингу и лечению по алгоритму «скрининг — сортировка — лечение»⁵. Наиболее подходит для Российской Федерации подход, при котором цитология выступает в качестве первичного скрининг-теста, затем следует сортировка на основе данных кольпоскопии, а затем — лечение.

ОПТИКО-ЭЛЕКТРОННЫЙ МЕТОД СКРИНИНГА ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ И РАКА МЕЙКИ МАТКИ

Еще в 1998 г. впервые был применен метод оптоэлектронного сканирования шейки матки с целью выявления таких патологий, как CIN и РШМ [6]. Работа на аппарате TruScreen основана на том, что световые волны и электрические сигналы передаются от сканера и проникают в ткани на всю глубину до мышечного слоя. Изменения обнаруживаются в поверхностных слоях эпителия, в базальном и стромальном слоях, а также регистрируется усиление циркуляции крови в сосудистом слое, характерное для предраковых и раковых состояний шейки матки. Морфологические изменения в диспластических клетках характеризуются полиморфизмом клеток и ядер, гиперхромией ядер, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения. При этом изменяются как поглощающие, так и рассеивающие свойства ткани.

Врач по окончании процедуры видит результат на жидкокристаллическом дисплее аппарата TruScreen как «норму» или «аномалию». Производители рекомендуют при получении аномального результата незамедлительно производить кольпоскопию с последующей биопсией из подозрительных участков шейки матки.

С тех пор методика претерпела много взлетов и падений, как и методы скрининга РШМ. Возрождение ее произошло в течение последних 5 лет. В статье приведены научные результаты, полученные на основе проведенных с 2020 г. рандомизированных клинических исследований и метаанализа ретроспективных данных.

Интересное исследование осуществили в Турции в 2020 г. [7]. Использовались два различных подхода к скринингу состояния шейки матки — обычный Pap-тест и оптоэлектронная диагностика на аппарате TruScreen (Polar-Probe). В исследование включены 1438 пациенток. Из них 819 обследованы с помощью TruScreen, а затем с помощью Pap-теста. У каждой пациентки с аномальным результатом проводилось дополнительное обследование — кольпоскопия.

Авторы утверждают, что эффективность цитологического скрининга состояния шейки матки варьирует в зависимости от лабораторных условий и правильности забора материала, поэтому необходимо, чтобы всегда появлялись альтернативы этой инертной программе. Результат — появление альтернативного теста TruScreen.

Потенциальные преимущества скрининга с помощью TruScreen заключаются в следующем: тест TruScreen — это первый объективный тест, который не требует интерпретации и наличия лаборатории. Результаты описываются как нормальные или аномальные, и каждая пациентка с аномальным результатом переходит к следующему тесту. Преимуществом

его является немедленное (online) получение результата, не нужно тратить дополнительное время, поэтому пациентки максимально удовлетворены, к тому же полностью отсутствует риск неявки на повторный визит.

В работе был сделан акцент на том, что, хотя в стратегии скрининга, основанной на оппортунистическом подходе, население, подлежащее скринингу, приглашается заранее, все же больные проходят его по собственной инициативе. И если мы рассмотрим действительность российского здравоохранения, то при всех созданных условиях для работы системы ОМС провести диспансеризацию с 90% охватом населения крайне затруднительно в силу недисциплинированности пациенток, отсутствия мотивации и удаленности от медицинского учреждения. При этом при применении жидкостной цитологии как первого этапа скрининга на второй этап, даже при слаженной работе медицинского учреждения, пригласить пациентку бывает крайне затруднительно.

В свою очередь, если следовать рекомендациям производителя, инструкции пользователя, самой сути методики (возможность диагностики патологии шейки матки на доклинической стадии) и ее роли в скрининге РШМ, при использовании TruScreen существенно возрастает частота кольпоскопии, что влияет на стоимость скрининга. Всем пациенткам с аномальным результатом рекомендовано проведение кольпоскопии, желательно в этот же день. В случае выявления патологического очага, по данным кольпоскопии, рекомендуется выполнение биопсии шейки матки. Сразу возникает вопрос о ненужных вмешательствах на шейке матки при возрастающей стоимости скрининга.

Но пропущенная патология шейки матки может закончиться фатально для пациентки, а лечение 1 случая РШМ в разы повышает финансовые затраты государства, увеличивает демографические потери, вероятность, что женщина трудоспособного возраста вернется к работе, сомнительна, и высок риск полной инвалидизации пациентки.

Позднее в работах других авторов было достоверно показано, что сочетание TruScreen с жидкостной цитологией или тестом на ВПЧ-ВКР как более эффективный метод скрининга позволит снизить чрезмерно высокую частоту проведения кольпоскопии.

Польские коллеги пошли по пути сочетания TruScreen с жидкостной цитологией или с тестом на ВПЧ-ВКР. Обследованы 130 пациенток (срок наблюдения — 4 года), из них у 94 выполнены кольпоскопия и биопсия [8]. Свои результаты они сравнивали с данными метаанализа, опубликованными в 2018 г., полученными в китайской популяции, где диагностическая точность устройства TruScreen определена как умеренно хорошая. Совокупная чувствительность и общая специфичность TruScreen составили 76 и 69% соответственно.

Из-за умеренной точности устройства авторы тогда предположили, что его использование следует сочетать с другими методами скрининга РШМ для повышения специфичности, чувствительности и клинической ценности TruScreen [9].

В польском исследовании доказано, что специфичность TruScreen составила 82%. Чувствительность — 63% для low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)/CIN1 и 85% для HSIL/CIN2+ и плоскоклеточной карциномы. С помощью TruScreen в данном исследовании показано, что оптоэлектронный метод позволил даже выявить в 1 из 4 случаев аденокарциному, хотя он более подходит для плоскоклеточной карциномы шейки матки в связи со строением зонда.

⁵ WHO Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. World Health Organization; 2023.

В исследовании отмечено значительное повышение точности комбинированного теста. При сочетании TruScreen и цитологии для LSIL/CIN1 чувствительность составила 96,8%, а для HSIL/CIN2+ — 92,4%. Таким образом, комбинация TruScreen и цитологического исследования (жидкостной цитологии) имеет более высокую чувствительность к CIN, чем использование только одного метода жидкостной цитологии [10].

Наиболее масштабное исследование провели китайские ученые с сентября 2018 по июнь 2021 г. с участием 15 661 женщины в возрасте старше 21 года. Результаты этого исследования легли в основу национальных клинических рекомендаций КНР по диагностике и лечению РШМ [11].

Чувствительность TruScreen при CIN2+ составила, по результатам данного исследования, 87,5%. Это значительно выше, чем у жидкостной цитологии (66,5%). Чувствительность TruScreen в сочетании с тестом на ВПЧ-ВКР достигает 98,4%, что выше, чем у сочетания теста на ВПЧ-ВКР с жидкостной цитологией (95,9%).

У ВПЧ-положительных пациенток TruScreen показал чувствительность 81,3%, тогда как только жидкостная цитология — лишь 62,4%. При отрицательном тесте на ВПЧ способность TruScreen обнаруживать CIN3+ была на 31% выше, чем у жидкостной цитологии. При использовании TruScreen для сортировки пациенток с положительным результатом на ВПЧ чувствительность метода для обнаружения CIN3+ оказалась на 23% выше, чем у жидкостной цитологии, при сохраненной высокой специфичности.

Специфичность TruScreen при CIN2+ составила 88,4%, а это больше, чем у жидкостной цитологии (86,3%) и теста на ВПЧ-ВКР (78,3%). У ВПЧ-положительных пациенток TruScreen имеет специфичность 92,6%, а жидкостная цитология — 89,5%. Таким образом, подтвердилось мнение исследователей, что сочетание TruScreen и теста на ВПЧ-ВКР или TruScreen и жидкостной цитологии дает лучший результат, чем только исследование на ВПЧ-ВКР или только цитологическое исследование, а это позволяет с высокой точностью выявить пациенток с CIN2+ и начать их своевременное лечение.

Нельзя не упомянуть исследователей из Австралии, которые стали родоначальниками использования оптоэлектронного сканирования шейки матки. В таблице 2 приведены результаты проведенного ими исследования [12].

Оптоэлектронное устройство TruScreen продемонстрировало чувствительность, сравнимую с таковой высокока-

чественного цитологического обследования, проводимого в клинических условиях, и специфичность, сопоставимую с таковой тестирования на ВПЧ-ВКР в условиях, приближенных к первичному скринингу. Оно может стать важным инструментом в профилактике РШМ, особенно в развивающихся странах и странах с ограниченными ресурсами, благодаря получению немедленных результатов, объективному и неинвазивному характеру обследования и относительной простоте управления устройством.

В декабре 2023 г. в журнале Future Oncology были опубликованы результаты китайского исследования, проведенного на самой большой выборке, патологического цитологического теста ThinPrep для оценки эффективности TruScreen [13]. В исследование вошли 466 пациенток с результатами онкоцитологии ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) или LSIL. Комбинация TruScreen и теста на ВПЧ-ВКР показала значительно более высокую положительную прогностическую ценность, чем один только тест на ВПЧ-ВКР, для CIN2+, что позволило предположить, что TruScreen в сочетании с тестированием на ВПЧ-ВКР имеет потенциал для более эффективного отбора пациенток с CIN2+ на кольпоскопическое обследование.

Впервые описаны различия в скрининговых программах при онкогенных и неонкогенных штаммах ВПЧ. Кроме того, в анализе учтены типы зоны трансформации, чего ранее не было. Доказано влияние зоны трансформации на результаты скрининга. TruScreen уменьшает количество ошибочных диагнозов CIN и эффективно предсказывает отсутствие CIN у женщин с зоной трансформации шейки матки 2-го и 3-го типов, тем самым снижая частоту эндоцервикального cureтажа. В работе показано, что у женщин, обследованных с помощью TruScreen, может увеличиваться приверженность к скринингу в рамках уже существующих многоступенчатых стратегий скрининга РШМ. Отказ от скрининга подвергает пациенток высокому риску пропустить излечимую патологию шейки матки на ранних этапах заболевания.

В последней работе, опубликованной в мае 2024 г., приведены результаты ретроспективного анализа за период с января 2019 по декабрь 2023 г. [14]. В исследование включены 2286 пациенток в возрасте от 20 до 80 лет, у которых проведена биопсия шейки матки и которые располагали полными демографическими и клиническими данными. Среди всех результатов комбинация всех четырех методов показала самые высокие значения AUC у женщин с различным статусом

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных методов скрининга: в целом, без предшествующего лечения, после предшествующего лечения [12], %

Table 2. Sensitivity and specificity of various screening methods: overall, in treatment-naïve and treated patients [12], %

Индикатор эффективности	TruScreen	Жидкостная цитология	Теста на вирус папилломы человека
<i>В целом</i>			
Чувствительность	0,72	0,81	0,88
Специфичность	0,71	0,95	0,76
<i>Без предшествующего лечения</i>			
Чувствительность	0,71	0,82	0,88
Специфичность	0,72	0,93	0,70
<i>После предшествующего лечения</i>			
Чувствительность	0,80	0,70	0,90
Специфичность	0,70	0,97	0,82

ВПЧ (ВПЧ-ВКР, ВПЧ 16/18-го типа и другие ВПЧ-ВКР соответственно) при выявлении CIN2+ поражений шейки матки.

Значения AUC в данном исследовании составили 0,927 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,881–0,972), 0,956 (95% ДИ: 0,910–1,000) и 0,930 (95% ДИ: 0,875–0,986) соответственно, что доказывает эффективность совокупного применения TruScreen, теста на ВПЧ-ВКР, жидкостной цитологии и кольпоскопии для выявления CIN, в частности именно целевой патологии CIN2+. Однако нереально провести все обследования для выявления CIN2+ поражений шейки матки в рамках раннего скрининга или диагностики, особенно в экономически неразвитых или развивающихся районах, где патолого-анатомическая лаборатория недоступна.

Существует два разных способа обработки результатов нескольких диагностических тестов: последовательное и параллельное тестирование [14]. Параллельное тестирование (правило «или») сообщает об отрицательном результате только в том случае, если все методы дают отрицательный прогноз, что позволяет повысить чувствительность схемы тестирования. Последовательное тестирование (правило «и») дает положительный результат только в том случае, если все методы дают положительные прогнозы, что позволяет повысить специфичность схемы тестирования.

В данном исследовании первым методом в программе скрининга был тест на ВПЧ-ВКР, и если выявлялся ВПЧ-ВКР 16/18-го типа, далее проводилось последовательно тестирование на аппарате TruScreen. При аномальном результате пациентку направляли на кольпоскопию и биопсию, при других типах ВПЧ-ВКР более эффективной была жидкостная цитология (аналогичный результат получен и в исследовании других авторов [14]).

У пациенток с ВПЧ-ВКР, но не с 16/18-м типом, по результатам жидкостной цитологии, в случае обнаружения LSIL и поражений более высокой степени проводили кольпоскопическое и гистологическое исследования по показаниям.

Комбинация с TruScreen после получения ВПЧ-положительного результата теста значительно повысила специфичность (с 40,7 до 91,6%) для выявления поражений шейки матки более низкой степени, чем CIN2, по сравнению с таковой только ВПЧ-скрининга.

Как и в первом алгоритме, кольпоскопия является дополнительной диагностической процедурой. При отсутствии патоморфологической лаборатории мы рекомендуем у женщин с подозрением на диагноз CIN, поставленный специалистом по кольпоскопии, выполнить биопсию шейки матки.

Таким образом, схема обследования «тест на ВПЧ-ВКР — TruScreen — кольпоскопия» рекомендована к применению при отсутствии патолого-анатомической лаборатории и при невозможности проведения жидкостной цитологии, поскольку, согласно полученным результатам, она обладает высокими чувствительностью и специфичностью. Авторы также указывают, что при ВПЧ-скрининге в 10% случаев может быть получен ложноотрицательный результат и, как следствие, пропущена патология шейки матки. Поэтому исследователи рекомендуют проведение TruScreen или жидкостной цитологии в качестве дополнительного диагностического этапа к тесту на ВПЧ, чтобы не пропустить патологический процесс на шейке матки. Сочетание ВПЧ-теста и дополнительного метода значительно повышает чувствительность скрининга по сравнению с таковой только у ВПЧ-теста.

Дополнительный диагностический тест TruScreen — рекомендованный вариант скрининга, так как при его использо-

вании не было случаев пропущенного диагноза. В регионах Китая в связи с удаленностью от медицинских центров и отсутствием патоморфологической лаборатории TruScreen позволяет быстро получить результат в режиме реального времени без необходимости проведения цитологического или молекулярного анализа. Портативным прибором может управлять средний медицинский персонал, обучившись и следуя инструкции к прибору. Стоимость обследования на TruScreen меньше, чем у других методов верификации.

Среди рекомендуемых методов диагностики сочетание теста на ВПЧ и TruScreen представляет собой наиболее экономически эффективную стратегию выявления поражений шейки матки. В настоящее время TruScreen рассматривается как важный диагностический метод для скрининга РШМ в Китае [14].

ПРЕИМУЩЕСТВА ОПТИКО-ЭЛЕКТРОННОГО МЕТОДА СКРИНИНГА

Результаты тестирования пациентки, оптические и электрические характеристики тканей шейки матки аппарат сравнивает с 2000 данными других пациенток с различной патологией шейки матки посредством простейшей компьютерной программы, заложенной в интеллектуальную консоль прибора, и выдает ответ в режиме реального времени — «норма» или «аномалия», то есть данный аппарат обладает всеми характеристиками искусственного интеллекта и помогает в принятии врачебного решения. В этом случае исключается субъективность результата.

При выявлении результата «аномалия» показано выполнять кольпоскопию и/или биопсию в случае видимой патологии, а значит, пациентка проходит полный цикл обследования в один день. Не исключается проведение жидкостной цитологии и теста на ВПЧ, согласно клиническим рекомендациям.

Приверженность женщин к диспансерному обследованию увеличивается, так как они сразу получают предварительный результат. При этом обследование неинвазивное и безболезненное.

Мобильность аппарата позволяет использовать его в удаленных и труднодоступных регионах, в мобильных бригадах по проведению диспансеризации. Для применения аппарата нужна только электрическая сеть.

Работать на аппарате могут акушеры-гинекологи, врачи общей практики и средний медицинский персонал. Аппаратом может быть оснащен фельдшерско-акушерский пункт или кабинет врача общей практики. Обучение работе на аппарате крайне простое.

В Письме Минздрава России от 27 сентября 2018 г. N 28-2/1944 «О направлении для руководства в работе методических рекомендаций по профилактике рака шейки матки и методических рекомендаций по профилактике рака молочной железы» оптоэлектронная методика определения патологии шейки матки была внесена как дополнительный метод диагностики.

В настоящее время на сайте Российского общества акушеров-гинекологов размещен проект клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», версия 2024 г., для утверждения Научно-практическим комитетом Минздрава России. В версии 2024 г. «рекомендовано использовать оптоэлектронную диагностическую технологию в режиме реального времени для получения немедленного заключения о наличии цервикального поражения в условиях отсутствия

лабораторной инфраструктуры при проведении скрининга рака шейки матки». Оптико-электронная технология обеспечивает чувствительность, сопоставимую с таковой жидкостного цитологического исследования микропрепарата шейки матки, и может использоваться как в качестве метода первичного скрининга, так и для сортировки пациенток с положительным результатом ВПЧ-тестирования [15–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод оптоэлектронной верификации позволяет улучшить диагностику патологических состояний шейки матки, таких как CIN и РШМ. Без сочетания с другими методами скрининга устройство TruScreen продемонстрировало чувствительность, близкую к чувствительности высококачественного цитологического исследования, и специфичность, сравнимую с показателем тестирования на ВПЧ-ВКР в условиях, приближенных к первичному скринингу. Сочетание теста на ВПЧ-ВКР с TruScreen дает лучший результат для выявления CIN2+ и CIN3+ при ВПЧ-ВКР 16/18-го типа.

Зона трансформации оказывает влияние на результаты цитологического исследования, особенно зона трансформации 3-го типа. В этом случае, согласно клиническим рекомендациям, необходимо сделать кюретаж шейки матки при выявлении ВПЧ-ВКР. TruScreen способен обнаруживать патологию на доклинической стадии, так как он регистрирует изменения микроциркуляции в сосудистом слое эпителия шейки матки, а также в глубоких слоях плоского

эпителия шейки матки. Таким образом, применение методики оптоэлектронного сканирования при зоне трансформации 3-го типа позволит избежать в большинстве случаев ненужных и травмирующих процедур у возрастных пациенток и пациенток с атрезией цервикального канала.

Специалисты, использующие метод оптоэлектронного сканирования, предположили, что он поможет предупредить так называемый интервальный рак, когда при отсутствии видимой патологии и нормальных результатах лабораторной диагностики в период между диспансеризациями возникает патологическое состояние шейки матки, приводящее за короткий срок к жизнеугрожающему заболеванию.

Пациенткам группы риска с ВПЧ-ВКР инфекцией, у которых после проведения противовирусной терапии, несмотря на элиминацию вируса, патологические изменения в тканях шейки матки могут оставаться, нужно динамическое наблюдение, а повторное цитологическое исследование может не показать остаточный патологический процесс. В этом случае дополнительный скрининг посредством TruScreen в интервалах между традиционными скринингами можно рассматривать как крайне перспективное направление, требующее обсуждения и дополнительного изучения.

Для наилучшей диагностики патологии шейки матки применение оптико-электронного сканирования на современном этапе крайне важно. Оно позволит снизить частоту онкологических заболеваний шейки матки и благотворно отразится на здоровье женщин.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор статьи — сотрудник АО «Интелмед».

The author of the article is an employee of IMSystems.

Об авторе / About the author

Буйнякова Анна Игоревна / Buinyakova, A.I. — к. м. н., онколог, советник генерального директора по медицинским вопросам АО «Интелмед». 191124, Россия, г. Санкт-Петербург., ул. Новгородская, д. 23. E-mail: a.buinyakova@intelmed.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. The state of oncologic assistance to the Russian population in 2023. M.: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology — a department of the Federal State Budgetary Institution NMRC of Radiology; 2024. 262 p. (in Russian)
- Волченко Н.Н., Борисова О.В. Ошибки цитологической диагностики заболеваний шейки матки. Новости клинической цитологии России. 2020;24(1):17–22. Volchenko N.N., Borisova O.V. Errors in cervical cytological diagnostics. Russian News of Clinical Cytology. 2020;24(1):17–22. DOI: 10.24411/1562-4943-2020-10103
- Артымук Н.В. Цервикальный скрининг. Доктор.Ру. 2021;20(1):56–60. Artyumuk N.V. Cervical screening. Doctor.Ru. 2021;20(1):56–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-56-60
- Шабалова И.П., Касоян К.Т., ред. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас. М.; 2016. 320 с. Shabalova I.P., Kasoyan K.T., eds. Liquid and conventional cytology in cervical diseases. A cytologic atlas. M.; 2016. 320 p. (in Russian)
- Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., Bryant A. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;8(8):CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2
- Quek S.C., Mould T., Canfell K., Singer A. et al. The Polarprobe emerging technology for cervical cancer screening. Ann. Acad. Med. Singap. 1998;27(5):717–21.
- Özdemir H., Şerbetçioğlu G.Ç., Ayhan A. New screening method for cervical cancer — Polar Probe. Dicle Med. J. 2020;47(3):587–95.
- Suchońska B., Gajzlerska-Majewska W., Wielgoś M. Evaluation of a real-time optoelectronic method in the diagnostics of CIN over four years of observations PLoS One. 2021;16(2):e0247702. DOI: 10.1371/journal.pone.0247702
- Yang H., Zhang X., Hao Z. The diagnostic accuracy of a real-time optoelectronic device in cervical cancer screening A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018;97:e11439. DOI: 10.1097/MD.00000000000011439 PMID: 30024517
- Lee S.J., Bae J.H., Kim J.H., Lee S.H. et al. A real-time optoelectronic device in screening of cervical intraepithelial neoplasia. J. Womens Med. 2009;2:23–8.
- Chen F., Zhang G., Cui M., Zhang Y. et al. Evaluation of the effectiveness of an all powered optoelectronic technology in cancer screening. From TruScreen International Virtual Symposium with Australia, China, Zimbabwe, Saudi Arabia and the Russian Federation. 2023.
- Vet J.N.I., Haindl J.P., Velasquez C., Parker L.J. et al. A performance evaluation of an optoelectronic cervical screening device in comparison to cytology and HPV DNA testing. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2022;43(2):213–18.
- Yang X., He L., Xiao X., Yan L. et al. Effectiveness of TruScreen for detecting CIN II+ in women with ThinPrep cytologic test results indicating atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions. Future Oncol. 2023;19(37):2493–504. DOI: 10.2217/fon-2023-0297
- Yang Y., Xu L., Yuan S., Lv J. et al. Optimal screening and detection strategies for cervical lesions: a retrospective study. J. Cancer. 2024;15(11):3612–24. DOI: 10.7150/jca.96128
- Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Заболевания шейки матки у молодых женщин. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023;1:32–7. Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Cervical diseases in young women. Issues of practical colposcopy. Genital Infections. 2023;1:32–7. DOI: 10.46393/27826392_2023_1_32
- Ma Y., Di J., Bi H., Zhao Q. et al. Comparison of the detection rate of cervical lesion with TruScreen, LBC test and HPV test: a real-world study based on population screening of cervical cancer in rural areas of China. PLoS One. 2020;15(7):e0233986. DOI: 10.1371/journal.pone.0233986
- Wei Y., Wang W., Cheng M., Hong Z. et al. Clinical evaluation of a real-time optoelectronic device in cervical cancer screening. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021;266:182–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.027

Поступила / Received: 13.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 28.08.2024

Профилактика и лечение генитальных вирусных инфекций на фоне проведения интимной пластики

Т.В. Тазина¹, Т.Н. Бебнева^{2, 3} ✉

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Рязань

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Рассмотреть оптимизированный комплексный подход к терапии генитальной герпетической инфекции на фоне проведения интимной пластики.

Основные положения. Даже при применении качественных объемобразующих препаратов на основе гиалуроновой кислоты, при соблюдении всех норм и правил возможно развитие осложнений в виде реактивации герпесвирусной инфекции. Правильно подобранные противовирусные и иммуномодулирующие препараты обеспечивают постпроцедурный уход для профилактики реактивации вируса простого герпеса и эффективного и безопасного лечения в случае обострения заболевания после введения филлеров.

Заключение. Своевременно назначенная профилактика реактивации и дальнейшая терапия, при необходимости, вирусных инфекций на примере герпетической позволяет снизить риск рецидива после проведения интимной пластики, что делает процедуру соответствующей ожиданиям пациенток.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, интимная контурная пластика, сумма полисахаридов побегов *Solanum tuberosum*.

Для цитирования: Тазина Т.В., Бебнева Т.Н. Профилактика и лечение генитальных вирусных инфекций на фоне проведения интимной пластики. Доктор.Ру. 2024;23(5):73–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-73-78

Prevention and Treatment of Genital Viral Infections during Intimate Plastic Surgery

T.V. Tazina¹, T.N. Bebnova^{2, 3} ✉

¹ Ryazan State Medical University; 9 Vysokovoltnaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 21 Miklukho-Maklaya Str., corpus 3, Moscow, Russian Federation 117198

³ Endocrinology Research Center; 11 Dm. Ulyanova Str., Moscow, Russian Federation 117292

ABSTRACT

Aim. Consider an optimized comprehensive approach to the treatment of genital herpetic infection against the background of intimate plastic surgery.

Key points. Even when using high-quality volume-forming preparations based on hyaluronic acid, if all norms and rules are followed, possible complications include re-activation of herpes virus infection. Properly selected antiviral and immunomodulatory drugs provide post-procedural care to prevent reactivation of the herpes simplex virus and effective and safe treatment in case of exacerbation of the disease after injection of fillers.

Conclusion. Prompt prevention of re-activation and therapy, where required, of virus infections, as exemplified by herpes virus infection, allows reducing the risk of recurrence after intimate plasty and making the procedure compliant with patients' expectations.

Keywords: herpes simplex virus, intimate contouring, total polysaccharides in *Solanum tuberosum* shoot.

For citation: Tazina T.V., Bebnova T.N. Prevention and treatment of genital viral infections during intimate plastic surgery. Doctor.Ru. 2024;23(5):73–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-73-78

Согласно Уставу Всемирной организации здравоохранения, здоровье — это не только отсутствие болезней и физических дефектов, а состояние полного физического, душевного и социального благополучия¹. При этом насущным понятием становится качество жизни — оно актуально для различных наук, изучающих здоровье, совместную жизнь разных сообществ людей, взаимоотношения их в процессе производства, потребления, распределения товаров или услуг, и даже для политики.

В медицине используется дефиниция качества жизни, связанная со здоровьем, и трактуется оно как характеристика параметров физического, психологического, сексуального, социального и эмоционального благополучия человека, по его собственной субъективной оценке [1]. Соответственно выделяют и сферы человеческой жизнедеятельности: физическую (боль, способность к передвижению, выполнению бытовых задач и проч.), психическую (самореализация, чувственное восприятие, тревожность и др.) и социальную (навыки

✉ Бебнева Тамара Николаевна / Bebnova, T.N. — E-mail: bebn@mail.ru

¹ World Health Organization. URL: www.who.int (дата обращения — 06.07.2024).

коммуникации, удовлетворение потребности в общении, дружбе, сексуальной активности) [2].

Сексуальная составляющая у женщин разного возраста зависит не только от либидо, но и от анатомического, функционального состояния половых органов, которое может изменяться из-за гормональных или возрастных факторов, травматичных родов или некорректно выполненных хирургических вмешательств. Подобные проблемы не остаются без внимания в современной гинекологии. Грамотный акушер-гинеколог, идущий в ногу со временем, должен не только заниматься диагностикой и лечением гинекологических заболеваний, но и обращать внимание на анатомическое состояние тазовых органов, а также знать и владеть современными малоинвазивными или неинвазивными методами эстетической гинекологии.

Эстетическая гинекология — это активно развивающееся направление, основанное на междисциплинарном подходе и достижениях пластической хирургии, дерматовенерологии, эндокринологии, урологии, проктологии, медицинской реабилитации и клинической психологии. Данное направление обладает большим арсеналом возможностей, дающих женщине уверенность и позволяющих решить ряд гинекологических проблем. Принципом восстановления здоровья и эстетической удовлетворенности генитальной зоной является применение прежде всего нехирургических методов, таких как лазерные технологии, нитевые и инъекционные методики вульвовагинального ремоделирования [3, 4].

Интимная контурная пластика (КП) наиболее востребована у пациенток, это простой и безопасный способ изменения формы и объема наружных половых органов за счет введения объемообразующих средств. Один из вариантов КП — инъекционный, основанный на введении препаратов стабилизированной гиалуроновой кислоты [3].

Известно, что по мере старения организма количество воды в дерме и эпидермисе становится меньше, а ее недостаток провоцирует развитие инволюционных процессов не только в коже лица, кожа аногенитальной области тоже становится дряблой и менее эластичной [5]. Инъекции филлеров на основе гиалуроновой кислоты в интимную зону восполняют недостающий объем мягких тканей, возвращая им упругость и эстетичный внешний вид, благодаря способности гиалуроновой кислоты притягивать и удерживать в тканях большое количество воды. Кроме того, данный гликозаминогликан проявляет в тканях и защитную функцию, задерживая микробные и иные крупные молекулы, попадающие в организм.

Свойственная гиалуроновой кислоте механическая функция реализуется за счет ее высокой вязкости, позволяяет сохранять клетки от механического повреждения [6].

Помимо эффективного восстановления утраченного объема, к производителям дермальных филлеров предъявляются требования по получению стерильного, биосовместимого, биодеградируемого, апиrogenного, нетоксичного, простого для введения и комфортного для пациенток продукта. Безусловно, все препараты гиалуроновой кислоты, применяемые для КП на территории Российской Федерации, получают регистрационное удостоверение на медицинское изделие. Документ выдается Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, подтверждая прохождение процедуры государственной регистрации и возможность использования препарата в РФ.

Даже при применении только качественных, имеющих регистрационные документы объемообразующих препаратов на основе гиалуроновой кислоты, при соблюдении всех норм

и правил возможно развитие осложнений. Наиболее часто встречаются гематомы, инфекционные осложнения, формирование грануляционной ткани в месте введения филлера, а аллергические реакции, сосудистая эмболия крайне редки [7].

Среди инфекционных осложнений чаще всего наблюдаются реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) и манифестация заболевания после инъекции гиалуроновой кислоты, что вызывает тревогу у пациенток, значительно снижая удовлетворенность от проводимой процедуры [8]. Генитальный герпес — это инфекция, передаваемая половым путем. Вызывают ее оба серотипа — ВПГ 1-го и 2-го типов, при этом наиболее часто выявляется ВПГ 2-го типа.

ПАТОГЕНЕЗ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

ВПГ в организм человека внедряется через слизистые оболочки и кожу при любых формах половых контактов с больным генитальным герпесом. При этом у полового партнера, являющегося источником инфицирования, несмотря на выделение вируса, возможно отсутствие типичных клинических проявлений. Кроме того, инфицирование может происходить путем аутоинокуляции.

Сразу после инфицирования в эпителиоцитах происходят размножение вирусных частиц и интеграция их в нервные окончания кожи и слизистых оболочек при помощи специальных вирусных рецепторов. Внедрившись в аксон нерва, вирус центробежно переносится в нервные клетки дорзальных корешков ганглиев центральной нервной системы, где сохраняется пожизненно в нервных клетках. Таким образом, латентность и нейротропность — основные свойства, определяющие патогенез герпесвирусной инфекции.

Способность ВПГ персистировать в организме инфицированного человека при отсутствии репликации и патогенности позволяет избежать иммунного ответа. А реактивация вируса под влиянием различных провоцирующих факторов может приводить как к классическим клиническим проявлениям в виде везикулезных элементов на фоне гиперемизированных, отежных кожных покровов и/или слизистых оболочек в области поражения, так и к клинически бессимптомному выделению вируса. В роли триггера могут выступать снижение иммунологической реактивности организма, стрессовые ситуации, переохлаждение, ультрафиолетовое облучение, интеркуррентные заболевания и медицинские манипуляции [9, 10].

При введении дермального филлера в аногенитальную зону происходят прямое повреждение аксона иглой, асептическая воспалительная реакция на введение препарата, системный стресс, что объясняет активацию ВПГ, обычно наблюдаемую через 24–48 часов после введения [11–13]. В случае появления первых симптомов в виде отека, гиперемии, зуда еще до возникновения герпетических элементов необходимо проводить дифференциальную диагностику с аллергическими реакциями на компоненты филлера.

С этой целью следует выполнить исследование содержимого везикул, смывов кожи, соскоба половых органов или мазка-отпечатка методом полимеразной цепной реакции, т. е. выявить специфичные участки ДНК герпесвирусов 1-го и 2-го типов. Молекулярно-биологический метод в настоящее время является «золотым стандартом» идентификации ВПГ. Чувствительность его составляет 98–100%, специфичность — 100% [9, 14, 15].

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Лечение, естественно, состоит в устранении симптомов заболевания и проявления инфекции. Заложенный в 90-е годы

прошлого столетия американским специалистом функциональной медицины Лео Голландом персонифицированный подход к диагностике и лечению заболеваний нашел отражение и в гинекологической практике. Поэтому при лечении вирусных поражений генитального тракта необходимо не только учитывать форму и тяжесть заболевания, но и помнить о недостаточности факторов местной резистентности, высокой частоте присоединения бактериальной инфекции, развитии осложнений при некорректно назначенной терапии [16].

Согласно международным и российским рекомендациям, основными лекарственными препаратами для лечения пациентов с герпесвирусной инфекцией являются противовирусные средства — химические аналоги нуклеозидов, которые назначают в режиме эпизодической или супрессивной терапии². Дело в том, что размножение вирионов начинается с появления дочерних вирусных ДНК, образующихся из находящихся в зараженной клетке нуклеозидов. При замене в спирали ДНК ВПГ любого из нуклеозидов возникает генный дефект, приводящий к блокировке размножения и гибели возбудителя. Поэтому при насыщении макроорганизма ложными нуклеозидами он будет использовать именно их для формирования новых цепочек ДНК вируса, создавая нежизнеспособные копии.

Для реализации персонифицированного подхода к лечению пациенток с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, кроме монотерапии этиотропными препаратами, требуется комплексное применение иммуномодуляторов, а именно интерферона системного действия или индукторов эндогенных интерферонов. Главной точкой их приложения служат вторичные иммунодефициты, которые характерны для хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего вирусной этиологии [10].

Интерфероны — естественные элементы противоинфекционной безопасности человека. Представляя собой белковые структуры, они вырабатываются в лейкоцитах и эпителиальных клетках слизистых оболочек в ответ на внедрение вирусов и некоторых бактерий. Механизм их защиты неспецифичен и заключается в препятствии формированию вирусных белков за счет стимуляции продукции ферментов протеинкиназы R, рибонуклеазы L, подавляющих трансляцию ДНК вирусов, а также активации множества генов-защитников клетки от вирусов и белков, ведущих к апоптозу инфицированной клетки [17–19].

Помимо этого, именно интерфероны увеличивают синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов, запуская Т-клеточный иммунитет, и стимулируют макрофаги и натуральные киллеры к защите от чужеродных агентов [20]. Классификация эндогенных интерферонов основана на наличии специфических клеточных мембранных рецепторов [10]:

I тип — интерфероны α , β , κ , ε , ω ;

II тип — интерферон γ ;

III тип — интерфероны $\lambda 1$, $\lambda 2$ и $\lambda 3$.

Наиболее выражен противовирусный эффект в отношении ВПГ у интерферона α , который широко применяют как для лечения, так и для профилактики герпесвирусной инфекции с целью сокращения частоты рецидивов [21, 22].

Несмотря на распространенное эффективное применение препаратов интерферонов в комплексном лечении рецидивирующей герпесвирусной инфекции, есть данные

и об ограничении их назначения. Кроме сведений о возможных побочных эффектах при парентеральном введении интерферонов, представлены клинические данные о длительном использовании интерферона в больших концентрациях как о стимуляторе выработки антиинтерфероновых антител, нейтрализующих вводимые лекарства и ликвидирующих эффективность лечения [23, 24].

В связи с этим активно обсуждались и разрабатывались еще в 70-х гг. прошлого века альтернативные пути активации интерфероновой системы [10]. В настоящее время эффективно используются экзогенные иммуномодуляторы, называемые индукторами интерферона. Данная группа лекарственных препаратов достаточно разнородна по составу и представлена высоко- и низкомолекулярными природными и синтетическими соединениями, индуцирующими выработку интерферонов. Благодаря этому они обладают всеми свойствами, характерными для интерферона [10].

Особый интерес представляют лекарственные препараты, которые, помимо иммуностимулирующей, обладают противовирусной активностью. В данном обзоре мы рассмотрим российский препарат Панавир.

Он оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие. Препарат представляет собой биологически активный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum* (паслен клубненосный). Действующее вещество является гексозным гликозидом сложного строения, молекула которого содержит две части: углеводную и неуглеводную.

В качестве углеводного остатка в его состав входят шесть моносахаридов:

- глюкоза (10–67%);
- галактоза (2–27%);
- арабиноза (3–15%);
- рамноза (2–10%);
- манноза (0,1–5%);
- ксилоза (0,1–3%).

Неуглеводный фрагмент представлен монокарбоновыми, а именно уроновыми, кислотами (2–5%).

При попадании в организм человека он начинает взаимодействовать с клетками, происходит индукция дополнительного выброса сигнальной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) в межклеточное пространство, которая и включает реакции иммунного ответа через систему пуринергических рецепторов, присутствующих в мембранах многих типов клеток, особенно в мембранах всех иммунных, эпителиальных и эндотелиальных клеток. Контакт иммунокомпетентных клеток с АТФ стимулирует выработку большого количества интерферонов α и γ с соответствующими эффектами в отношении вирусов, в том числе и ВПГ [25].

Инициирование секреции аденозинтрифосфорной кислоты, способствующей фагоцитозу, обеспечивает усиление иммуностимулирующего действия препарата.

Благодаря растительному происхождению субстанции в нее входит несколько индол-содержащих соединений. Их можно рассматривать в качестве химических аналогов серотонина. Серотонин увеличивает миграцию лейкоцитов в области воспаления и содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов не только аллергии, но и воспаления [26].

Сумма полисахаридов побегов растения *Solanum tuberosum* обеспечивает противовирусное, регенерирующее, противовоспалительное и иммунокорректирующее действие.

² Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации. 2021. 24 с.

В качестве противовирусного средства в эксперименте и клинической практике Панавир проявил себя как ингибитор синтеза вирусных белков, стимулятор торможения репликации вирусов в инфицированных культурах клеток, что приводило к существенному снижению инфекционной активности различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [27].

Выпускается лекарственный препарат в формах для системной терапии в виде раствора для внутривенного введения, ректальных суппозиториях и для местного лечения в виде вагинальных суппозиториях и геля для наружного применения.

Для терапии используют лекарственную форму в виде раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл. Терапевтическая доза составляет 200 мкг действующего вещества (содержится в одной ампуле), которая вводится внутривенно струйно медленно в 1, 3, 5, 8 и 11-й дни лечения. Область высыпаний с целью ускорения эпителизации и профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции пациентки самостоятельно обрабатывают гелем той же марки 3–4 раза в день в течение 3–5 дней.

При отсутствии условий или низкой приверженности пациенток к внутривенным инъекциям возможно применение ректальных форм. В данном случае лекарственный препарат используют по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней в комбинации с нанесением на пораженные участки кожи геля 3–5 раз в сутки на протяжении 4–5 дней, а при необходимости курс лечения может быть продлен до 10 дней.

По нашему опыту ведения 40 пациенток после интимной КП в 2023 г., имеющих в анамнезе один или несколько эпизодов герпесвирусной инфекции, количество случаев реактивации герпеса уменьшилось до 5% в год. Так, 2023 г. лишь две женщины предъявляли жалобы, характерные для герпетической инфекции, подтвержденной лабораторными данными. А в 2022 г. за медицинской помощью обращались 7 (17,5%) из 40 пациенток с подобными симптомами и визуальными проявлениями герпеса, также подтвержденного молекулярно-биологическими методами диагностики.

Следует корректно отбирать женщин для введения объемообразующих гелей на основе гиалуроновой кислоты, но также всем пациенткам рекомендовали в постпроцедурный период пользоваться средствами для интимной гигиены Спрей Панавир Интим и Спрей Панавир Интим Нормафлор в зависимости от данных анамнеза.

В случаях рецидивирования генитального герпеса женщинам в 2023–2024 гг. сразу после обращения назначали монотерапию препаратом Панавир в виде раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл или в виде ректальных суппозиториях в зависимости от возможности пациенток посещать медицинское учреждение и приверженности к методу введения лекарства. Внутривенно раствор вводился по 5 мл 5 раз (первые 3 инъекции с интервалом 48 ч, последующие 2 — с интервалом 72 ч). Ректально лекарственное средство вводили ежедневно на протяжении 10 дней.

На фоне проводимой терапии у всех женщин отмечалась положительная динамика в отношении субъективных симптомов — боли, жжения, зуда в месте везикулярных высыпаний на половых органах. При этом, как отмечали сами пациентки, период обострения на фоне данной терапии был короче, чем при предыдущих эпизодах, и составлял у всех наблюдаемых в среднем 3 дня. Кроме того, все женщины акцентировали внимание и на сокращении времени существования герпетических высыпаний также приблизительно до 3 дней (рис.).

У всех наших пациенток отсутствовали побочные реакции при применении препарата.

Рис. Сравнение герпетических высыпаний на 2-е и 5-е сутки после интимной контурной пластики. *Иллюстрация авторов*

Fig. Comparison of herpetic eruptions on day 2 and day 5 after intimate contour plastic surgery. *Image courtesy of the authors*



Эффективность Панавира продемонстрирована в ряде научных публикаций [28–31]. Среди ключевых выводов экспертов — устранение боли и жжения в течение нескольких часов после применения лекарства, сокращение длительности рецидива в 2,5 раза (в среднем с 7 суток до лечения до 2,8 суток во время и после лечения), увеличение периода ремиссии в 2,5–3 раза в зависимости от тяжести формы заболевания, отсутствие формирования резистентных форм вирусов, поэтому возможно применение препарата и при ацикловир-резистентных формах герпесвирусных заболеваний [32].

Безусловно, лучшая стратегия — это профилактика герпесвирусной инфекции при выполнении интимной КП. Помимо информирования пациенток о рисках реактивации герпеса, тщательного сбора анамнеза о частоте рецидивов и их триггерах, выбора корректного времени введения объемообразующих средств, оценки эффективности предыдущей противовирусной терапии, проводится анализ потенциальных рисков и даются соответствующие рекомендации по поведению в постпроцедурный период.

Профилактические мероприятия должны включать:

- половой покой;
- тщательное соблюдение правил личной гигиены;
- использование специальных средств интимной гигиены.

В дополнение к лекарственному препарату в линейке также присутствуют Спрей Панавир Интим и Спрей Панавир Интим Нормафлор. Для снижения риска рецидивирования герпетической инфекции рекомендовано в постпроцедурный период после совершения гигиенических процедур орошать периаанальную зону и гениталии в течение 2 недель. В случае реактивации ВПГ надо помнить о совместимости спреев со средствами от герпесвирусной инфекции и продолжить применение.

Данные косметические средства не имеют противопоказаний к многократному и длительному использованию, поэтому после окончания реабилитационного периода пациентки с папилломавирусной и герпетической инфекциями кожи в анамнезе могут продолжать применять эти средства интимной гигиены [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку возрастает спрос на проведение малоинвазивных процедур эстетической гинекологии, позволяющих восстанавливать утраченные функции, скорректировать форму и объемы генитальной зоны, необходимо уделять внимание корректному ведению постпроцедурного периода. Большая линейка лекарственных препаратов и средств для интимной гигиены на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum*, обладающего противовирусным

и иммуномодулирующим свойствами, обеспечивает как постпроцедурный уход с целью профилактики реактивации ВПГ, так и эффективное и безопасное лечение в случае возникновения обострения заболевания после введения филлеров. Своевременно назначенное лечение препаратом Панавир в формах для системного и топического применения позволяет сократить длительность клинических проявлений у пациенток после интимной КП и сделать эту процедуру соответствующей их ожиданиям.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тазина Т.В. — поиск и обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Бебнева Т.Н. — обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tazina, T.V. — thematic publications search and reviewing, processing and writing the text of the manuscript, analytical processing of the text; Bebneva, T.N. — manuscript preparation, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Обзор проводился авторами без привлечения внешних источников финансирования, спонсорской или иной поддержки.
The review was conducted by the authors without any external funding, sponsorship or other support.

Об авторах / About the authors

Тазина Татьяна Викторовна / Tazina, T.V. — доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 7059-9793. <https://orcid.org/0000-0003-1029-0390>. E-mail: tazina@inbox.ru

Бибнева Тамара Николаевна / Bebneva, T.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 9085-4525. <https://orcid.org/0000-0003-1095-2008>. E-mail: bebn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проценко А.С., Абишев Р.Э. Современные тенденции оценки эффективности медицинской помощи через критерий качества жизни. В сб.: Материалы международной заочной научно-практической конференции «Современная медицина: тенденции развития». Новосибирск: СибАК; 2012: 92–5. Protsenko AS, Abishev RE. Modern trends in assessment of efficiency of medical care using quality of life criteria. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Modern healthcare: development trends"* Novosibirsk: SibAK; 2012: 92–5.
2. Потёмкина Т.Е., Кузнецова С.В., Перешеин А.В., Самойлова О.Ю. и др. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы. Российский остеопатический журнал. 2018; 3–4:98–106. Potemina T.E., Kuznetsova S.V., Pereshein A.V., Samoilova O.Yu. et al. Quality of life in healthcare services: criteria, goals, prospects. *Russian Osteopathic Journal*. 2018;3–4:98–106. (in Russian). DOI: 10.32885/2220-0975-2018-3-4-98-106
3. Соколова А.В., Аполихина И.А. Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии. Доктор.Ру. 2021;20(8): 36–40. Sokolova A.V., Apolikhina I.A. Hyaluronic acid: prospective use in gynaecology. *Doctor.Ru*. 2021;20(8):36–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-0-8-36-40
4. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. Современный подход к терапии синдрома релаксированного влагалища. Медицинский оппонент. 2020;2(10):58–64. Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A., Pauzina O.A. Modern approach to therapy of vaginal relaxation syndrome. *Medical Opponent*. 2020;2(10):58–64. (in Russian)
5. Сиротина Л.З., Мотовилова Т.М., Трифонова О.Ю., Круглова И.А. и др. ГенитоурINARYный менопаузальный синдром в современном представлении (обзор). Медицинский альманах. 2024;1(78):15–27. Sirotnina L.Z., Motovilova T.M., Trifonova O.Yu., Kruglova I.A. et al. Current understanding of genitourinary syndrome of menopause (review). *Medical Almanac*. 2024;1(78):15–27. (in Russian)
6. Huang G., Chen J. Preparation and applications of hyaluronic acid and its derivatives. *Int. J. Biol. Macromol*. 2019;125:478–84. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.074
7. Cohen J.L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol. Surg*. 2008;34(suppl.1):S92–9. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34249.x
8. Круглова Л.С., Гресь С.Н. Противовирусная терапия в профилактике осложнений косметологических процедур. Медицинский алфавит. 2022;1(27):61–6. Kruglova L.S., Gres S.N. Antiviral therapy in prevention of complications of cosmetic procedures. *Medical Alphabet*. 2022;1(27):61–6. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-27-61-66
9. Geretti A.M., Brown D.W. National survey of diagnostic services for genital herpes. *Sex Transm. Infect*. 2005;81(4):316–17. DOI: 10.1136/sti.2004.013110
10. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., ред. Иммунотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672 с. Khaitov R.M., Ataulakhonov R.I., eds. *Immunotherapy*. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 p. (in Russian)
11. Dougherty A.L., Rashid R.M., Bangert C.A. Angioedema-type swelling and herpes simplex virus reactivation following hyaluronic acid injection for lip augmentation. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011;65(1):e21–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.043
12. Gazzola R., Pasini L., Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet. Surg. J*. 2012;32(6):770–2. DOI: 10.1177/1090820X12452293
13. Khoo C.S., Tan H.J., Sharis Osman S. A case of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) encephalitis as a possible complication of cosmetic nasal dermal filler injection. *Am. J. Case Rep*. 2018;19:825–8. DOI: 10.12659/AJCR.909883
14. Scouler A. Using the evidence base on genital herpes: optimising the use of diagnostic tests and information provision. *Sex Transm. Infect*. 2002;78(3):160–5. DOI: 10.1136/sti.78.3.160
15. Wald A., Huang M.-L., Carrell D., Selke S. et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J. Infect. Dis*. 2003;188(9):1345–51. DOI: 10.1086/379043

16. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesviral infections in human: guidelines for physicians. SPb.: SpecLit; 2013. 670 p. (in Russian)
17. Takaoka A., Hayakawa S., Yanai H., Stoiber D. et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature*. 2003;424(6948):16–523. DOI: 10.1038/nature01850
18. Moiseeva O., Mallette F.A., Mukhopadhyay U.K., Moores A. et al. DNA damage signaling and p53-dependent senescence after prolonged β -interferon stimulation. *Mol. Biol. Cell*. 2006;17(4):1583–92. DOI: 10.1091/mbc.e05-09-0858
19. Fensterl V., Sen G.C. Interferons and viral infections. *Biofactors*. 2009;35(1):14–20. DOI: 10.1002/biof.6
20. de Veer M.J., Holko M., Frevel M., Walker E. et al. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J. Leukoc. Biol*. 2001;69(6):912–20.
21. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012;11(2):12–82. Vavilenkova Yu.A. Modern conception of interferon system. *Vestnik of the Smolensk Medical State Academy*. 2012;11(2):12–82. (in Russian)
22. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Соколовская А.В. Интерферонотерапия рецидивирующей герпесвирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(2):214–19. Khryanin A.A., Knorring G.Yu., Sokolovskaya A.V. Interferon therapy of recurrent herpesvirus infections. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(2):214–19. (in Russian). DOI: 10.17116/klinderma202221021214
23. Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В., Васильев А.Н. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007;S2:1–10. Khaldin A.A., Samgin M.A., Baskakova D.V., Vasilyev A.N. Local therapy for herpes simplex: PRO and CONTRA. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;S2:1–10. (in Russian)
24. Лобов А.В., Погодина Е.А., Иванова П.И., Угарова Н.В. и др. Интерфероновый статус человека. Проблемы стандартизации исследования и установления референсных значений. Российский биотерапевтический журнал. 2022;21(4):30–40. Lobov A.V., Pogodina E.A., Ivanova P.I., Ugarova N.V. et al. Human interferon status. Standardization of the tests and establishing reference values. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(4):30–40. (in Russian). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-30-40
25. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю. Современный взгляд на роль системы интерферонов на развитие механизмов врожденного противовирусного иммунитета. В сб.: Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций. СПб.; 2022: 113–21. Moskalev A.V., Gumilevskiy B.Yu. Modern idea of the role of the interferon system in the development of innate virus-induced immunity mechanisms. In: *Open issues of causal treatment of current infections*. SPb; 2022:113–21. (in Russian)
26. Stovbun S.V., Kalinina T.S., Zlenko D.V., Kiselev A.V. et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *Int. J. Biol. Macromol*. 2021;182:743–9. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135
27. Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Пономарёв В.В., Стовбун С.В. и др. Противорецидивная терапия герпесвирусной инфекции 2-го типа. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(4):8–7. Karakhalis L.Yu., Penzhoian G.A., Ponomarev V.V., Stovbun S.V. et al. Antirecurrent therapy for herpesvirus type 2 infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(4):84–7. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush201717484-87
28. Martinez M.J.A., Olmo L.M.B.D., Benito P.B. Antiviral activities of polysaccharides from natural sources. *Stud. Nat. Prod. Chem*. 2005;30:393–418.
29. Wang W., Wang S.-X., Guan H.-S. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar. Drugs*. 2012;10(12):2795–816. DOI: 10.3390/md10122795
30. Chen L., Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018;115:77–82. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.056
31. Мельникова С.Е., Стовбун С.В., Коробкова Е.В., Киселёв А.В. и др. Эффективность применения Панавира у больных с рецидивирующим генитальным герпесом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(3):97–101. Melnikova S.E., Stovbun S.V., Korobkova E.V., Kiselev A.V. et al. Efficacy of Panavir in patients with recurrent genital herpes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(3):97–101. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush201717397-101
32. Малыш В.П., ред. Герпесвирусная инфекция. М.; 2009. 304 с. Maliy V.P., ed. *Herpesvirus infection*. M.; 2009. 304 p. (in Russian)
33. Чернова Н.И., Задорожная И.С., Киселёв А.В., Багаева М.И. Место средства интимной гигиены на основе полисахаридов *Solanum tuberosum*, аммония глицирризината и молочной кислоты у пациенток с нарушениями микробиоценоза вульвы и влагалища. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(3):34–40. Chernova N.I., Zadorozhnaya I.S., Kiselev A.V., Bagaeva M.I. The place of intimate hygiene products based on *Solanum tuberosum* polysaccharides, ammonium glycyrrhizinate and lactic acid in patients with vulvar and vaginal microbocenosis disorders. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(3):34–40. (in Russian). DOI: 10.17116/klinderma20212003134
34. Ananthapadmanabhan K.P., Subramanyan K., Nole G. A global perspective on caring for healthy stratum corneum by mitigating the effects of daily cleansing: report from an expert dermatology symposium. *Br. J. Dermatol*. 2013;168(suppl.1):1–9. DOI: 10.1111/bjd.12087

Поступила / Received: 21.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.08.2024

Клинический случай мембранозной дисменореи у женщины с синдромом поликистозных яичников

Е.Э. Гродницкая^{1, 2} ✉, Я.В. Карабанович¹, М.А. Курцер^{3, 4}

¹ Клинический госпиталь MD GROUP на Севастопольском Группы компаний «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

² Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Россия, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

⁴ Группа компаний «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить клинический случай мембранозной дисменореи у пациентки с синдромом поликистозных яичников.

Основные положения. Мембранозная дисменорея — редкое гинекологическое заболевание, характеризующееся спонтанным отслоением эндометрия и последующей его экспульсией в виде единого фрагмента, сохраняющего форму полости матки. В литературе описано всего несколько случаев мембранозной дисменореи: в основном у молодых женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы или прогестагены.

В представленном клиническом наблюдении у 30-летней женщины с синдромом поликистозных яичников в конце первого цикла приема контрацептива, содержащего этинилэстрадиол и диеногест, развились выраженные боли схваткообразного характера в подчревном отделе с последующим изгнанием из влагалища ткани, при гистологическом исследовании которой был подтвержден диагноз мембранозной дисменореи.

Заключение. Недостаток научных данных о мембранозной дисменорее, отсутствие ее описания в медицинских учебных материалах способствуют гиподиагностике этого состояния. Необходимы дальнейшие исследования для прояснения этиологии и патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: мембранозная дисменорея, женщины, синдром поликистозных яичников.

Для цитирования: Гродницкая Е.Э., Карабанович Я.В., Курцер М.А. Клинический случай мембранозной дисменореи у женщины с синдромом поликистозных яичников. Доктор.Ру. 2024;23(5):79–82. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-79-82

A Case Report of Membranous Dysmenorrhoea in Woman with Polycystic Ovary Syndrome

E.E. Grodnitskaya^{1, 2} ✉, Ya.V. Karabanovich¹, M.A. Kurtser^{3, 4}

¹ Clinical hospital "MD GROUP", Group of companies "Mother and child"; 24 Sevastopol Ave., built. 1, Moscow, Russian Federation 117209

² Lomonosov Moscow State University Medical Institute; 27 Lomonosov Ave., built. 10, Moscow, Russian Federation 119192

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov Str., Moscow, Russian Federation 117513

⁴ MD Medical Group "Mother and Child"; 24A Sevastopol Ave., Moscow, Russian Federation 117209

ABSTRACT

Aim. To present a case report of membranous dysmenorrhoea in woman with polycystic ovary syndrome.

Key points. Membranous dysmenorrhea is defined as sudden sloughing of thickened endometrium as a whole with the shape of the uterine cavity. It's more common in young females who were on either combined hormonal contraceptive or progestagen. Membranous dysmenorrhea is a rare gynecologic disorder with only a few documented cases. Because this entity is rarely mentioned in the medical literature, the purpose of this report is to describe such case.

In presented clinical case report 30-year-old woman with polycystic ovary syndrome at the end of first cycle of treatment with combined oral contraceptive, containing ethinylestradiol and dienogest, developed acute cramping hypogastric pain followed by discharge a tissue from vagina. It's histopathological exam was performed with a clear diagnosis of membranous dysmenorrhoea.

Conclusion. The medical knowledge, due to the lack of description of this entity in current textbooks, contributes to its underdiagnosis. More studies are needed to clarify the aetiology and the pathophysiology of this pathologic condition.

Keywords: membranous dysmenorrhea, women, polycystic ovary syndrome.

For citation: Grodnitskaya E.E., Karabanovich Ya.V., Kurtser M.A. A case report of membranous dysmenorrhoea in woman with polycystic ovary syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(5):79–82. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-79-82

ВВЕДЕНИЕ

Мембранозная дисменорея — спонтанное отслоение и последующая экспульсия эндометрия в виде единого фрагмента, сохраняющего форму полости матки. Это редкое заболевание с острой клинической картиной, характеризующейся

сильной схваткообразной болью в подчревном отделе и вагинальным кровотечением.

Патофизиология мембранозной дисменореи не вполне ясна. Эпидемиологические данные о ее распространенности отсутствуют. В литературе описано всего несколько

✉ Гродницкая Елена Эдуардовна / Grodnitskaya, E.E. — E-mail: elena1778@mail.ru

случаев этого заболевания у пациенток от 9 до 44 лет, большинство из которых — девушки и молодые женщины, принимавшие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) либо прогестагены.

Можно отметить, что развитие этого состояния не ограничивается конкретным типом препарата, режимом его приема (циклическим или пролонгированным) и путем введения. Мембранозная дисменорея наблюдалась на фоне приема КОК с гестоденом, дроспиреноном, ципротерона ацетатом, норгестиматом, дезогестрелом, норэтиндрона ацетатом, трансдермального контрацептивного пластыря, инъекционной депонированной формы медроксипрогестерона ацетата, вагинального прогестерона [1–5].

При этом в российских научных базах данных не показано ни одного случая мембранозной дисменореи, а в имеющихся зарубежных источниках не описаны примеры развития этого заболевания у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), а также на фоне приема диеногестсодержащих КОК.

В представленном клиническом наблюдении мембранозная дисменорея развилась у женщины с СПЯ на фоне приема КОК, содержащего 0,03 мг этиниэстрадиола и 2 мг диеногеста.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. 30 лет обратилась в Клинический госпиталь MD GROUP с жалобами на ациклические кровянистые выделения.

Из анамнеза известно, что пациентка росла и развивалась нормально. Менструации с 16 лет, нерегулярные с менархе. Отмечалось повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, был установлен диагноз: *СПЯ*.

Пациентка страдала бесплодием. В возрасте 27 лет проведено оперативное лечение: дреллинг яичников лапароскопическим доступом. После оперативного лечения многократно осуществлялась индукция овуляции кломифена цитратом и летрозолом. В результате индукции овуляции кломифена цитратом в возрасте 29 лет у пациентки наступила беременность, осложненная тошнотой и рвотой беременных легкой степени и железодефицитной анемией и завершившаяся своевременными оперативными родами (оперативное пособие: кесарево сечение). Родился живой мальчик массой 3700 г и ростом 54 см. Лактации не было. После родов женщину в течение 3 месяцев беспокоили ациклические скудные кровянистые выделения.

Данные объективного обследования пациентки: рост — 169 см, масса тела — 57 кг, индекс массы тела — 20 кг/м². Гирсутизм по шкале Ферримана — Голлвея — 7. Артериальное давление — 105/70 мм рт. ст. При гинекологическом осмотре клитор нормальных размеров, слизистые вульвы и влагалища чистые, влажные. *Per vaginam*: шейка матки чистая, проба Шиллера: йоднегативных зон нет; матка и придатки не увеличены, плотные, подвижные, безболезненные. Выделения из половых путей кровянистые, скудные.

При ультразвуковом исследовании полость матки расширена до 5 мм, содержимое гипоехогенное, без локусов кровотока; в правом яичнике жидкостное образование 48 × 38 × 40 мм с кровотоком (индекс резистентности — 0,47).

Пациентке была назначена гемостатическая терапия препаратом транексамовой кислоты. Менструальный цикл восстановился через 4 месяца после родов, менструации стали регулярными (менструальный цикл — 28 дней), однако мажущие кровянистые выделения периодически продолжали беспокоить женщину.

Через 5 месяцев после родов было проведено ультразвуковое исследование: матка — 65 × 42 × 58 мм, область

рубца на матке без особенностей; полость матки расширена до 5,1 мм, содержимое неоднородное, без кровотока; правый яичник — 37 × 15 × 36 мм, в нем визуализировалось жидкостное включение 23 × 6 мм; левый яичник — 33 × 14 × 28 мм.

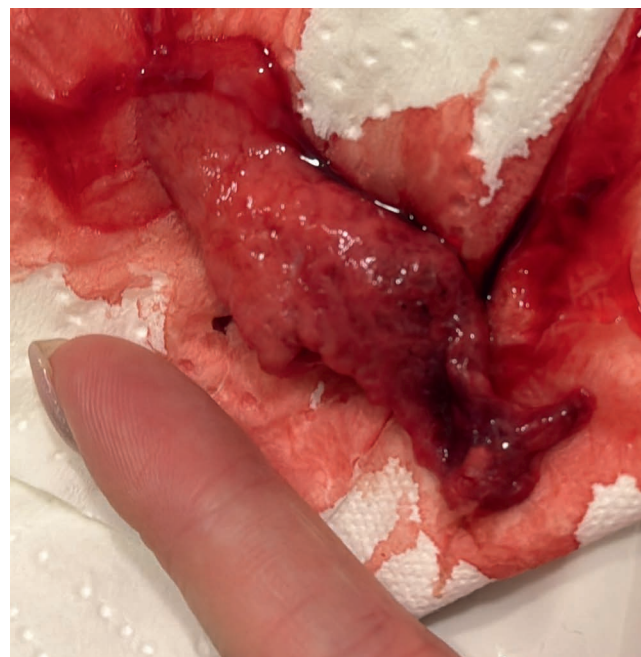
Согласно данным лабораторных исследований, гормоны крови: фолликулостимулирующий гормон — 11,43 мМЕд/мл; лютеинизирующий гормон — 7,37 мМЕд/мл; эстрадиол — 42 пг/мл; антимюллеров гормон — 4,77 пг/мл; тестостерон общий — 0,48 нг/мл (норма 0,05–0,81); глобулин, связывающий половые гормоны — 63,8 нмоль/л; дегидроэпиандростерон — 101 мкг/дл (норма 124–482); 17-гидроксипрогестерон — 1,17 нмоль/л; инсулин — 21,5 мкЕд/мл; тиреотропный гормон — 1,42 мМЕд/мл. Биохимический анализ крови: триглицериды — 1,23 ммоль/л; холестерин — 4,98 ммоль/л; липопротеины низкой плотности — 3,28 ммоль/л; липопротеины высокой плотности — 1,45 ммоль/л; ферритин — 69,7 мкг/л; коэффициент насыщения трансферрина — 24%. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы, глюкоза сыворотки крови: 0 минута — 4,33 ммоль/л; 120 минута — 3,5 ммоль/л. Мазок на онкоцитологию с шейки матки: NILM (The Bethesda system).

Пациентке был назначен КОК, содержащий 0,03 мг этиниэстрадиола и 2 мг диеногеста, который она начала принимать с 1-го дня цикла. На протяжении всего цикла приема препарата женщину беспокоили скудные ациклические кровяные выделения, на 20-й день пациентка начала ощущать схваткообразные боли в гипогастриальной области, после чего в этот же день из влагалища выделилась ткань размером 60 × 40 × 6 мм, пластинчатого вида, дряблой консистенции, розового цвета с сероватым оттенком в виде двух соединенных пластин (*рис.*). После изгнания ткани из влагалища боли прекратились.

Был определен уровень бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови: < 1,2 мМЕ/мл. Данные ультразвукового исследования органов малого таза

Рис. Экспульсированный из матки слепок эндометрия. *Иллюстрация авторов*

Fig. Endometrium cast model expelled from the uterus. *Image courtesy of the authors*



после изгнания ткани из влагалища: матка — $56 \times 53 \times 65$ мм, область послеоперационного рубца без особенностей, полость матки щелевидная; шейка матки — 27×20 мм, без особенностей; правый яичник — $27 \times 27 \times 20$ мм; левый яичник — $28 \times 17 \times 20$ мм.

На 23-й день цикла началась менструальноподобная реакция.

Результат гистологического исследования изгнанной из влагалища ткани: фрагменты эндометрия с очаговыми расстройствами кровообращения, участками некроза и распада, децидуоподобной трансформацией стромы на всем протяжении, содержащей инфильтрацию эндометриальными гранулоцитами разной степени выраженности, слабо извитыми и несколько расширенными железами, выстланными эпителием индифферентного типа. Заключение: данная морфологическая картина характерна для мембранозной дисменореи.

Пациентке было рекомендовано продолжить прием КОК, содержащего 0,03 мг этиниэстрадиола и 2 мг диеногеста. В течение последующих двух циклов приема препарата менструальноподобная реакция проходила нормально.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мембранозная дисменорея впервые была описана в 18 веке Моргани в его работе «De sedibus et causis morborum» как внезапная и полная отслойка децидуальной оболочки во время менструации, которая проявляет себя как инородное тело в полости матки, вызывая интенсивные и болезненные сокращения миометрия для ее изгнания [6].

Возможные причины этого заболевания часто рассматриваются в рамках теории гиперпрогестеронизма, поскольку в большинстве случаев изгнание децидуализированной губчатой ткани происходит в результате воздействия прогестерона [7], концентрация которого под влиянием различных эндогенных или экзогенных факторов повышается и может вызывать утолщение эндометрия с дилатацией спиральных артерий и последующей их вазоконстрикцией. В результате эндометрий не распадается на фрагменты, а действует в полости матки как инородное тело, являясь триггером для ее сократительной активности, приводящей к его изгнанию.

В связи с наличием микроабсцессов в отделяемой ткани некоторые авторы предполагают, что на развитие мембранозной дисменореи влияет инфекция [8]. D. Rabinerson и соавт. в развитии этого заболевания отметили важную роль интегринов — двунаправленных рецепторов, ответственных за клеточную адгезию [9]. Другие исследователи считают, что этиология этого состояния связана с изменением продукции простогландинов [10].

Поскольку типичной клинической картиной мембранозной дисменореи является выпадение децидуального слепка, который может быть похож на плодное яйцо, то необходимо исключить самопроизвольный аборт. Другими причинами выпадения тканей во влагалище могут быть полипы и новообразования. У молодых девушек наиболее часто встречаются железисто-фиброзные полипы и ботриоидная саркома [11, 12].

Острое течение мембранозной дисменореи может имитировать аппендицит. Такой случай приводят A. Gaboura и соавт.: у пациентки 14-летнего возраста острая тазовая боль, возникшая на фоне приема КОК, локализовалась преимущественно

справа и сопровождалась увеличением в крови концентрации лейкоцитов до $21,5 \times 10^3/\text{мкл}$ и С-реактивного белка до 38 мг/л [13]. Описано и атипичное течение мембранозной дисменореи, когда данная клиническая ситуация не сопровождалась болевыми ощущениями. В приведенном P. Brandão и соавт. случае пациентке было 40 лет, в то время как данное состояние характерно для более молодых женщин; кроме того, не было отмечено предшествующей гормональной терапии, а децидуализация была вызвана эндогенным прогестероном естественного цикла [14]. Еще один подобный случай, но с болевым синдромом у пациентки в возрасте 43 лет без предшествующей гормональной терапии был недавно описан B.L. Luna-López и соавт. [15]. Заслуживает внимания наблюдение J. Veldman и соавт., в котором сообщается о разрешении синдрома хронической усталости у женщины 44 лет после изгнания децидуального слепка на фоне терапии КОК в пролонгированном режиме [3].

L. Marín и соавт. был описан случай мембранозной дисменореи, развившейся в процессе применения вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентка с бесплодием, связанным с мужским фактором, никогда не получавшая гестагены ранее, до и после переноса замороженного эмбриона принимала эстрадиола валерат в суточной дозе 6 мг и вагинальный прогестерон в суточной дозе 600 мг. На 16-й день после переноса эмбриона у женщины началась менструация, которая сопровождалась интенсивной схваткообразной абдоминальной болью с последующим выделением грубой мембранозной белесоватой ткани из влагалища. При гистологическом исследовании был обнаружен эндометрий с децидуальной трансформацией стромы и желез. После этого эпизода пациентка прошла еще один цикл переноса замороженного эмбриона, в рамках которого получала эстрадиола валерат в суточной дозе 6 мг и прогестерон подкожно в суточной дозе 25 мг в течение первых 3 дней, в последующем — в суточной дозе 50 мг. В результате наступила беременность, которая протекала нормально и завершилась своевременным рождением здорового ребенка [5].

При ультразвуковом исследовании, предшествующем изгнанию децидуального слепка, определяются гетерогенные массы, напоминающие полипоидное внутриматочное образование [16]. Окончательный диагноз устанавливается при гистопатологическом исследовании отторгнувшейся ткани на основе выявления предецидуальной стромы с инфильтрацией полиморфно-ядерными клетками и железами, выстланными кубическими клетками без атипии.

Мембранозная дисменорея разрешается самостоятельно и не требует никакой терапии, кроме адекватной анальгезии. Пациентку необходимо уверить в доброкачественной сущности этого явления, предупредив, однако, о том, что оно может повториться. В большинстве случаев женщины могут продолжать гормональную терапию без негативных последствий [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаток научных данных о мембранозной дисменорее, отсутствие ее описания в медицинских учебных материалах способствуют гиподиагностике этого состояния. Необходимы дальнейшие исследования для прояснения распространенности, этиологии и патогенеза данного заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гродницкая Е.Э., Карабанович Я.В. — обследование и лечение пациентки, подготовка статьи, финальное редактирование; Курцер М.А. — консультирование пациентки, подготовка статьи, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Grodnitskaya, E.E., Karabanovich, Ya.V. — patient assessment and care, preparing of the article, final editing; Kurtser, M.A. — patient consulting, preparing of the article, final editing, revision of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
The authors declare no external funding.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных.
The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Гродницкая Елена Эдуардовна / Grodnitskaya, E.E. — к. м. н., врач – акушер-гинеколог Клинического госпиталя MD GROUP на Севастопольском; врач – акушер-гинеколог МНОИ МГУ. 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5890-3942. <https://orcid.org/0000-0002-3464-6761>. E-mail: elena1778@mail.ru

Карабанович Янина Владимировна / Karabanovich, Ya.V. — к. м. н., врач – акушер-гинеколог, заведующая приемным отделением Клинического госпиталя MD GROUP на Севастопольском. 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. E-mail: ykarabanovich@yandex.ru
Курцер Марк Аркадьевич / Kurtser, M.A. — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; генеральный директор Группы компаний «Мать и дитя». 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY.RU SPIN: 5753-1439. <http://orcid.org/0000-0003-0175-1968>. E-mail: m.kurtser@mcclinics.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nunes R.D., Pissetti V.C. Membranous dysmenorrhea — case report. *Obstet. Gynecol. Cases Rev.* 2015;2:4. DOI: 10.23937/2377-9004/1410042
2. Omar H.A., Smith S.J. Membranous dysmenorrhea: a case series. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:1900–3. DOI: 10.1100/tsw.2007.277
3. Veldman J., Van Houdenhove B., Verguts J. Chronic fatigue syndrome: a hormonal origin? A rare case of dysmenorrhea membranacea. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009;279(5):717–20. DOI: 10.1007/s00404-008-0795-0
4. Oliveira P.P., Eyng C., Zin R.M., Menegassi J. Membranous dysmenorrhea — a forgotten disease. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009;31(6):305–10. (in Portuguese). DOI: 10.1590/s0100-72032009000600007
5. Marin L., Andrisani A., Buzzaccarini G., Capobianco G. et al. Membranous dysmenorrhoea in a woman undergoing hormone replacement preparation for embryo transfer — a peculiar case. *Prz. Menopauzalny.* 2023;22(1):55–7. DOI: 10.5114/pm.2023.126388
6. Van der Weiden R.M.F., Haberland D., Sedivy R., van den Tweel J.G. An 18th century description of endometriosis: the autopsy of the Countess von Reitzenstein. *Wien. Med. Wochenschr.* 2020; 170(3–4):71–5. DOI: 10.1007/s10354-019-0693-z
7. MacLean J.A. 2nd, Hayashi K. Progesterone actions and resistance in gynecological disorders. *Cells.* 2022;11(4):647. DOI: 10.3390/cells11040647
8. Greenblatt R.B., Hammond D.O., Clark S.L. Membranous dysmenorrhea: studies in etiology and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1954;68(3):835–44. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)38325-9
9. Rabinerson D., Kaplan B., Fisch B., Braslavski D. et al. Membranous dysmenorrhea: the forgotten entity. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 2):891–2. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00302-t
10. Appelbaum H. Membranous dysmenorrhea: a complication of treatment for endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2010;116(Suppl 2): 488–90. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d4473c
11. Malik M.F., Adekola H., Porter W., Poulik J.M. Passage of decidual cast following poor compliance with oral contraceptive pill. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2015;34(2):103–7. DOI: 10.3109/15513815.2014.970263
12. Pfeffer R.I. Membranous dysmenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1956;72(3):677–9. DOI: 10.1016/0002-9378(56)90398-2
13. Gaboura A., Azhar A., Abushara Y., Munawar G. et al. Decidual cast severe pelvic pain mimics acute appendicitis in an adolescent girl. *Open J. Clin. Med. Images.* 2023;3(1):1105. DOI: 10.52768/2833-2725/1105
14. Brandão P., Portela-Carvalho A., Oliveira C. Non-painful out of pill membranous dysmenorrhoea. *Obstet. Gynaecol. Cases Rev.* 2018;5:137. DOI: 10.23937/2377-9004/1410137
15. Luna-López B.L., Zatarain-Mendivil J.P., Peña-Borrego J., Cortez-Hernández J. et al. Unusual manifestation of membranous dysmenorrhea: case report. *Am. J. Case Rep.* 2023;24:e941946. DOI: 10.12659/AJCR.941946
16. Rouanet J.P., Daclin P.Y., Turpin F., Karam R. et al. Imaging of membranous dysmenorrhea. *Eur. Radiol.* 2001;11(6):952–4. DOI: 10.1007/s003300000663

Поступила / Received: 01.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 06.08.2024