



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

GYNECOLOGY

VOL. 24, No. 5 (2025)

IGNATKO, I. V.

For an interview with
an associate member
of the Russian Academy
of Sciences, Head of the
Department of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University
see pages 4–6

Игнатко Ирина Владимировна

Интервью с членом-
корреспондентом РАН,
заведующей кафедрой
акушерства, гинекологии
и перинатологии Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ТОМ 24, № 5 (2025)

Периодическое печатное издание,
журнал «Доктор.Ру»

Основан в 2002 году

18+

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

Индексируется в Scopus

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2023 — 0,702

Редакционная коллегия журнала «Доктор.Ру»

Главный редактор

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Антониади Е.Г., eg.antonadi@rusmedical.ru

Медицинский советник

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

Ответственный редактор выпуска

«Доктор.Ру» Том 24, № 5 (2025)

Коган И.Ю., член-корреспондент РАН,

д. м. н., профессор

Научные редакторы выпуска

«Доктор.Ру» Том 24, № 5 (2025)

Артымук Н.В., д. м. н., профессор

Белокриницкая Т.Е., д. м. н., профессор

Жаркин Н.А., д. м. н., профессор

Зазерская И.Е., д. м. н., профессор

Казакова С.Н., к. м. н.

Косовцова Н.В., д. м. н.

Кулешов В.М., д.м.н., профессор

Лесик Е.А., к. б. н.

Наделяева Я.Г., к. м. н.

Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор

Игнатко И.В., д. м. н., член-корреспондент РАН

Издательская группа выпуска

Главный выпускающий редактор

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

Литературные редакторы

Куртик Е.Г., Лазурина А.В.

Дизайнеры-верстальщики

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

Гордеев О.В., o.gordeev@rusmedical.ru

Информационная и коммерческая поддержка —

проект Gynecology school («Школа гинекологов»)

Руководитель

Петрухненко М.А., m.petruhenko@rusmedical.ru

Реклама

sales@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

127254, г. Москва, Огородный пр-д, д. 16/1, стр. 3.

Тел.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель и издатель: ООО «ГК «РУСМЕДИКАЛ»

107113, г. Москва, ул. Лобачика, д. 11, эт. 3,

пом. XXI, каб. 13/14

Тел.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

Журнал зарегистрирован 5.08.2002. В запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций — регистрационный номер ПИ № ФС77-84069 от 21.10.2022.

21.01.2025 в запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций в связи со сменой учредителя.

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» 18413.

«Свободная цена»

Дата выхода в свет: 30.06.2025

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 24, № 5 (2025)

ГИНЕКОЛОГИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Член-корреспондент РАН Игнатко И.В.:** «Хочу, чтобы здоровые дети рождались даже в условиях космического полета!»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–11 **Time-lapse микроскопия в доимплантационной оценке эмбрионов человека**
Архипова Т.С., Татищева Ю.А., Калугина А.С., Геркулов Д.А., Сломинская Н.А., Кузьминых Н.А., Пряжкина О.С., Сайфитдинова А.Ф.
- 12–17 **Риск антенатальной гибели плода в различные сроки гестации**
Муковникова Е.В., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т., Апресян А.А., Артеева А.М., Лисюкова А.А.
- 18–27 **Антенатальная гибель плода: возможности прогнозирования и профилактики**
Иванова О.Ю., Рубцова А.С., Пономарёва Н.А., Никулина Ю.С.
- 28–41 **Особенности COVID-19 различной степени тяжести при беременности**
Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Вейсенборн Е.Р.
- 42–49 **Оценка механизмов антипролиферативной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени**
Ригер А.Н., Керимова Б.И., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Мельникова Н.В., Майор А.Л., Харченко Н.В., Каприн А.Д.
- 50–54 **Внутриклеточные процессы при цервикальной неоплазии у женщин в репродуктивном возрасте** Артёмова О.И.
- 55–62 **Диагностика и лечение хронической тазовой боли у женщин сочетании с дизурией**
Безнощенко Г.Б., Москоленко Н.В., Кравченко Е.Н., Савельева И.В., Бухарова Е.А., Носова Н.В.
- 63–67 **Особенности метаболического профиля при гестационном сахарном диабете**
Газарян Л.Г., Ордянец И.М., Лебедева М.Г., Аль Хатиб Н.С.А., Кулиева А.Г., Нещерова Е.В.

ОБЗОРЫ

- 68–73 **Вакцинация беременных против вируса SARS-CoV-2 в пандемию 2020–2023 годов: влияние на акушерские и перинатальные исходы**
Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Кравцова О.Н.
- 74–78 **Местная терминальная анестезия в гинекологии: эффективные стратегии обезболивания**
Борис Д.А., Аполихина И.А.
- 79–85 **Гиперандрогенизм в постменопаузе: этиология, диагностика и выбор менопаузальной гормональной терапии** Бурчаков Д.И.
- 86–92 **«Болевые точки» цервикального скрининга: что может помочь?**
Буйнякова А.И.
- 93–100 **Современные подходы к лечению рвоты беременных: обзор клинических рекомендаций**
Баранов И.И., Клименченко Н.И., Лимонова Е.М., Робертус А.И.
- 101–109 **Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения** Марченкова Л.А., Котенко Н.В., Карева Е.Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 110–115 **Возможности внутриутробной коррекции хориоангиомы**
Косовцова Н.В., Нестерова Э.А., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В.

СИМПОЗИУМ

- 116–125 **Микронутриентная поддержка женщин перед наступлением и во время беременности: практическая значимость международного исследования UNONA**

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 24, No. 5 (2025)

GYNECOLOGY

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Associate Member of the RAS Ignatko I.V.:** “I wish healthy children were born even during a space flight!”

ORIGINAL PAPERS

- 7–11 **Time-lapse Microscopy in Preimplant Assessment of Human Embryos**
T.S. Arkhipova, Yu.A. Tatishcheva, A.S. Kalugina, D.A. Gerkulov, N.A. Slominskaya, N.A. Kuzminykh, O.S. Pryadkina, A.F. Saifitdinova
- 12–17 **Risk of Antenatal Fetal Death at Different Stages of Gestation**
E.V. Mukovnikova, A.A. Orazmuradov, M.T. Khubetsova, A.A. Apresyan, A.M. Arteeva, A.A. Lisukova
- 18–27 **Intrauterine Foetal Death: Prognosis and Prevention**
O.Yu. Ivanova, A.S. Rubtsova, N.A. Ponomareva, Yu.S. Nikulina
- 28–41 **Features of COVID-19 of Varying Severity in Pregnant Women**
L.S. Ishchenko, E.E. Voropaeva, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, T.N. Shamaeva, E.R. Veisenborn
- 42–49 **Assessment of the Mechanisms of Antiproliferative Therapy for Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia**
A.N. Riger, B.I. Kerimova, I.B. Antonova, T.A. Motskobili, N.V. Melnikova, A.L. Major, N.V. Kharchenko, A.D. Kaprin
- 50–54 **Intracellular Processes in Cervical Neoplasia in Women of Childbearing Potential**
O.I. Artemova
- 55–62 **Diagnosis and Treatment of Chronic Pelvis Pain in Women Suffering from Dysuria**
G.B. Beznoshchenko, N.V. Moskovenko, E.N. Kravchenko, I.V. Savelyeva, E.A. Bukharova, N.V. Nosova
- 63–67 **Features of the Metabolomic Profile in Gestational Diabetes Mellitus**
L.G. Gazaryan, I.M. Ordiyants, M.G. Lebedeva, N.S.A. Al Khateeb, A.G. Kulieva, E.V. Nescherova

REVIEWS

- 68–73 **SARS-CoV-2 Vaccination of Pregnant Women during the 2020–2023 Pandemic: Implications for Obstetric and Perinatal Outcomes**
E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva, O.N. Kravtsova
- 74–78 **Local Permeation Anaesthesia in Gynaecology: Efficient Pain Management Strategies**
D.A. Boris, I.A. Apolikhina
- 79–85 **Postmenopausal Hyperandrogenism: A Review of Etiology, Diagnosis, and Approaches to Menopausal Hormone Therapy** D.I. Burchakov
- 86–92 **“Pain Points” of Cervical Screening: What Can Help?** A.I. Buiniakova
- 93–100 **Modern Approaches to the Treatment of Vomiting in Pregnant Women: Review of Clinical Recommendations**
I.I. Baranov, N.I. Klimchenko, E.M. Limonova, A.I. Robertus
- 101–109 **Alternative Therapy of Menopausal Syndrome from the Perspective of Comprehensive Aging Prevention**
L.A. Marchenkova, N.V. Kotenko, E.N. Kareva

CLINICAL EXPERIENCE

- 110–115 **The Possibilities of Intrauterine Correction of Chorioangioma**
N.V. Kosovtsova, E.A. Nesterova, Ya.Yu. Pospelova, T.V. Markova

SYMPOSIUM

- 116–125 **Micronutrient Support for Women Before and during Pregnancy: Practical Significance of the International UNONA Study**

Printed periodical, Doctor.Ru Journal

Founded in 2002

18+

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

Indexing in Scopus

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): 0.702

Editorial team Doctor.Ru

Editor-in-chief

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

Journal Director

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

Medical Counselor

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

Editor of Doctor.Ru Vol. 24, No. 5 (2025)

Kogan, I.Yu., Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Science Editors of Doctor.Ru Vol. 24, No. 5 (2025)

Artimuk, N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor
Belokrinskaya, T.E., Doctor of Medical Sciences, Professor
Zharkhin, N.A., Doctor of Medical Sciences, Professor
Zazarskaya, I.E., Doctor of Medical Sciences, Professor
Kazakova, S.N., Candidate of Medical Sciences
Kosovtsova, N.V., Doctor of Medical Sciences
Kuleshov, V.M., Doctor of Medical Sciences, Professor
Lesik, E.A., Candidate of Biological Sciences
Nadelyaeva, Ya.G., Candidate of Medical Sciences
Pestrikova, T.Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor
Ignatko, I.V., Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

Publishing group of Doctor.Ru Vol. 24, No. 5 (2025)

Publishing Editor

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

Literary Editors

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

Design and layout

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

Gordeev, O.V., o.gordeev@rusmedical.ru

Information and commercial support —
Gynecology school project

Head of Department

Petrukhnenko, M.A., m.petrukhnenko@rusmedical.ru

For advertising inquiries please contact us at:
sales@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:

bld 3, 16/1 Ogorodny proezd, Butyrsky district, Moscow, Russian Federation 127254

Tel.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder and Editor: GC RUSMEDICAL, LLC

13/14, un. XXI, fl. 3, 11 Lobachika St., Moscow,

Russian Federation 107113

Tel.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

The Journal was registered on 05 August 2002. The Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration, printed matter registration No. ФС77-84069 dated 21 October 2022.

On 21 January 2025, the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration due to the change in the founder.

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: 30.06.2025

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
Арьков 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
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
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
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
Малаяин 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
Сизыкина 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
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова 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
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
Evseegneev, 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
Kantsevov 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
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
Protsenko, 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
Shkolnikov, 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
Tsukanov, 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

«Хочу, чтобы здоровые дети рождались даже в условиях космического полета!»



"I wish healthy children were born even during a space flight!"

Professor Irina Vladimirovna Ignatko, an associate member of the Russian Academy of Science, Doctor of Medical Science, Head of the Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

The author of over 300 scientific papers, including 17 monographs, 30 study guides and collection of lectures, six guidelines, two college textbooks, four invention patents in Russia, and four databases; the co-author of over 10 clinical and recommended practices, guides for medical professionals. She supervised successful defence of 19 candidate and one doctorate theses and helped preparing five candidate and three doctorate theses for defence. She is a scientific editor of five translated monographs and guides for medical professionals.

Irina Vladimirovna Ignatko shared her professional experience and work at Sechenov University, told about the role of extracellular vesicles, particularly of exosomes, in the diagnostics of preeclampsia; about the criteria of practicability of pregnancy prolongation in case of severe hypertension and critical complications; characteristics of the diagnostics and management of atypical preeclampsia, key aspects of prevention and therapy of placental insufficiency, as well as about the trends in fundamental studies in obstetrics.

Игнатко Ирина Владимировна — член-корреспондент РАН, профессор РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автор более 300 научных трудов (в том числе 17 монографий, 30 учебных пособий и сборников лекций, 6 руководств, 2 учебников для вузов, 4 патентов РФ на изобретения и 4 баз данных), соавтор более 10 клинических и методических рекомендаций, пособий для врачей. Под ее руководством защищены 19 кандидатских и 1 докторская диссертация, подготовлены к защите 5 кандидатских и 3 докторские диссертации. Она является научным редактором переводов 5 зарубежных монографий и руководств для врачей. Победитель грантового конкурса Фонда Владимира Потанина для молодых преподавателей вузов (2005), лауреат Премии РАМН им. Л.С. Персианинова за лучшую работу в акушерстве (2008), Премии Правительства РФ по науке за работу «Разработка и внедрение высокотехнологичных методов исследования состояния матери и плода для обеспечения здоровья будущего поколения» (2011), Премии РАСПМ «Первые лица» (2016).

Награждена грамотой Минздрава России за добросовестный многолетний труд (2013), почетной грамотой Сеченовского Университета «За личный вклад в совершенствование научно-преподавательской и медицинской деятельности» (2023), медалью РАН «300 лет Академии наук» (2024).

— **Уважаемая Ирина Владимировна, что стало для Вас решающим фактором в выборе специализации «акушерство и гинекология»?**

— По поводу выбора моего профессионального пути можно сказать очень коротко: это судьба. Из окна моей детской комнаты всегда были видны огромные палаты роддома. Медсестры с ново-

рожденными на руках ходили туда-сюда, создавая ощущение уюта и заботы. Поэтому с юности я была увлечена биологией, окружающим миром, химией и очень много читала и наблюдала. После школы поступила в медицинское училище РАМН, чтобы проверить себя. Там я встретила потрясающих преподавателей, которые и научили меня

клиническому мышлению, умению анализировать симптомы, практическим навыкам.

Когда я поступала в Первый медицинский институт им. И.М. Сеченова, во время собеседования меня спросили о моей цели в медицине. Я ответила: «Хочу, чтобы здоровые дети рождались даже в условиях космического полета!»

Далее обучение, работа в студенческом научном кружке, помощь в научных исследованиях на кафедре, участие в научных публикациях позволили мне поверить в себя. Мои учителя на кафедре, возглавляемой А.Н. Стрижаковым, открыли для меня необыкновенный мир медицины матери и плода.

— Какие научные исследования, в которых Вы принимали участие, считаете наиболее значимыми?

— В рамках концепции «плод как пациент» изучены механизмы поражения плода. Это позволило разработать учение о критическом состоянии плода и алгоритмы ведения беременности.

Возникла новая область — перинатальная эндокринология на основе теории пренатального программирования. Впервые исследованы ультразвуковая морфология и особенности становления органного кровотока щитовидной, поджелудочной, вилочковой желез и надпочечников плода во время нормальной беременности и при задержке роста плода (ЗРП). Эти данные вместе с анализом гормонального статуса новорожденных помогли выявить прогностические маркеры эндокринопатий детского возраста и далее у взрослых.

При тазовом предлежании детально изучены мозговой кровоток и кровоток в вертебро-базиллярной системе. Созданы уникальные классификации нарушений, которые минимизируют интранатальные повреждения головного и спинного мозга плода и снижают риск инвалидности у детей.

При преждевременных родах разработаны методы прогнозирования поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных с помощью ультразвука, доплерометрии и биохимических маркеров. Определены морфологические ультразвуковые и доплерометрические особенности ЦНС плода при угрозе преждевременных родов в зависимости от срока гестации на момент рождения и последующие неврологические нарушения у недоношенных детей. Наиболее показательными стали изменения вентрикуло-краниального индекса, ширины передних рогов боковых желудочков головного мозга, таламо-окципитального размера, кровотока в сосудах вертебрально-базиллярного бассейна. Определены пороговые уровни биохимических маркеров поражения ЦНС в пуповинной крови.

Впервые в России разработана клиническая классификация ЗРП, основан-

ная на характеристиках матери, плода и плаценты. Выявлены семь фенотипов ЗРП с разными рисками неблагоприятных перинатальных исходов. Разработаны три модели риска.

Изучен вклад иммунологических маркеров в развитие ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Создана прогностическая модель ее ранней и поздней манифестации на основании определения уровней различных аутоиммунных антител иммуноглобулинов класса G. Показано, что спектр и комбинации антител различаются при раннем и позднем фенотипах ЗРП. Оценена прогностическая и диагностическая значимость изолированных аутоиммунных антител и их комбинации при ранней и поздней манифестации.

«Впервые исследованы ультразвуковая морфология и особенности становления органного кровотока щитовидной, поджелудочной, вилочковой желез и надпочечников плода во время нормальной беременности и при задержке роста плода»

Определены параметры сердечной и почечной гемодинамики плода при ЗРП. Разработана концепция кардиоренального синдрома у плода и новорожденного.

Проанализированы перинатальная и детская заболеваемость и отдаленные результаты психомоторного развития детей с учетом степени тяжести плацентарной недостаточности, характера терапии и метода родоразрешения. Предложена концепция «молекулярно-генетической» диспансеризации для детей, родившихся с задержкой роста.

Нами также предложены новые подходы к профилактике и раннему лечению акушерских кровотечений, преэклампсии (ПЭ)/эклампсии, осложнений кесарева сечения. Мы совершенствуем неинвазивную диагностику, методы малоинвазивной хирургии в гинекологии, что позволило оптимизировать лечение и обосновать целесообразность проведения органосберегающих операций у женщин репродуктивного возраста.

— Плацента-ассоциированные осложнения остаются ведущими причинами материнской и перинатальной заболеваемости. Какие патогенетические механизмы лежат в основе этих состояний?

— Плацента-ассоциированные осложнения вовлечены в спектр патологических акушерских состояний с

единым патогенезом, включающих артериальную гипертензию при беременности, ЗРП, ПЭ, отслойку плаценты, анатомическую гибель плода, преждевременные роды.

Одной из ведущих причин материнской и младенческой заболеваемости и смертности остается ПЭ. Ежегодно от ПЭ в мире умирают порядка 76 000 женщин и 500 000 младенцев. Частота данного осложнения во время беременности может достигать 8–10%.

Патогенез этих осложнений сложен и до конца не изучен. Однако существует несколько концепций, которые активно разрабатываются.

1. Роль иммуновоспаления и нарушений прокоагуляционного статуса. Они приводят к нарушению

инвазии трофобласта на разных сроках беременности, изменениям в ворсинчатом дереве плаценты и сосудистом русле, дисфункции эндотелия и усилению апоптоза.

2. Влияние неблагоприятных изменений микроциркуляции и гемодинамики в плаценте, а также системных нарушений кровотока у матери и плода. Они могут быть первичными или вторичными при различных соматических заболеваниях, таких как материнская и плодовая сосудистая мальперфузия.

3. Нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов, повреждающих плацентацию.

4. Изменения в системе комплемента.

5. Нарушения микробиоты матки, плаценты, ротовой полости, кишечника и урогенитального тракта.

6. Дисфункциональный иммунный и аутоиммунный ответ.

7. Роль эпигенетических факторов, таких как микроРНК, длинные некодирующие РНК (днкРНК) и изменения метилирования ДНК, в контроле плацентации.

Недооценена и роль самого плода. Особенно важны белки, определяющие развитие головного мозга, нарушения почечной и кардиальной функций плода, а также геномная нестабильность. Мы только начали изучать ее влияние.

— **Какие высокотехнологичные методы позволили обосновать новые подходы к их раннему выявлению и профилактике?**

— Безусловно, главную роль играют совершенствование методов генетической диагностики и лабораторные исследования перечисленных выше маркеров. Современная высокотехнологичная лабораторная база способна приоткрыть завесу тайн формирования плацента-ассоциированных нарушений.

Кроме того, исследование различных комбинаций уже неплохо изученных маркеров с ранними клиническими или доклиническими проявлениями, данными анамнеза и результатами инструментальной диагностики (эхографии и доплерометрии) дают нам возможность не только определить риск или рано диагностировать осложнения, но и предложить индивидуальную тактику ведения пациентки для наиболее благоприятного исхода беременности.

«Мы совершенствуем неинвазивную диагностику, методы малоинвазивной хирургии в гинекологии, что позволило оптимизировать лечение и обосновать целесообразность проведения органособерегающих операций у женщин репродуктивного возраста»

— **Существуют ли убедительные данные о генетических или иммунологических предикторах ПЭ, которые могут быть использованы в клинической практике?**

— Что касается генетических данных, то более всего изучена эпигенетическая регуляция формирования системы «мать — плацента — плод». Важное место в развитии ПЭ занимают эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК. Известно, что эпигенетические механизмы регулируют многие гены, в том числе участвующие в воспалении и иммунном ответе.

Наиболее хорошо изученный эпигенетический механизм — метилирование ДНК. Системные изменения, происходящие в организме беременной с ПЭ, в том числе иммунный дисбаланс, сосудистая дисфункция, окислительный стресс и метаболические нарушения, предшествуют беременности или усугубляются в ходе ее течения и влияют на перестройку регуляции геной экспрессии. днРНК могут регулировать физиологическую функцию

трофобластов и участвовать в регуляции (пролиферации, миграции, индукции) ангиогенеза, приводя к развитию ПЭ.

Большое количество дифференциально экспрессируемых днРНК, транспортируемых экзосомами, выявляется в плацентарной ткани и периферической крови при ПЭ. Экзосомы — один из подтипов внеклеточных везикул (ВВ), представляющих гетерогенную группу мембранных везикул клеточного происхождения. Анализ ВВ в биологических жидкостях, таких как кровь, может быть использован для жидкостной биопсии, позволяющей выявить наличие типичных для ПЭ нарушений плацентации без необходимости инвазивной биопсии самой плаценты.

Понимание роли ВВ в развитии заболеваний может способствовать разработке новых методов лечения, направленных на коррекцию дисбаланса ВВ или на изменение их функций. Не исключена возможность и их приме-

нения при прегравидарной подготовке эндометрия и для моделирования ранних стадий плацентации.

— **Каковы критерии целесообразности пролонгирования беременности при тяжелой гипертензии и угрожающих осложнениях?**

— Тяжелая ПЭ, осложненная нарушением состояния плода или его роста, развитие клинко-лабораторных проявлений акушерской тромбоцитической микроангиопатии являются показаниями для окончания беременности и досрочного родоразрешения. В этих случаях вероятны значительное и неконтролируемое нарастание полиорганной дисфункции с высоким риском для жизни матери и плода, а также неблагоприятные последствия для здоровья беременной. Только изолированная ЗРП при крайне малом гестационном возрасте плода (до 26 недель беременности) может рассматриваться как клиническая ситуация, при которой возможно пролонгирование беременности.

— **Какие особенности диагностики и тактики ведения характерны при атипичных формах ПЭ?**

— Тщательная клинко-лабораторная оценка состояния пациентки, включающая исследования биохимических параметров крови, свидетельствующих о наличии почечно-печеночной дисфункции, оценка коагулограммы и тромбодинамики, биохимических маркеров нарушения плацентации, параметров типа центральной материнской гемодинамики, общего периферического сосудистого сопротивления, параметров кровотока в сонных, глазных, почечных артериях матери, а также состояния плода дают возможность адекватно оценить тяжесть состояния женщины и не допустить тяжелой полиорганной недостаточности.

— **Каковы ключевые аспекты профилактики и терапии плацентарной недостаточности?**

— Основная наша задача — прегравидарная подготовка и ведение беременной на ранних сроках для предотвращения или снижения частоты плацентарной недостаточности. Примерно в 15% случаев причина — здоровье, генетические особенности плода и наличие пороков развития, кроме того, возрастающая частота многоплодия приводит к увеличению частоты плацентарной недостаточности. В таких случаях необходимо рано и наиболее полно определить характер поражения плода и возможности компенсации нарушений на антенатальном этапе. В остальных случаях пока мы говорим о плохой курабельности проявлений плацентарной недостаточности (или даже некурабельности).

— **Какие направления фундаментальных исследований в ближайшие годы станут определяющими для практического акушерства?**

— Прегравидарная подготовка, совершенствование генетической и пренатальной диагностики, хирургия и терапия плода, методы прогнозирования и лечения плацента-ассоциированных осложнений.

— **Как Вы находите баланс между интенсивной научно-клинической работой и личной жизнью?**

— Наши дети и внуки — наши лучшие мотиваторы, а семья — самое главное богатство, она готова не только простить нам нашу занятость, но и поддерживать нас, любить и гордиться нами.

Специально для Доктор.Ру
Сафонова А.В.

Time-lapse микроскопия в доимплантационной оценке эмбрионов человека

Т.С. Архипова^{1,2}, Ю.А. Татищева³, А.С. Калугина^{3,4}, Д.А. Геркулов³, Н.А. Сломинская³, Н.А. Кузьминых³,
О.С. Прядкина³, А.Ф. Сайфитдинова^{1,2,5} ✉

¹ ФГБУН «Институт цитологии» РАН; Россия, г. Санкт-Петербург

² АО «Международный центр репродуктивной медицины»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ООО «Скайферт»; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Прогнозирование выбора эуплоидных эмбрионов на основании морфокинетической оценки (KIDScore) развития доимплантационных эмбрионов с применением time-lapse инкубатора.

Дизайн. Ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Исследованы 543 эмбриона человека, оплодотворенные *in vitro* и культивированные до пятого дня развития в time-lapse инкубаторе с использованием KIDScore. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию (ПГТ-А) проводилось методом Next Generation Sequencing.

Результаты. Обнаружено, что среди эмбрионов из ооцитов женщин в возрасте до 36 лет включительно преобладают эуплоидные. У женщин 37 лет и старше количество анеуплоидных эмбрионов превышает количество эуплоидных. Установлены границы возраста для женщин (24–36 лет), когда может быть обоснованно применение оценки KIDScore для выбора эуплоидных эмбрионов.

Заключение. Time-lapse микроскопия не дает возможность определить мейотические ошибки в результате неправильного расхождения хромосом, что зависит от возраста матери и приводит к повышению числа анеуплоидий. Для эмбрионов из ооцитов женщин 24–36 лет с увеличением оценки KIDScore увеличивается и шанс выбора эуплоидного эмбриона с наиболее высоким потенциалом для развития. Для эмбрионов из ооцитов женщин 37 лет и старше культивирование в time-lapse инкубаторе с оценкой по шкале KIDScore только с последующим проведением ПГТ-А позволит повысить вероятность выбора наиболее жизнеспособного эмбриона.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, морфокинетика, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии, старший репродуктивный возраст.

Для цитирования: Архипова Т.С., Татищева Ю.А., Калугина А.С., Геркулов Д.А., Сломинская Н.А., Кузьминых Н.А., Прядкина О.С., Сайфитдинова А.Ф. Time-lapse микроскопия в доимплантационной оценке эмбрионов человека. Доктор.Ру. 2025;24(5):7–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-7-11

Time-lapse Microscopy in Preimplant Assessment of Human Embryos

T.S. Arkhipova^{1,2}, Yu.A. Tatishcheva³, A.S. Kalugina³, D.A. Gerkulov³, N.A. Slominskaya³, N.A. Kuzminykh³,
O.S. Pryadkina³, A.F. Saifitdinova^{1,2,5} ✉

¹ Institute of Cytology; Saint Petersburg, Russian Federation

² International Center for Reproductive Medicine; Saint Petersburg, Russian Federation

³ Skyfert Clinic; Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Herzen University; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Predicting the selection of euploid embryos based on morphokinetic assessment (KIDScore) of the development of preimplantation embryos using a time-lapse incubator.

Design. A retrospective study.

Materials and methods. 543 human embryos fertilized *in vitro* and cultured up to the fifth day of development in a time-lapse incubator using KIDScore were studied. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) was performed using the Next Generation Sequencing method.

Results. It was found that euploid embryos predominate among the embryos from the oocytes of women under the age of 36 years inclusive. In women 37 years of age and older, the number of aneuploid embryos exceeds the number of euploid ones. Age limits have been established for women (24–36 years old), when it may be reasonable to use the KIDScore assessment to select euploid embryos.

Conclusion. Time-lapse microscopy does not provide an opportunity to identify methodological errors as a result of incorrect chromosome separation, which depends on the age of the mother and leads to an increase in the number of aneuploidies. For embryos from oocytes

✉ Сайфитдинова Алсу Фаритовна / Saifitdinova, A.F. — E-mail: saifitdinova@mail.ru

of women aged 24–36 years, with an increase in the KIDScore score, the chance of choosing a euploid embryo with the highest potential for development also increases. For embryos from oocytes of women 37 years of age and older, culturing in a time-lapse incubator with a KID Score only followed by PGT-A will increase the likelihood of choosing the most viable embryo.

Keywords: assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization, morphokinetics, preimplantation genetic testing for aneuploidy, older reproductive age.

For citation: Arkhipova T.S., Tatishcheva Yu.A., Kalugina A.S., Gerkulov D.A., Slominskaya N.A., Kuzminykh N.A., Pryadkina O.S., Saifitdinova A.F. Time-lapse microscopy in preimplant assessment of human embryos. Doctor.Ru. 2025;24(5):7–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-7-11

ВВЕДЕНИЕ

Морфологическая оценка является базовым критерием характеристики эмбрионов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), существующие данные подтверждают корреляцию морфологии эмбриона, зуплоидии и потенциала к имплантации [1, 2]. Общепринята классификация эмбрионов по Гарднеру, численно выражающая степень развития эмбриона и буквенно — состояние внутриклеточной массы и трофэктодермы [3].

Однако такая традиционная оценка имеет ограничения. Для уменьшения негативного воздействия окружающей среды при извлечении чашки с эмбрионами из инкубатора процесс оценки сильно ограничен во времени. Кроме того, существуют стандартные временные интервалы от момента инсеминации (16–18 часов, 72 часа и 120 часов), через которые проводится оценка развития эмбрионов. При этом важно учитывать, что процесс развития эмбриона носит динамический характер, и то, что происходит между точками контроля, остается вне поля зрения эмбриолога, а значит, не учитывается при оценке.

Постоянное совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий способствует внедрению новых методов оценки качества доимплантационных эмбрионов человека, решающих проблему отсутствия информации о состоянии эмбриона между классическими проверками. Так, в ежедневную практику клинической эмбриологии значительный вклад вносят современные системы покадровой визуализации с применением компьютерного анализа — time-lapse инкубаторы. Подобные специализированные инкубаторы имеют встроенную камеру, позволяющую создавать серию макрофотографий эмбрионов с определенным настраиваемым интервалом времени. Компьютерный анализ осуществляется с помощью программ, созданных нейросетью специально для работы с time-lapse инкубаторами, на основании паттернов развития десятков тысяч эмбрионов с известным исходом цикла ЭКО после имплантации, позволяющих аннотировать все культивируемые эмбрионы¹.

Все это дает огромные преимущества по сравнению со стандартной оценкой: поддержание необходимых условий без изъятия эмбриона из оптимальной среды на протяжении всего времени культивирования; непрерывный мониторинг развития, позволяющий регистрировать не только все стадии развития и их время, но и особенности развития между определенными стадиями, например обратное дробление, многоядерность, вакуолизацию, синхронность деления. Таким образом, происходит переход от морфологической оценки к морфокинетической, когда вместе с морфологией учитываются скорость достижения эмбрионом каждого этапа доимплантационного развития и длительность нахождения на этом этапе.

Наиболее точно морфокинетические параметры описывает Алисон Кэмпбелл в Атласе эмбриологии: «Морфоки-

нетические переменные... обычно исчисляются в часах и определяются как время с момента инсеминации (t_0) до исчезновения пронуклеусов (time to pronuclear fading, tPNf); образования двух (t_2), трех (t_3), четырех (t_4), пяти клеток (t_5) и т. д.; морулы (tM); начала бластуляции (tSB) и формирования полной бластоцисты (tB)» [2].

В то же время основным методом определения качества эмбриона остается преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию (ПГТ-А), позволяющее снизить риски рождения детей с хромосомной патологией, так как морфологическая оценка не может быть использована для определения плоидности. Целью такого исследования является выявление численных хромосомных аномалий, а следовательно, предотвращение переноса анеуплоидного эмбриона и рождения ребенка с патологией [4].

Несмотря на то что ПГТ-А увеличивает шансы на наступление беременности и ее вынашивание, существует сложность проведения данного исследования, связанная с необходимостью инвазивного вмешательства — биопсии трофэктодермы. Для сокращения внешнего вмешательства и рисков повреждения эмбриона нужно определить возможность прогнозирования потенциала эмбриона к имплантации и вероятность отсутствия в нем хромосомных патологий на основании морфокинетических параметров.

Цель исследования: прогнозирование выбора зуплоидных эмбрионов на основании морфокинетической оценки (KIDScore) развития доимплантационных эмбрионов с применением time-lapse инкубатора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования использованы данные, полученные в течение 2021–2023 гг. в клинике репродукции «Скайферт» города Санкт-Петербурга после культивирования в time-lapse инкубаторе и ПГТ-А методом Next Generation Sequencing (NGS, секвенирование нового поколения) на платформе ReproSeq (Thermo Fisher Scientific). Выполнялись 100 000 прочтений на образец, что обеспечивало разрешающую способность метода менее 5 Мб. Для анализа полученных данных использовалась компьютерная система Ion Reporter. Для компьютерного анализа морфокинетических параметров эмбрионов применяли программное обеспечение EmbryoViewer (Vitrolife, Дания) и программный инструмент поддержки принятия решений KIDScore D3 (Vitrolife, Дания).

Из исследования исключали эмбрионы из замороженных ооцитов и эмбрионов, культивированных до 5-го дня, так как система заведомо занижает оценку данных эмбрионов. Для снижения риска искажения интерпретации полученных результатов принято решение уменьшить количество переменных, в исследование вошли только эмбрионы из нативных ооцитов, культивированные до 5-го дня. Можно также найти опубликованные данные о более низкой

¹ Программное обеспечение EmbryoViewer. Руководство пользователя (Vitrolife.com). URL: <https://clck.ru/35y8XY> (дата обращения — 15.05.2025); приложение KIDScore D5 (Vitrolife.com). URL: <https://clck.ru/35y8Za> (дата обращения — 15.05.2025).

эффективности циклов лечения бесплодия с использованием замороженных ооцитов, чем свежих [5, 6].

В испытания вошли 543 эмбриона, оплодотворенные *in vitro* и культивированные до 5-го дня в одношаговой среде (GLT, Vitrolife) при пониженном содержании кислорода (5%). Оплодотворение проводилось путем ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида через 40 часов после введения триггера овуляции. Для выявления распределения количества эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов все эмбрионы были разделены на небольшие группы в зависимости от возраста генетических матерей.

В дополнение для определения соотношения эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов после культивирования в time-lapse инкубаторе все данные распределены на подгруппы в соответствии с оценкой KIDScore для поиска взаимосвязи между морфокинетической оценкой и результатом ПГТ-А. В подгруппу № 1 входили все эмбрионы, получившие оценку до 3,99 включительно; в подгруппу № 2 — 4–5,99; № 3 — 6–7,99; № 4 — 8–10.

Статистический анализ проводился с помощью пакета StatPlus и программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel. Для статистического исследования выбран непараметрический метод, U-критерий Манна — Уитни ввиду ненормальности распределения данных. Уровень значимости (p-value) принят равным 0,05. Различия между анализируемыми группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин в возрасте до 36 лет включительно было 188 эуплоидных эмбрионов и 88 анеуплоидных, у женщин 37 лет и старше — 83 эуплоидных эмбриона и 184 анеуплоидных.

В ходе исследования воздействия возраста генетической матери на результат ПГТ-А, по данным, полученным после преимплантационного генетического тестирования методом NGS, установлено влияние возраста на соотношение эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов (рис. 1).

У женщин до 36 лет включительно количество эуплоидных эмбрионов всегда превышало количество анеуплоидных ($p = 0,0014$). Доля анеуплоидных эмбрионов в этой группе составила 31,88%. У женщин 37 лет и старше всегда преобладали анеуплоидные эмбрионы или эуплоидные отсутствовали вовсе ($p = 0,00005$). Доля анеуплоидных эмбрионов в этой группе — 68,91%.

По данным, полученным в результате культивирования эмбрионов в time-lapse инкубаторе с выставлением оценок KIDScore и с последующим проведением ПГТ-А методом NGS, выявлена связь численного нарушения хромосомного набора и оценки KIDScore (рис. 2).

Многочисленные исследования показывают зависимость наличия анеуплоидий от возраста генетической матери, причем их количество существенно возрастает с увеличением возраста [7, 8]. Традиционно возрастом критичного повышения числа анеуплоидий считали 35 лет [9]. Полученные

Рис. 1. Распределение количества эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов в зависимости от возраста пациенток

Fig. 1. Distribution of the number of euploid and aneuploid embryos depending on patients' age

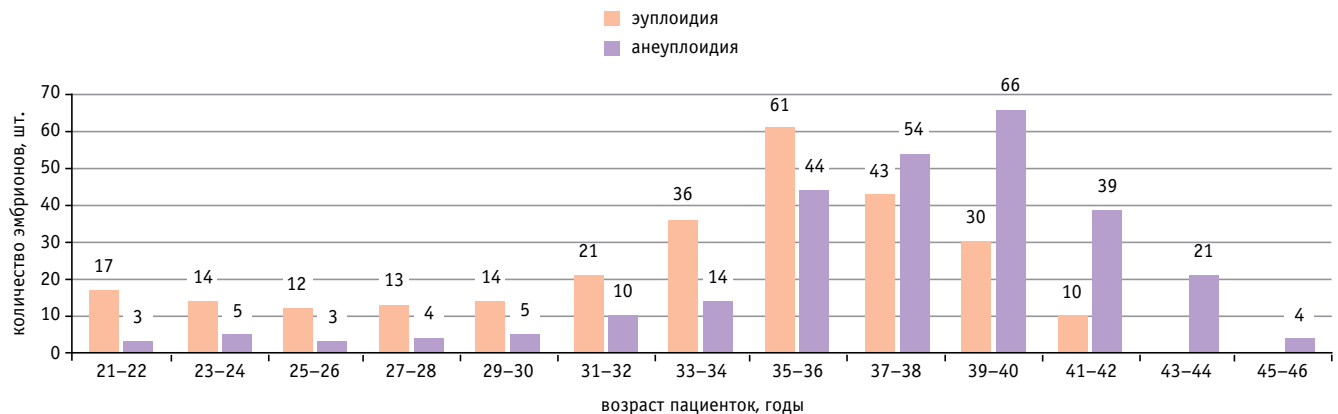
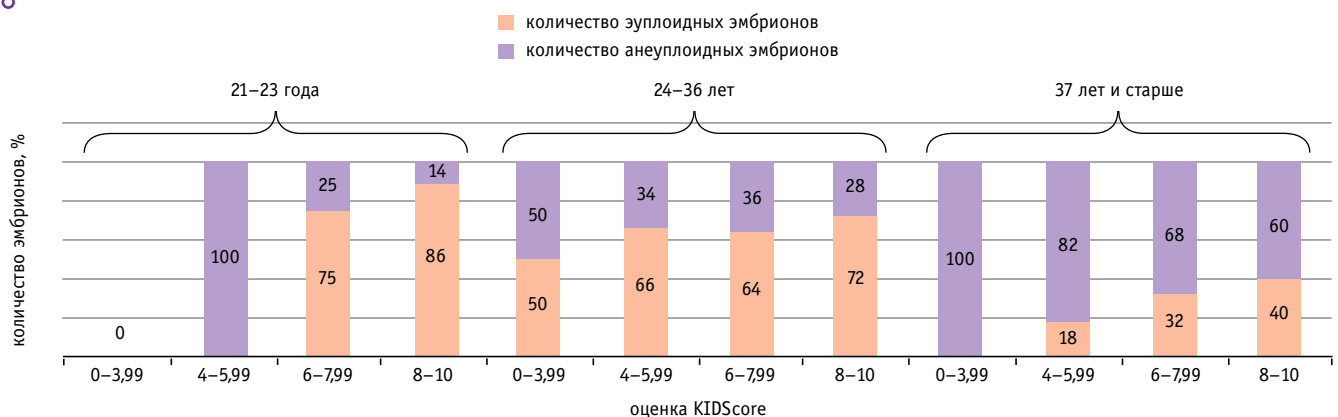


Рис. 2. Соотношение эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов в зависимости от оценки KIDScore

Fig. 2. Ratio of euploid and aneuploid embryos depending on KIDScore value



в данном исследовании результаты не исключают заметного увеличения количества анеуплоидий с 35 лет, но показывают, что в данном возрасте количество эуплоидных эмбрионов все еще больше, и позволяют сдвинуть эту границу до 36 лет включительно.

Исследования наших коллег в области ПГТ показали корреляцию между повышенным количеством анеуплоидий и младшим репродуктивным возрастом, в особенности повышенный риск возникновения синдрома Патау (трисомии по 13 хромосоме) у пациенток до 20 лет и общее повышенное количество анеуплоидий (> 40%) у пациенток в возрасте до 23 лет. При этом наименьший уровень анеуплоидий в исследовании наблюдался в возрасте 26–37 лет (от 2 до 6%) [10–12].

Нами была предпринята попытка найти возрастную группу, в которой будет статистически значимо применение морфокинетических параметров с оценкой KIDScore с целью выбора лучшего эмбриона. При анализе полученных данных установлен возраст женщин, в котором обоснованно применение шкалы оценки эмбрионов KIDScore при культивировании в time-lapse инкубаторе, — от 24 до 36 лет (256 эмбрионов; $p = 0,026$ для сравнения четырех групп эмбрионов в зависимости от их оценки). Для женщин 37 лет и старше только морфокинетических параметров для выбора эмбриона недостаточно, и необходимо проведение ПГТ ($p = 0,007$ для сравнения четырех групп эмбрионов в зависимости от их оценки).

Таким образом, верхней границей возраста пациенток, которым может быть рекомендован метод выбора эмбриона на перенос по результатам оценки KIDScore без проведения ПГТ-А с высокой вероятностью получения эуплоидного

эмбриона, можно считать 36 лет. Однако в обеих группах по оценке KIDScore можно сделать предположение о возможном результате ПГТ. У женщин 21–23 лет не найдена связь между оценкой KIDScore и патологией развития эмбриона.

Данные литературы позволяют объяснить распределение эмбрионов в разных возрастных подгруппах, представленное на рисунке 2, наличием мейотических ошибок, например из-за нарушений во время сегрегации хромосом, обусловленных качеством ооцитов и возрастом матери, и митотических ошибок, вызванных нарушениями первых дроблений зиготы. Согласно параметрам работы, программа KIDScore ставит эмбрионам соответствующую оценку в результате наличия или отсутствия видимых нарушений первых дроблений и последующих нарушений в течение всего времени культивирования [2, 3, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Time-lapse микроскопия не дает возможность определять мейотические ошибки в результате неправильного расхождения хромосом, что зависит от возраста матери и приводит к повышению числа анеуплоидий. Для эмбрионов из ооцитов женщин 24–36 лет с увеличением оценки KIDScore увеличивается и шанс выбора эуплоидного эмбриона с наиболее высоким потенциалом для развития. В остальных группах применение time-lapse микроскопии не может существенно снизить риск выбора анеуплоидного эмбриона на основе только морфокинетического анализа. Для эмбрионов из ооцитов женщин 37 лет и старше культивирование в time-lapse инкубаторе с оценкой по шкале KIDScore только с последующим проведением ПГТ-А позволит повысить вероятность выбора наиболее жизнеспособного эмбриона.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Архипова Т.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Татищева Ю.А., Сломинская Н.А., Кузьминых Н.А., Прядкина О.С. — сбор и обработка материала, редактирование текста; Калугина А.С., Геркулов Д.А. — редактирование текста; Сайфитдинова А.Ф. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, 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: Arkhipova, T.S. — collection and processing of material, statistical data processing, writing text; Tatishcheva, Yu.A., Slominskaya, N.A., Kuzminykh, N.A., Pryadkina, O.S. — collection and processing of material, text editing; Kalugina, A.S., Gerkulov, D.A. — text editing; Saifitdinova, A.F. — development concepts and design of research, text editing, manuscript approval.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Архипова Татьяна Сергеевна / Arkhipova, T.S. — аспирант ФГБУН «Институт цитологии» РАН; эмбриолог АО «МЦПМ». eLIBRARY.RU SPIN: 2724-6121. <https://orcid.org/0009-0004-1368-3127>. E-mail: arkhipova_tanya@mail.ru

Татищева Юлия Александровна / Tatishcheva, Yu.A. — к. б. н., эмбриолог, заведующая эмбриологической лабораторией ООО «Скайферт». E-mail: yuliya.tatishcheva@skyfert.clinic

Калугина Алла Станиславовна / Kalugina, A.S. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; генеральный директор ООО «Скайферт», д. м. н., профессор. <https://orcid.org/0000-0002-4796-7812>. E-mail: alla19021962@gmail.com

Геркулов Дмитрий Андреевич / Gerkulov, D.A. — к. м. н., акушер-гинеколог-репродуктолог, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий ООО «Скайферт». E-mail: gerkulov@gmail.com

Сломинская Наталия Александровна / Slominskaya, N.A. — к. б. н., эмбриолог лаборатории ООО «Скайферт». E-mail: slominska@mail.ru

Кузьминых Наталья Александровна / Kuzminykh, N.A. — врач клинической лабораторной диагностики, эмбриолог лаборатории ООО «Скайферт». E-mail: natakuzminykh@gmail.com

Прядкина Оксана Сергеевна / Pryadkina, O.S. — к. б. н., эмбриолог ООО «Скайферт». E-mail: Pryadkina.oksana@icloud.com

Сайфитдинова Алсу Фаритовна / Saifitdinova, A.F. — д. б. н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии» РАН; профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных факультета биологии ФГБОУ ВО РГПУ им. А.И. Герцена; заместитель заведующего лабораторией вспомогательных репродуктивных технологий АО «МЦПМ». eLIBRARY.RU SPIN: 5114-4844. <https://orcid.org/0000-0002-1221-479X>. E-mail: satifitdinova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nazem T.G., Sekhon L., Lee J.A., Overbey J. et al. The correlation between morphology and implantation of euploid human blastocysts. *Reprod. Biomed. Online*. 2019;38(2):169–76. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.10.007
2. Кэмпбел А., Фишел С., ред. Атлас эмбриологии. Последовательные покадровые изображения (timelaps-технология). М.: МЕДпресс-информ; 2018. 120 с. Campbell A., Fishel S., eds. *Atlas of time-lapse embryology*. M.: MEDpress-info; 2018. 120 p. (in Russian)
3. Корсак В.С., ред. Руководство по клинической эмбриологии. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2022. 250 с. Korsak V.S., ed. *Guide to clinical embryology*. 3rd ed. M.: Media Sphera; 2022. 250 p. (in Russian)
4. Коган И.Ю., ред. Экстракорпоральное оплодотворение: практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 368 с. Kogan I.Yu., ed. *In vitro fertilization: a practical guide for doctors*. M.: GEOTAR-Media; 2021. 368 p. (in Russian)
5. Braun C.B., DeSantis C.E., Lee J.C., Kissin D.M. et al. Trends and outcomes of fresh and frozen donor oocyte cycles in the United States. *Fertil. Steril.* 2024;122(5):844–55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.07.004
6. Setti A.S., Braga D.P.A.F., Iaconelli A., Borges E. Fresh oocyte cycles yield improved embryo quality compared with frozen oocyte cycles in an egg-sharing donation programme. *Zygote*. 2021;29(3):234–38. DOI: 10.1017/S0967199420000842
7. La Marca A., Capuzzo M., Imbrogno M.G., Donno V. et al. The complex relationship between female age and embryo euploidy. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2021;73(1):103–10. DOI: 10.23736/S2724-606X.20.04740-1
8. La Marca A., Capuzzo M., Longo M., Imbrogno M.G. et al. The number and rate of euploid blastocysts in women undergoing IVF/ICSI cycles are strongly dependent on ovarian reserve and female age. *Hum. Reprod.* 2022;37(10):2392–401. DOI: 10.1093/humrep/deac191
9. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Касеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней: состояние и перспективы. СПб.: Эко-Вектор; 2020. 503 с. Baranov V.S., Kuznetsova T.V., Kascheeva T.K., Ivaschenko T.E. *Prenatal diagnostics of genetic diseases: state and outlook*. SPb.: Eco-Vector; 2020. 503 p. (in Russian)
10. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H., Werner M.D. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil. Steril.* 2014;101(3):656–63.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004
11. Wei L., Zhang J., Shi N., Luo C. et al. Association of maternal risk factors with fetal aneuploidy and the accuracy of prenatal aneuploidy screening: a correlation analysis based on 12,186 karyotype reports. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):136. DOI: 10.1186/s12884-023-05461-4
12. Makinson C. The health consequences of teenage fertility. *Fam. Plann. Perspect.* 1985;17(3):132–9.
13. McCoy R.C., Summers M.C., McCollin A., Ottolini C.S. et al. Meiotic and mitotic aneuploidies drive arrest of in vitro fertilized human preimplantation embryos. *Genome Med.* 2023;15(1):77. DOI: 10.1186/s13073-023-01231-1 

Поступила / Received: 26.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.01.2024

Риск антенатальной гибели плода в различные сроки гестации

Е.В. Муковникова ✉, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецова, А.А. Апресян, А.М. Артеева, А.А. Лисюкова

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить клинико-анамнестические факторы риска антенатальной гибели плода (АГП) в зависимости от срока гестации.

Дизайн. Ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование вошли 82 пациентки с АГП и 30 женщин, родивших живых детей. Участницы были стратифицированы на четыре группы в зависимости от срока гестации и исхода беременности: I группа — пациентки с АГП в 22⁰–27⁶ недель гестации (n = 26), II группа — пациентки с АГП в 28⁰–36⁶ недель гестации (n = 29), III группа — пациентки с АГП в 37⁰–41⁶ недель гестации (n = 27), IV группа — женщины, родившие живых детей. С помощью анкетирования, выкопировки из индивидуальных карт беременных и рожениц, историй родов, обменных и амбулаторных карт оценивались следующие показатели: возраст, росто-весовые показатели, вредные привычки до беременности, гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Учитывались также срок постановки на учет по беременности и прохождения скрининга I триместра на сроке 11–13⁶ недель гестации.

Результаты. У пациенток с АГП на любом сроке гестации масса и индекс массы тела были статистически значимо выше, чем у женщин с родами живым плодом. Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности с подъемом температуры и бессимптомная бактериурия чаще наблюдались у пациенток с АГП на 22⁰–27⁶ неделе гестации, чем у участниц с родами живым плодом. Анемия и курение в анамнезе чаще встречались в группах пациенток с АГП на 28⁰–36⁶ неделях беременности и на доношенном сроке, чем у женщин с родами живым плодом. Преэклампсия и аномалии пуповины являлись дополнительными факторами риска АГП в 37⁰–41⁶ недель гестации.

Заключение. Изучение факторов риска играет решающую роль в прогнозировании и профилактике АГП. Осведомленность о них женщин, планирующих беременность, имеет большое значение для принятия обоснованных решений.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, факторы риска, преэклампсия, анемия, бактериурия.

Для цитирования: Муковникова Е.В., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т., Апресян А.А., Артеева А.М., Лисюкова А.А. Риск антенатальной гибели плода в различные сроки гестации. Доктор.Ру. 2025;24(5):12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-12-17

Risk of Antenatal Fetal Death at Different Stages of Gestation

E.V. Mukovnikova ✉, A.A. Orazmuradov, M.T. Khubetsova, A.A. Apresyan, A.M. Arteeva, A.A. Lisyukova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify clinical and anamnestic risk factors for antenatal fetal death (AFD) depending on the gestational age.

Design. Retrospective case — control study.

Materials and methods. The study included 82 patients with AGP and 30 women who gave birth to live children. The participants were stratified into 4 groups depending on the gestational age and pregnancy outcome: Group I — patients with AGP at 22⁰–27⁶ weeks of gestation (n = 26), Group II — patients with AGP at 28⁰–36⁶ weeks of gestation (n = 29), Group III — patients with AGP at 37⁰–41⁶ weeks of gestation (n = 27), Group IV — women who have given birth to live children. The following parameters were assessed using questionnaires, extracts from individual cards of pregnant and parturient women, birth histories, metabolic and outpatient cards: age, height and weight indicators, menstrual cycle, bad habits before pregnancy, gynecological and extragenital diseases, the time of registration for pregnancy and first trimester screening at 11–13⁶ weeks of gestation were also taken into account.

Results. In patients with AFD at any stage of gestation, weight and body mass index were statistically significantly higher than in women with live births. Acute respiratory viral infections during pregnancy with fever and asymptomatic bacteriuria were more common in patients with AFD at 22⁰–27⁶ weeks of gestation than participants with live births. Anemia and a history of smoking were more common in two groups of patients with AFD: at 28⁰–36⁶ weeks of gestation and at full term than in women with live birth. Preeclampsia and umbilical cord abnormalities were additional risk factors for AFD at 37⁰–41⁶ weeks of gestation.

Conclusion. The study of risk factors plays a crucial role in the prediction and prevention of AFD. Awareness of them by women planning pregnancy is of great importance for making informed decisions.

Keywords: antenatal fetal death, risk factors, preeclampsia, anemia, bacteriuria.

For citation: Mukovnikova E.V., Orazmuradov A.A., Khubetsova M.T., Apresyan A.A., Arteeva A.M., Lisyukova A.A. Risk of antenatal fetal death at different stages of gestation. Doctor.Ru. 2025;24(5):12–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-12-17

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире происходят около 2,6 млн антенатальных потерь, то есть примерно одна из каждых 250 беременностей заканчивается мертворождением [1]. Несмотря на то что 98% случаев антенатальной гибели плода (АГП) происходят в странах с низким и средним уровнем дохо-

да, мертворождения занимают первое место в структуре перинатальной смертности в странах с высоким уровнем дохода [2].

В России коэффициент мертворождаемости снизился с 6,7 в 2000 году до 5,34 в 2022 году [3]. Однако более 80% перинатальных смертей — это мертворождения после

✉ Муковникова Екатерина Васильевна / Mukovnikova, E.V. — E-mail: mukovnikova1997@gmail.com

22 недель гестации, что представляет ежегодную потерю 7000 плодов [3].

Эпидемиологические исследования мертворождений в России немногочисленны. Согласно некоторым данным, причина смерти остается неизвестной в 25% случаев АГП, а среди известных причин мертворождений большинство связаны с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (17,8%), врожденным пороком развития (17,0%) и аномалией пуповины (16,1%) [4]. Кроме того, на сегодняшний день до конца не изучены факторы риска мертворождения в зависимости от срока гестации [3].

Результаты поперечного исследования, проведенного в 50 странах, показали, что избыточная масса тела и ожирение матерей, возраст старше 40 лет и курение являются основными факторами риска АГП [5]. Тем не менее эти результаты не могут быть обобщены для всех случаев мертворождений, так как в исследованиях не проводилась стратификация в зависимости от срока гестации.

Данное исследование направлено на изучение факторов риска АГП на разных сроках беременности, что в дальнейшем позволит сформулировать стратегии по снижению частоты предотвратимых антенатальных потерь в стране.

Цель исследования — выявить клинико-анамнестические факторы риска АГП в зависимости от срока гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование типа «случай — контроль» проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН в филиале женской консультации ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ.

Из исследования исключены пациентки с многоплодной беременностью, а также те, у кого отсутствовал гестационный возраст, не было данных о сроке взятия на учет по беременности, о возрасте, массе тела до беременности, росте, статусе курения. Беременные с любым видом врожденного порока развития плода дополнительно исключены, чтобы минимизировать эффект потенциально неизбежного мертворождения.

В исследование вошли 82 пациентки с АГП и 30 женщин, родивших живых детей. Участницы были стратифицированы на четыре группы в зависимости от срока гестации и исхода беременности: I группа — пациентки с АГП в 22⁰–27⁶ недель гестации (n = 26), II группа — пациентки с АГП в 28⁰–36⁶ недель гестации (n = 29), III группа — пациентки с АГП в 37⁰–41⁶ недель гестации (n = 27), IV группа — женщины, родившие живых детей.

С помощью анкетирования, выкопировки из индивидуальных карт беременных и рожениц, историй родов, обменных и амбулаторных карт оценивались следующие показатели: возраст, росто-весовые показатели, вредные привычки до беременности, гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Учитывались также срок постановки на учет по беременности и прохождение скрининга I триместра на сроке 11–13⁶ недель гестации.

От всех пациенток, вошедших в исследование, получено письменное информированное согласие на публикацию данных.

Оценка статистической значимости результатов производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26, разработанной компанией International Business Machines (IBM), США.

Количественные показатели при нормальном распределении указывались в виде среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (SD) и 95% доверительного интервала (ДИ).

При распределении, отличном от нормального, рассчитывались медиана (Me) и межквартильный размах (Q1–Q3).

При нормальном распределении количественных показателей для выявления значимости различий между параметрами случайных величин нескольких (> 2) групп применяли F-критерий Фишера (при однородных дисперсиях) или F-критерий Фишера в модификации Уэлча (при разнородных дисперсиях) (уровень значимости $p < 0,05$). Если выявлялись статистически значимые различия между группами, выполнялся post-hoc анализ. Выбор апостериорного критерия зависел от равенства дисперсий сравниваемых выборок: при однородных дисперсиях применяли критерий Тьюки, а при разнородных — критерий Геймса — Хауэлла.

При распределении количественных показателей, отличном от нормального, для выявления значимости различий между параметрами случайных величин более двух групп применяли критерий Краскела — Уоллиса (уровень значимости $p < 0,05$).

Для качественных признаков указывались абсолютные и относительные частоты (%). Сравнение долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось с помощью точного критерия Фишера, (уровень значимости $p < 0,05$). Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался параметр отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании оценивались возраст беременных, их антропометрические характеристики (масса и индекс массы тела, ИМТ), срок постановки на учет по беременности. Отмечены статистически значимые различия по возрасту в зависимости от срока и исхода беременности ($p = 0,004$) (табл. 1). С помощью апостериорного критерия Тьюки установлено, что пациентки с АГП на сроке 22⁰–27⁶ недель беременности статистически значимо старше женщин, роды которых закончились рождением живого ребенка ($p = 0,002$).

Статистически значимыми оказались также различия между группами в сроке постановки на учет по беременности, в массе и ИМТ. Пациентки с АГП на сроке 28⁰–36⁶ недель были поставлены на учет по беременности существенно

Таблица 1. Сравнение возраста пациенток с антенатальной гибелью плода (АГП) и с родами живым плодом

Table 1. Comparison of the age of patients with antenatal fetal death and live birth

Группа	Возраст, годы		p
	M ± SD	95% доверительный интервал	
АГП на сроке 22 ⁰ –27 ⁶ недель*	34,08 ± 6,42	31,48–36,67	0,004
АГП на сроке 28 ⁰ –36 ⁶ недель	29,97 ± 5,85	27,74–32,19	
АГП на сроке 37 ⁰ –41 ⁶ недель	31,44 ± 6,15	29,01–33,88	
Роды живым плодом	28,35 ± 5,29	26,41–30,49	

* Отличие от группы с родами живым плодом статистически значимо ($p = 0,002$).

* The difference from the live birth group is statistically significant ($p = 0.002$).

позже, чем женщины с родами живым плодом ($p = 0,001$) и с АГП в сроках 22⁰–27⁶ и 28⁰–36⁶ недель ($p = 0,022$ и $p = 0,016$ соответственно). В таблице 2 представлены результаты сравнения сроков постановки на учет в женской консультации у пациенток с АГП и с родами живым плодом.

Нами установлено, что масса тела до беременности статистически значимо выше в группах пациенток с АГП, чем в группе, в которой произошли роды живым плодом ($p < 0,001$) (табл. 3). ИМТ до беременности у пациенток в группах АГП на 28⁰–36⁶ и 37⁰–41⁶ недель тоже был статистически значимо выше, чем у женщин с родами живым плодом.

В исследовании также оценены вредные привычки до беременности и экстрагенитальные заболевания в группах. Результаты представлены в таблице 4.

Среди пациенток с АГП на сроке 22⁰–27⁶ недель чаще встречались ОРВИ с подъемом температуры во время беременности (34,6%) и бессимптомная бактериурия (57,7%), чем среди женщин с родами живым плодом ($p = 0,027$ и $p < 0,001$ соответственно). Шансы АГП на 22⁰–27⁶ неделях увеличивались при ОРВИ во время беременности с подъемом температуры в 4,94 раза (95% ДИ: 1,17–20,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,305$). При бессимптомной бактериурии шансы АГП в 22⁰–27⁶ недель беремен-

ности возрастали в 19,77 раза (95% ДИ: 3,87–100,97), между сопоставляемыми признаками была относительно сильная связь ($V = 0,558$).

Основными факторами риска АГП на сроке 28⁰–36⁶ недель являлись постановка на учет позже 12 недель беременности ($p < 0,001$; относительно сильная связь, $V = 0,548$), анемия ($p = 0,002$; относительно сильная связь, $V = 0,417$), курение ($p = 0,049$; средняя связь, $V = 0,272$).

У пациенток с АГП на сроке 37⁰–41⁶ недель статистически значимо чаще встречались презеклампсия (ПЭ) ($p = 0,016$; средняя связь, $V = 0,342$), анемия ($p = 0,004$; средняя связь, $V = 0,386$), аномалии пуповины ($p = 0,041$; средняя связь, $V = 0,292$), курение ($p = 0,042$; средняя связь, $V = 0,291$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашего исследования было выявление клинико-анамнестических факторов риска АГП на разных сроках беременности.

Возраст беременной ≥ 35 лет является фактором риска женского бесплодия, невынашивания беременности, хромосомных аномалий плода, АГП и акушерских неблагоприятных исходов [6]. В последние годы средний возраст первородящих беременных значительно увеличился. Женщины откладывают рождение детей, чтобы достичь образовательных и карьерных целей. Ряд исследований продемонстрировали, что у пациенток в возрасте ≥ 40 лет был значительно более высокий риск смерти, мертворождения, перинатальной и неонатальной смерти, задержки роста плода, поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных, ПЭ, преждевременных родов, кесарева сечения, чем у женщин моложе 40 лет [6–8]. Мы также установили, что у женщин старшего возраста риск АГП до 28 недель беременности значительно выше, чем у участниц контрольной группы, роды которых закончились рождением живых детей.

В нашем исследовании показано, что женщины, родившие живых детей, раньше встают на диспансерный учет по беременности. Как правило, такие пациентки чаще бывают в женской консультации и более четко соблюдают рекомендации врачей [8].

Ежегодно в мире около 39 млн беременностей осложняются материнским ожирением [9]. Показатели ожирения за последние 2–3 десятилетия значительно возросли, и все чаще беременность осложняется морбидным ожирением [9]. С.А. Ikedionwu и соавт. установили, что частота мертворождения выше у пациенток с ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела, что согласуется с нашими результатами [9].

Таблица 2. Сравнение сроков постановки на учет в женской консультации у пациенток с антенатальной гибелью плода (АГП) и с родами живым плодом

Table 2. Comparison of the timing of registration at the antenatal clinic for patients with antenatal fetal death and with live birth

Группа	Срок постановки на учет, недели		p
	Me [Q1–Q3]	min–max	
АГП на сроке 22 ⁰ –27 ⁶ недель ₁	9,5 [8–12]	6–18	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,016$ $p_{2-4} = 0,001$
АГП на сроке 28 ⁰ –36 ⁶ недель ₂	13 [9,5–16,5]	6–24	
АГП на сроке 37 ⁰ –41 ⁶ недель ₃	9 [8–11]	7–28	
Роды живым плодом ₄	8 [8–10]	7–15	

Таблица 3. Сравнение массы тела и индекса массы тела (ИМТ) до беременности у пациенток с антенатальной гибелью плода (АГП) и с родами живым плодом

Table 3. Comparison of body weight and body mass index before pregnancy in patients with antenatal fetal death and with live birth

Группа	Масса тела, кг		ИМТ, кг/м ²	
	Me [Q1–Q3]	min–max	Me [Q1–Q3]	min–max
АГП в сроке 22 ⁰ –27 ⁶ недель ₁	64,5 [54,0–75,5]	52–93	22,17 [20,47–26,11]	19,27–33,09
АГП в сроке 28 ⁰ –36 ⁶ недель ₂	64 [57–75]	55–95	22,95 [21,33–26,93]	19,49–34,11
АГП в сроке 37 ⁰ –41 ⁶ недель ₃	67 [63–90]	58–110	23,39 [22,10–34,84]	20,48–36,75
Роды живым плодом ₄	57 [52–62]	49–90	20,96 [20,44–22,43]	19,38–31,14
p	$p < 0,001$ $p_{1-4} = 0,006$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$		$p < 0,001$ $p_{2-4} < 0,008$ $p_{3-4} < 0,001$	

Однако К. Mahomed и соавт. не выявили значимую связь между показателями мертворождения и увеличением ИМТ [10].

Беременность создает уникальный иммунологический парадокс: материнская иммунная система должна пройти сложную адаптацию, чтобы обеспечить толерантность к полуаллогенному плоду, одновременно поддерживая надежную защиту от инвазивных патогенов [11, 12]. Следствием иммунологической толерантности является повышенная восприимчивость к инфекции [11, 12].

С. Kenmoe и соавт. установили, что тяжелые заболевания, вызванные респираторными инфекциями, такие как COVID-19, грипп и респираторно-синцитиальный вирус, ассоциированы с повышенным риском АГП и преждевременных родов [11]. Эти данные совпадают с полученными нами результатами. Но А.К. Regan и соавт. при сравнении беременных женщин с положительным и отрицательным результатами теста на респираторно-синцитиальный вирус не обнаружили статистически значимые различия в вероятности мертворождения [13].

У. Muthiani и соавт. продемонстрировали, что скрининг и лечение бессимптомной бактериурии могут снизить риск мертворождения, что соответствует нашим результатам [14].

Курение является модифицируемым фактором риска неблагоприятных исходов беременности [15]. Как показали многочисленные исследования, активное и пассивное курение матери во время беременности увеличивает риск АГП

[16]. Кроме того, курение партнера считается независимым фактором риска задержки роста плода и мертворождения, независимо от того, курит ли женщина [17, 18].

Анемия — это наиболее распространенный дефицит питательных веществ у беременных женщин [19]. Текущая ситуация в мире не соответствует графику достижения цели в области питания, установленной 65-й Всемирной ассамблеей здравоохранения, которая направлена на снижение распространенности анемии среди женщин репродуктивного возраста к 2025 году на 50%¹.

Из-за высокой частоты анемии любые неблагоприятные исходы для матери и плода, связанные с этим заболеванием во время беременности, будут оказывать существенное влияние на общественное здравоохранение [19]. Н. Shi и соавт. продемонстрировали, что анемия тяжелой степени во время беременности повышала риск развития плацентарной недостаточности и антенатальной гипоксии [19]. Однако авторы установили, что анемия легкой степени связана со снижением материнской и фетальной смертности [19].

Таким образом, следует рекомендовать вмешательства при умеренной и тяжелой анемии, но при низких уровнях гемоглобина во время беременности нужно относиться с осторожностью к назначению лечения, пока не будут поняты их последствия для матери и плода.

ПЭ является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [20]. В нашем

Таблица 4. Сравнение экстрагенитальных заболеваний, статуса курения и преэклампсии в зависимости от срока гестации при антенатальной гибели плода (АГП), n (%)^{*}

Table 4. Comparison of extragenital diseases, smoking status and preeclampsia depending on the gestational age in antenatal fetal death, n (%)^{*}

Группа		Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности с повышением температуры	Бессимптомная бактериурия	Преэклампсия	Анемия	Аномалии пуповины	Курение
Группы АГП	22 ⁰ –27 ⁶ недель (n = 26)	9 (34,6)	15 (57,7)	0	6 (23,1)	3 (11,5)	1 (3,8)
	p	0,027	< 0,001	0,495	0,486	0,089	1,00
	ОШ; 95% ДИ	4,94; 1,17–20,80	19,77; 3,87–100,97	–	–	–	–
	28 ⁰ –36 ⁶ недель (n = 29)	5 (17,2)	6 (20,7)	6 (20,7)	15 (51,7)	3 (10,3)	6 (20,7)
	p	0,465	0,140	0,140	0,002	0,107	0,049
	ОШ; 95% ДИ	–	–	–	7,23; 2,02–25,96	–	8,86; 1,76–44,66
	37 ⁰ –41 ⁶ недель (n = 27)	5 (18,5)	5 (18,5)	9 (33,3)	13 (48,1)	4 (14,8)	6 (22,2)
	p	0,453	0,233	0,016	0,004	0,041	0,042
	ОШ; 95% ДИ	–	–	7,25; 1,41–37,42	6,27; 1,72–22,84	7,83; 0,88–69,62	8,57; 0,96–76,53
Контрольная группа — роды живым плодом (n = 30)		2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	0	1 (3,3)

^{*} Значения p указаны для отличий от контрольной группы.

^{*} P-values are given for differences from the control group.

¹ World Health Organization. Global nutrition monitoring framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. World Health Organization; 2017. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513609> (дата обращения — 15.05.2025).

исследовании риск АГП увеличивался в 7,25 раза у женщин с ПЭ, что согласуется с данными Y. Yang и соавт. Они показали, что риск мертворождения повышается в 10 раз у женщин с ПЭ по сравнению с таковым у здоровых беременных [20].

Аномалии пуповины могут привести к недостаточной доставке кислорода и питательных веществ к плоду и замедлить выведение метаболитов [21]. Частота аномалий пуповины, связанных с мертворождением, составляет 2,5–30% [21]. Однако диагностические критерии, используемые для определения аномалий пуповины в случае АГП, четко не определены, а подтверждения с помощью аутопсии встречаются редко. I.A. Hamad и соавт. в проспективном когортном исследовании обнаружили, что 19% всех случаев АГП и 28% случаев мертворождения на сроке 32 недели и более были связаны с аномалиями пуповины [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение факторов риска играет решающую роль в прогнозировании и профилактике АГП. Осведомленность о них женщины, планирующих беременность, имеет большое значение для принятия обоснованных решений. Курение, поздняя постановка на учет и ожирение являются модифицируемыми поведенческими факторами риска АГП и должны учитываться при каждой беременности.

За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в скрининге ПЭ. Но традиционный подход, предложенный в рекомендациях National Institute for Health and Care Excellence или American College of Obstetrics and Gynecology, основанных на контрольном списке материнских факторов

риска, имеет ограниченную прогностическую эффективность и больше не может считаться достаточным для эффективного прогнозирования ПЭ. Важнейшее направление будущих исследований — оценка комплексного подхода к лечению ПЭ от скрининга в I триместре до стратификации риска развивающейся ПЭ во II и III триместрах.

При аномалиях пуповины риск растет по мере увеличения срока беременности. Поскольку большинство случаев антенатальных потерь, связанных с аномалией пуповины, являются внезапными и непредсказуемыми, беременным женщинам необходимо обращать внимание на характер шевелений плода, чтобы предотвратить задержку в диагностике внутриутробной гипоксии.

Врачам разных специальностей следует пересмотреть тактику ведения пациенток с бессимптомной бактериурией, анемией и ОРВИ во время беременности.

Своевременная диагностика дефицита железа, включение в рацион продуктов, богатых этим микроэлементом, помогут увеличить запас железа, доступного для трансплацентарной передачи плоду. Однако в то время как добавки железа эффективны у беременных с железодефицитной анемией, эффективность их у пациенток с анемией воспаления и мегалобластной анемией незначительна. Системное воспаление замедляет желудочно-кишечную абсорбцию железа, препятствует экспорту микроэлемента из кишечных энтероцитов в плазму и тем самым ограничивает эффективность добавок. Таким образом, требуется дифференциальная диагностика причин анемии и патогенетически обоснованное ее лечение.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Муковникова Е.В. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Оразмуратов А.А. — общее руководство, администрирование проекта; Хубецова М.Т. — разработка методологии, внесение окончательных исправлений; Апресян А.А. — обзор публикаций по теме статьи, создание черновика; Артеева А.М. — отбор и исследование пациенток, создание черновика; Лисюкова А.А. — создание черновика, визуализация.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mukovnikova, E.V. — study design development, statistical data processing, manuscript editing; Orazmuratov, A.A. — general management, project administration; Khubetsova, M.T. — methodology development, final corrections; Apresyan, A.A. — review of publications on the topic of the article, creation of a draft; Arteeva, A.M. — patient selection and study, creation of a draft; Lisyukova, A.A. — draft creation, visualization.

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.

Информированное согласие / Consent for publication

Все участницы были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное добровольное согласие на свое участие и публикацию данных.
All participants were informed about the purposes and methodology of the study and provided written voluntary consent for their participation and publication of data.

Об авторах / About the authors

Муковникова Екатерина Васильевна / Mukovnikova, E.V. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 3246-7372. <https://orcid.org/0000-0001-9646-0156>. E-mail: mukovnikova1997@gmail.com
Оразмуратов Агамурат Акмамедович / Orazmuratov, A.A. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 3240-2959. <https://orcid.org/0000-0003-0145-6934>. E-mail: orazmurzov_aa@rudn.university
Хубецова Майя Темболовна / Khubetsova, M.T. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 9669-6190. <https://orcid.org/0000-0002-0289-3020>. E-mail: khubetsova-mt@rudn.ru
Апресян Ангелина Арменовна / Apresyan, A.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. <https://orcid.org/0000-0001-8824-1893>. E-mail: lina.apresyan.98@gmail.com
Артеева Ангелина Мухамедовна / Arteeva, A.M. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. <https://orcid.org/0009-0005-5974-878X>. E-mail: angelartee@mail.ru
Лисюкова Анастасия Алексеевна / Lisyukova, A.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. <https://orcid.org/0009-0004-5172-4145>. E-mail: a_lisyukova@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Bernis L., Kinney M.V., Stones W., Hooper-Bender P.T. et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series Study Group; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series Advisory Group. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet*. 2016;387(10019):703–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00954-X
- Жаканова Л.К., Еспаева Р.Н., Сериалиева Ж.Е., Орымбаева Л.А. и др. Анализ показателей перинатальной смертности по г. Алматы за 2018–19 гг. Наука о жизни и здоровье. 2020;2:163–7. Zhakanova L.K., Espaeva R.N., Seralieva Zh.E., Orymbaeva L.A. et al. Analysis of perinatal mortality indicators in the city of Almaty for 2018–2019. *Life and Health Science*. 2020;2:163–7. (in Russian). DOI: 10.24411/1995-5871-2020-10100
- Иванов И.И., Ляшенко Е.Н., Косолапова Н.В., Черипко М.В. и др. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(1):37–41. Ivanov I.I., Lyashenko E.N., Kosolapova N.V., Cheripko M.V. et al. Antenatal fetal death: unsolved problems. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2020;23(1):37–41. (in Russian). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41
- Камилова М.Я., Джонмахмадова П.А., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Частота и структура причин мертворождений в зависимости от уровня родовспомогательного учреждения. Доктор.Ру. 2020;19(8):61–5. Kamilova M.Ya., Dzhonmakhammadova P.A., Ishan-Khodzhaeva F.R. The relationship of rates and causes of stillbirth to obstetric facility level. *Doctor.Ru*. 2020;19(8):61–5. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-61-65
- Li Z., Kong Y., Chen S., Subramanian M. et al. Independent and cumulative effects of risk factors associated with stillbirths in 50 low- and middle-income countries: a multi-country cross-sectional study. *EclinicalMedicine*. 2022;54:101706. DOI: 10.1016/j.eclim.2022.101706
- Saccone G., Gragnano E., Ilardi B., Marrone V. et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;159(1):43–55. DOI: 10.1002/ijgo.14100
- Dunne J., Tessema G.A., Gebremedhin A.T., Pereira G. Bias in the association between advanced maternal age and stillbirth using left truncated data. *Sci. Rep.* 2022;12(1):19214. DOI: 10.1038/s41598-022-23719-3
- Avagliano L., Loghi M., D'Errico A., Simeoni S. et al. Risk of stillbirth in older mothers: a specific delivery plan might be considered for prevention. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(21):4137–41. DOI: 10.1080/14767058.2020.1847075
- Ikedionwu C.A., Dongarwar D., Yusuf K.K., Ibrahim S. et al. Pre-pregnancy maternal obesity, macrosomia, and risk of stillbirth: a population-based study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;252:1–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.004
- Mahomed K., Chan G., Norton M. Obesity and the risk of stillbirth — a reappraisal — a retrospective cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;255:25–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.044
- Kenmoe S., Chu H.Y., Dawood F.S., Milucky J. et al. Burden of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infections during pregnancy. *J. Infect. Dis.* 2024;229(suppl.1):S51–60. DOI: 10.1093/infdis/jiad449
- Kayem N.D., Benson C., Aye C.Y.L., Barker S. et al. Lassa fever in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* 2020;114(5):385–96. DOI: 10.1093/trstmh/traa011
- Regan A.K., Klein N.P., Langley G., Drews S.J. et al. Respiratory syncytial virus hospitalization during pregnancy in 4 high-income countries, 2010–2016. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(12):1915–18. DOI: 10.1093/cid/ciy439
- Muthiani Y., Hunter P.J., Näsänen-Gilmore P.K., Koivu A.M. et al. Antenatal interventions to reduce risk of low birth weight related to maternal infections during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023;117(suppl.2):S118–33. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.02.025
- Hamadneh S., Hamadneh J. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: a study from a developing country. *Ann. Glob. Health.* 2021;87(1):122. DOI: 10.5334/aogh.3384
- Adibelli D., Kirca N. The relationship between gestational active and passive smoking and early postpartum complications. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;33(14):2473–9. DOI: 10.1080/14767058.2020.1763294
- Chen M.M., Chiu C.H., Yuan C.P., Liao Y.C. et al. Influence of environmental tobacco smoke and air pollution on fetal growth: a prospective study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(15):5319. DOI: 10.3390/ijerph17155319
- Qu Y., Chen S., Pan H., Zhu H. et al. Exposure to tobacco smoke and stillbirth: a national prospective cohort study in rural China. *J. Epidemiol. Community Health.* 2020;74(4):315–20. DOI: 10.1136/jech-2019-213290
- Shi H., Chen L., Wang Y., Sun M. et al. Severity of anemia during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(2):e2147046. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046
- Yang Y., Le Ray I., Zhu J., Zhang J. et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(5):e218401. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401
- Hammad I.A., Blue N.R., Allshouse A.A., Silver R.M. et al. Umbilical cord abnormalities and stillbirth. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(3):644–52. DOI: 10.1097/AOG.00000000000003676 

Поступила / Received: 04.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2025

Аntenатальная гибель плода: возможности прогнозирования и профилактики

О.Ю. Иванова ✉, А.С. Рубцова, Н.А. Пономарёва, Ю.С. Никулина

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Совершенствование возможностей прогнозирования антенатальной гибели плода путем проведения комплексной оценки клинико-анамнестических, биохимических и морфологических факторов риска.

Дизайн. Ретроспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы данные 208 историй родов пациенток за 2021–2023 гг. Основную группу составили 155 женщин, беременность у которых осложнилась антенатальной гибелью плода, группу сравнения — 53 пациентки, беременность и роды у которых протекали без осложнений. Учитывались данные семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнезов, результаты первого пренатального скрининга с оценкой функциональной активности трофобласта (β хорионического гонадотропина человека и ассоциированного с беременностью протеина А). Ретроспективно осуществлялась балльная оценка степени перинатального риска (по шкале факторов перинатального риска В.Е. Радзинского и соавт., 2018 г.), согласно которой у пациенток, набравших до 15 баллов, перинатальный риск расценивался как низкий, от 15 до 24 баллов — средний, более 25 баллов — высокий. В послеродовом периоде проводилось морфологическое исследование плаценты с макро- и микроскопическим анализом.

Результаты. В группе женщин, беременность которых осложнилась антенатальной гибелью плода, отмечалась комбинация пре-, плацентарных, плацентарных и постплацентарных факторов риска. Согласно данным ROC-анализа, при комбинации социально-демографических, соматических, гинекологических и гравидарных факторов величина перинатального риска, превышающая 9 баллов, увеличивает вероятность антенатальной гибели плода.

Заключение. Анализ клинико-анамнестических данных с последующей комплексной динамической оценкой факторов риска позволит не только выделять группы риска, но и существенно объективизировать прогноз исходов беременности, сроков и методов родоразрешения.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, биохимическая функция хориона, факторы риска.

Для цитирования: Иванова О.Ю., Рубцова А.С., Пономарёва Н.А., Никулина Ю.С. Антенатальная гибель плода: возможности прогнозирования и профилактики. Доктор.Ру. 2025;24(5):18–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-18-27

Intrauterine Foetal Death: Prognosis and Prevention

O.Yu. Ivanova ✉, A.S. Rubtsova, N.A. Ponomareva, Yu.S. Nikulina

Kursk State Medical University; Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The aim of the study was improving the possibilities of predicting intrapartum fetal death by conducting a comprehensive assessment of clinical, anamnestic, biochemical and morphological risk factors.

Design. A retrospective cohort study.

Materials and methods. The data of 208 birth histories of patients for 2021–2023 whose pregnancies ended in intrapartum fetal death (155 women — the main group) and 53 histories of patients with uncomplicated pregnancy and childbirth (comparison group) were analyzed. We searched information of family, obstetric-gynecological and somatic anamnesis, the results of the first prenatal screening with an assessment of the functional activity of the trophoblast (β human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A). Retrospectively, a point assessment of the degree of perinatal risk was carried out (the scale of perinatal risk factors by V.E. Radzinsky et al., 2018), according to which patients who scored up to 15 points were regarded as belonging to a low degree, from 15 to 24 points — to an average, and above 25 points — to a high degree of perinatal risk). In the postpartum period, a morphological examination of the placenta was performed with macro- and microscopic analysis.

Results. In the group of women whose pregnancy was complicated by antenatal fetal death, a combination of pre-, placental and post-placental risk factors was noted. According to the ROC-curve analysis, with a combination of socio-demographic, somatic, gynecological and gravidary factors, the value of perinatal risk exceeding 9 points increases the likelihood of antenatal fetal death.

Conclusion. The analysis of clinical and anamnestic data followed by a comprehensive dynamic assessment of risk factors will allow not only the identification of risk groups, but also significantly objectify the prognosis of pregnancy outcomes, timing and methods of delivery.

Keywords: intrapartum fetal death, biochemical function of the chorion, risk factors.

For citation: Ivanova O.Yu., Rubtsova A.S., Ponomareva N.A., Nikulina Yu.S. Intrauterine foetal death: prognosis and prevention. Doctor.Ru. 2025;24(5):18–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-18-27

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота антенатальной гибели плода составляет 2,6 млн в год [1]. В США показатель антенатальной гибели плода — 5,9‰ на

1000 родов, в России — 6,76‰ на 1000 родов, в частности в Центральном федеральном округе — 4,95‰, в Курском регионе — 5,25‰¹.

¹ Федеральное государственное статистическое наблюдение Российской Федерации (Росстат). Перинатальная смертность по субъектам Российской Федерации за 2022 год. М.: Росстат. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения — 15.05.2025).

✉ Иванова Оксана Юрьевна / Ivanova, O.Yu. — E-mail: ivanovao1@mail.ru

Согласно результатам эпидемиологических исследований, женщины, в анамнезе которых были мертворождения, в последующие беременности имели повышенный риск антенатальной гибели плода (отношение шансов — 4,83, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,77–6,18), развития преэклампсии, отслойки плаценты и преждевременных родов [2–4].

У пациенток с анамнезом внутриутробных потерь плода в долгосрочной перспективе выше вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и более ранней смерти [5, 6].

Последствия внутриутробной гибели плода ложатся тяжелым эмоциональным бременем как на членов семьи, потерявших ребенка, так и на медицинских работников, испытывающих чувство вины, страха, фрустрации и неуверенности в собственных профессиональных компетенциях [7].

Помимо медицинских и психологических проблем, каждый случай антенатальной гибели плода дает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения, поэтому важны анализ причин, приведших к антенатальной потере плода, и разработка алгоритма их устранения [8].

По современным представлениям, в основе антенатальных потерь лежит внутриутробная гипоксия, вызванная действием факторов, влияющих на функционирование фетоплацентарного комплекса. Выделяют преплацентарные факторы, к которым относятся инфекционно-воспалительные и сердечно-сосудистые заболевания матери; маточно-плацентарные факторы, обусловленные нарушениями процессов цитотрофобластической инвазии и, как следствие, ангиогенеза плаценты, и факторы, связанные с нарушением плацентарно-плодового кровообращения (отслойка плаценты, тромбоз сосудов пуповины, инфекционные заболевания плода) [1]².

Наиболее часто к внутриутробной гибели приводят умеренная преэклампсия (9–51/1000), гестационный сахарный диабет (6–35/1000), перенашивание (14–40/1000 родов), заболевания мочевыделительной системы (15–200/1000) [4]. Однако более трети случаев антенатальной гибели плода остаются необъяснимыми [9]³. Поэтому одним из резервов снижения частоты мертворождений является интегральная оценка существующих групп факторов риска [10]⁴ с дальнейшей разработкой персонализированной тактики ведения беременности.

Цель исследования: совершенствование возможностей прогнозирования антенатальной гибели плода путем проведения комплексной оценки клинико-анамнестических, биохимических и морфологических факторов риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 208 историй родов пациенток за 2021–2023 гг., проходивших лечение в акушерско-гинекологических стационарах Курской области: основная группа (ОГ) — 155 женщин, беременность которых завер-

шилась антенатальной гибелью плода, группа сравнения (ГС) — 53 пациентки с неосложненным течением беременности и родов, родившие живых доношенных детей без признаков перинатальных ишемически-гипоксических повреждений.

Критериями не включения (1384 женщин) в исследование были многоплодная беременность, беременность, развившаяся вследствие процедуры экстракорпорального оплодотворения, и беременность, завершившаяся рождением плодов с врожденными пороками развития (рис. 1).

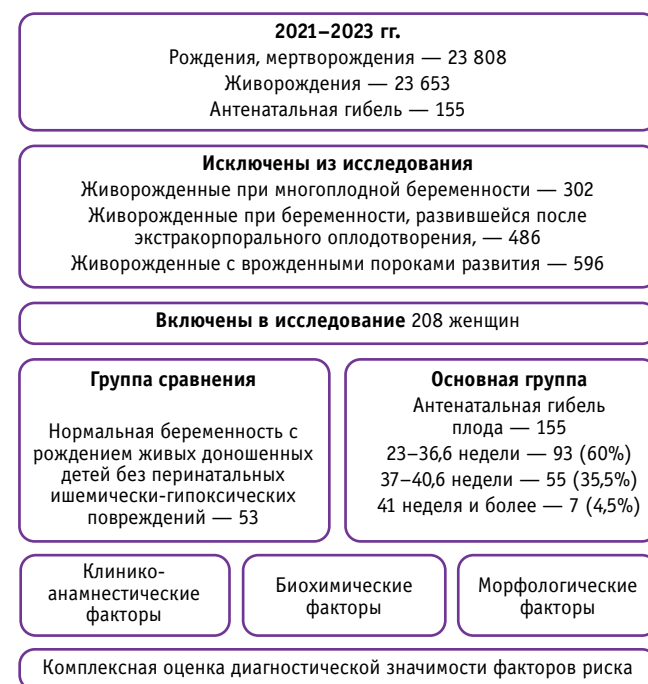
По возрастному составу, массо-ростовым показателям, паритету беременности и родов пациентки, вошедшие в исследование, были сопоставимы (табл. 1).

Роды у 93 (60%) пациенток, беременность которых завершилась антенатальной гибелью плода, произошли на сроках от 23 до 36,6 недели гестации ($p < 0,001$), у 55 (35,5%) были срочными, у 7 (4,5%) — запоздалыми. Диагноз мертворождения ставился на основании нулевой оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения и отсутствии признаков жизнедеятельности новорожденного [2, 3]⁵.

После получения добровольного информированного согласия пациенток проведен ретроспективный анализ данных семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнезов путем изучения индивидуальных карт (форма 111/у), обменной карты беременной (форма 113/у-20), медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), историй родов (форма 096/у), результатов первого

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design



² Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации. М.: РОАГ; 2023. 30 с.

³ Иванова О.Ю., Снегирёва Л.В., Телегин А.А., Орехова М.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023617038 Российская Федерация. Информационная система для интегральной оценки риска развития осложнений, ассоциированных с нарушенной плацентацией: № 2023615494; заявл. 21.03.2023; опублик. 04.04.2023 / заявитель ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

⁴ Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2023. 104 с.; Федеральное государственное статистическое наблюдение Российской Федерации (Росстат). Перинатальная смертность по субъектам Российской Федерации за 2022 год.

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Таблица 1. Характеристики пациенток, вошедших в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the researcher

Показатель	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Возраст, годы, Ме [Q1–Q3]	29,00 [25,00; 31,00]	30,00 [24,00; 34,25]	0,139
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1–Q3]	26,70 [24,60; 29,00]	26,37 [23,36; 29,37]	0,519
Количество родов, Ме [Q1–Q3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,209
Первобеременные первородящие, n (%)	15 (28,3)	50 (32,3)	0,592
Повторнобеременные первородящие, n (%)	28 (52,8)	74 (47,7)	
Повторнобеременные повторнородящие, n (%)	10 (18,9)	31 (20,1)	

пренатального скрининга (11–13,6 недели) с оценкой функциональной активности трофобласта — β хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А)⁶.

Ретроспективно осуществлялась балльная оценка степени перинатального риска по шкале В.Е. Радзинского и соавт. (2018), согласно которой перинатальный риск у пациенток, набравших до 15 баллов, расценивался как низкий, от 15 до 24 баллов — средний, более 25 баллов — высокий [4]⁷.

В послеродовом периоде осуществлялось морфологическое исследование плаценты с макро- и микроскопическим анализом. При проведении морфометрического исследования плаценты измеряли ее массу, максимальный и минимальный диаметр, толщину с последующим вычислением объема. Микроскопически осуществлялась оценка строения плацентарного дерева, типов ворсин, степени их дифференцировки, выраженности компенсаторно-приспособительных реакций, состояния сосудистого русла, базальной и хориальной пластинок, наличия или отсутствия воспалительных и дистрофических изменений в плаценте. Плодовые оболочки оценивались по наличию воспалительной реакции и дистрофических изменений; в пуповине определялось состояние вартонова студня, наличие воспалительных изменений, тромбоза сосудов [11].

Статистический анализ производился с использованием программы StatTech v. 4.3.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ, а при отсутствии нормального распределения — с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные приведены в виде абсолютных значений и процентов.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с применением t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, производилось при помощи U-критерия Манна — Уитни. Сравнение долей номинативных признаков при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовался метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ социально-демографических характеристик показал, что среди участниц группы с антенатальной гибелью плода значимо чаще встречались жительницы сельской местности, замужние женщины, а зависимость от никотина зафиксирована только в ОГ ($p < 0,001$, $p = 0,048$, $p < 0,001$ соответственно) (табл. 2).

К моменту постановки на учет в группе с антенатальной гибелью соматически здоровыми признаны менее половины обследованных (40,6%); в 86 (55,4%) случаях выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и практически в каждом пятом случае (18,7%) отмечена сочетанная экстрагенитальная патология (табл. 3).

Подавляющее большинство пациенток выделенных групп были признаны гинекологически здоровыми (ГС — 44 (83%), ОГ — 98 (63,2%), $p = 0,001$), однако в ОГ прерывания беременности по типу самопроизвольного раннего выкидыша были у 6 (3,9%) обследованных, у каждой пятой пациентки — инструментальные прерывания беременности ($n = 30$; 19,4%), первичное бесплодие — у 6 (3,9%) женщин, вагинит — у 14 (9%), указания на хронический эндометрит — у 2 (1,3%), на инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, вирус папилломы человека), — у 5 (3,2%) обследованных (табл. 4).

Обращает на себя внимание, что первый пренатальный скрининг прошли лишь 42 (27%) беременные ОГ. Анализ биохимической функции хориона не выявил статистически значимые различия в уровнях β -ХГЧ и РАРР-А при физиологическом течении беременности и при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода, однако доля пациенток со значениями β -ХГЧ и РАРР-А, не превышающими 0,8 Мом, в ОГ была значимо выше, чем в ГС ($p < 0,05$) (табл. 5).

Исследование особенностей течения беременности, осложненной антенатальной гибелью плода, показало, что к моменту постановки на учет явления бессимптомной бактериурии (рост *Staphylococcus aureus* в концентрации выше 105) имели место у 7 (4,5%) пациенток. В ОГ значимо чаще отмечались эпизоды острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с подъемом температуры тела более 38°C в пер-

⁶ Иванова О.Ю., Снегирёва Л.В., Телегин А.А., Орехова М.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023617038 Российская Федерация. Информационная система для интегральной оценки риска развития осложнений, ассоциированных с нарушенной плацентацией...

⁷ Прегравидарная подготовка. Клинический протокол...

Таблица 2. Социально-демографические характеристики пациенток, n (%)

Table 2. Socio-demographic characteristics of the patients, n (%)

Показатель	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Возраст: • ранний репродуктивный; • репродуктивный; • поздний репродуктивный	4 (7,5) 48 (90,6) 1 (1,9)	10 (6,5) 126 (81,2) 19 (12,3)	0,087
Место жительства: • село; • город	8 (15,1) 45 (84,9)	69 (44,5) 86 (55,5)	< 0,001
Семейное положение: • не замужем; • замужем	27 (50,9) 26 (49,1)	74 (47,7) 81 (52,3)	0,048
Занятость: • безработная; • работающая	27 (50,9) 26 (49,1)	78 (50,3) 77 (49,7)	0,839
Зависимость от никотина: • нет; • есть	53 (100,0) 0	139 (89,6) 16 (10,4)	< 0,001

вой половине беременности, признаки рецидивирующей угрозы прерывания, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), ультразвуковые маркеры внутриутробного инфицирования (ВУИ), признаки нарушений углеводного обмена, гестационного пиелонефрита, раннего дебюта преэклампсии и задержки роста плода (ЗРП) (табл. 6).

Подсчет отношения шансов развития антенатальной гибели плода показал, что статистически значимо повышают ее вероятность перенесенная в первом триместре ОРВИ с подъемом температуры выше 38°C и угроза прерывания; во втором триместре — отслойка нормально расположенной плаценты, экстракраниальные и плацентарно-амниотические ультразвуковые маркеры ВУИ [5, 12], лабораторные признаки геста-

ционного сахарного диабета, гестационная артериальная гипертензия и гестационный пиелонефрит; в третьем триместре — преэклампсия, ПОНРП и плацентарные нарушения (табл. 7).

Результаты макроскопического исследования плаценты выявили значимое уменьшение ее объема и массы при беременности, осложнившейся внутриутробной смертью плода ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

В плацентах пациенток с антенатальной гибелью плода значимо чаще были признаки нарушения дифференцировки ворсин (незрелые ворсины — 17 (11%), $p = 0,017$; промежуточные недифференцированные ворсины — 99 (63,9%), $p < 0,01$; эмбриональные ворсины — 19 (12,3%), $p < 0,01$) и воспалительные изменения плаценты (децидуит — 29

Таблица 3. Структура соматической патологии у пациенток, n (%)

Table 3. The structure of somatic pathology among patients, n (%)

Показатель	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Масса тела: • норма; • избыточная масса тела; • ожирение; • недостаточная масса тела	13 (24,5) 28 (52,8) 12 (22,6) 0	58 (37,4) 69 (44,5) 21 (13,6) 7 (4,5)	0,125
Соматически здоровы	43 (81,1)	63 (40,6)	< 0,001
Соматические заболевания			
Артериальная гипертензия	0	20 (12,9)	< 0,001
Хроническая болезнь почек	5 (9,4)	8 (5,1)	
Язвенная болезнь желудка	0	2 (1,3)	
Гастрит	2 (3,8)	6 (3,9)	
Бронхиальная астма	0	2 (1,3)	
Железодефицитная анемия	3 (5,7)	26 (16,8)	
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0	14 (9,0)	
Сахарный диабет 2 типа	0	8 (5,1)	
Сочетанная патология	0	29 (18,7)	

Таблица 4. Особенности гинекологического анамнеза пациенток с неосложненным течением беременности и при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода

Table 4. Gynecological history of patients with uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by stillbirth

Показатель	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Возраст менархе, годы, Ме [Q1–Q3]	14 [12; 14]	13 [12; 14]	0,761
Длительность менструального цикла, дни, Ме [Q1–Q3]	30 [28; 30]	28 [28; 30]	0,008
Продолжительность менструального кровотечения, дни, Ме [Q1–Q3]	5 [4; 5]	5 [5; 6]	0,727
Гинекологически здоровы	44 (83,0)	98 (63,2)	0,001
<i>Гинекологические заболевания</i>			
Вагинит	9 (17,0)	14 (9,0)	0,001
Эктопия	0	12 (7,7)	
Инфекции, передаваемые половым путем	0	5 (3,2)	
Хронический эндометрит	0	2 (1,3)	
Миома матки (4-й тип по International Federation of Gynecology and Obstetrics)	0	12 (7,7)	
Эндометриоз	0	13 (8,4)	
Привычное невынашивание	0	16 (10,3)	
Бесплодие	0	6 (3,9)	
Сочетанная патология	0	23 (14,8)	

(18,7%), $p = 0,019$; виллузит — 11 (7,1%), $p = 0,05$; интервиллузит — 13 (8,4%), $p = 0,032$; гнойно-серозный амнионит — 6 (3,9%), $p < 0,001$; везикулит — 111 (71,6%), $p < 0,001$; хориоамнионит — 21 (13,5%), $p < 0,001$). Явления везикулита, гнойно-серозного амнионита и хориоамнионита выявлены исключительно в плацентах пациенток ОГ.

Сосудистые изменения представлены инфарктом плаценты ($n = 22$; 14,2%), наличием аффунофункциональных зон ($n = 37$; 23,9%); диффузным тромбозом межворсинчатых пространств ($n = 12$; 7,7%), тромбозом сосудов ворсин ($n = 3$; 1,9%); слабой выраженностью компенсаторных механизмов ($n = 59$; 38%) ($p = 0,017$). Тромбоз сосудов пуповины обнаружен в 16 (10,4%), очаговые некрозы пуповины — в 2 (1,3%) случаях.

Анализ факторов риска показал, что при беременности, осложненной антенатальной гибелью плода, наиболее

высокими были доли пациенток с наличием гравидарных ($p = 0,044$), соматических и гинекологических факторов риска, а также с комбинацией групп факторов ($p < 0,001$) (табл. 8).

При балльной оценке факторов риска сумма баллов при неосложненной беременности и при беременности, осложнившейся внутриутробной гибелью плода, существенно различалась ($p < 0,001$) (табл. 9). В группе неосложненной беременности перинатальный риск был низким у всех 53 (100%) женщин. В группе беременных с антенатальной гибелью плода низкий риск зафиксирован у 49 (31,6%), средний — у 69 (44,5%), высокий — у 37 (23,9%) пациенток ($p < 0,001$).

При определении зависимости вероятности антенатальной гибели от степени перинатального риска с помощью ROC-анализа получена ROC кривая, площадь под которой состави-

Таблица 5. Состояние биохимической функции хориона при физиологическом течении беременности и при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода, n (%)

Table 5. Condition of the biochemical function of the chorion, during the physiological course of pregnancy and during pregnancy complicated by intrapartum fetal death, n (%)

Показатель	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода*	p
β хорионический гонадотропин человека, МоМ	Менее 0,4	1 (25,0)	0,403
	0,4–0,8	18 (50,0)	
	0,9–1,5	19 (59,4)	
	Выше 1,5	15 (65,2)	
Ассоциированный с беременностью протеин А, МоМ	Менее 0,4	2 (25,0)	0,336
	0,4–0,8	15 (51,7)	
	0,9–1,5	27 (62,8)	
	Выше 1,5	9 (60,0)	

* Приведены данные только 42 пациенток, имевших результаты первого пренатального скрининга.

* Data are provided for only 42 patients who had the results of the first prenatal screening.

ла $0,964 \pm 0,022$ (95% ДИ: 0,921–1,000), модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 4).

Пороговое значение суммы баллов перинатального риска в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 9 с вероятностью прогнозирования антенатальной гибели плода при значении, выше или равном данной величине (табл. 10).

Чувствительность и специфичность модели — 89,2 и 94,3% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование и профилактика антенатальной гибели плода являются одними из наиболее сложных и актуальных проблем современного акушерства. Комплексное

Таблица 6. Особенности течения беременности у пациенток с неосложненной беременностью и беременностью, осложнившейся антенатальной гибелью плода, n (%)

Table 6. Features of the course of pregnancy in patients with uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by intrapartum fetal death, n (%)

Показатель		Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Постановка на учет	Ранняя	14 (28,0)	36 (72,0)	0,723
	Поздняя	39 (30,7)	88 (69,3)	
	Не состояли на учете	0 (0)	31 (100,0)	
Осложнения I триместра*	Без осложнений	46 (54,8)	38 (45,2)	< 0,001
	Острая респираторная вирусная инфекция	0	28 (100,0)	
	Железодефицитная анемия	1 (5,9)	16 (94,1)	
	Угрожающий ранний выкидыш	3 (15,0)	17 (85,0)	
	Сочетание осложнений	3 (10,7)	25 (89,3)	
Осложнения II триместра	Без осложнений	52 (62,7)	31 (37,3)	> 0,05
	Угроза прерывания	0	4 (100,0)	> 0,05
	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	7 (100,0)	0,046
	Внутриутробное инфицирование	1 (3,8)	25 (96,2)	< 0,001
	Нарушения углеводного обмена	0	18 (100,0)	0,016
	Гестационная артериальная гипертензия	0	28 (100,0)	0,026
	Ранняя преэклампсия	0	22 (100,0)	0,036
	Гестационный пиелонефрит	0	12 (100,0)	0,004
	Острая респираторная вирусная инфекция	0	15 (100,0)	> 0,05
	Сочетание осложнений	0	7 (100,0)	0,004
Осложнения III триместра**	Без осложнений	47 (53,4)	41 (46,6)	> 0,05
	Преэклампсия	0	28 (100,0)	< 0,001
	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	17 (100,0)	< 0,002
	Плацентарные нарушения	0	102 (100,0)	< 0,027
	Задержка роста плода (раннее начало)	0	23 (100,0)	< 0,001
	Железодефицитная анемия	6 (25,0)	18 (75,0)	> 0,05
	Внутриутробное инфицирование	0	29 (100,0)	> 0,05
	Сочетание осложнений	0	110 (100,0)	0,037

* Приведены данные 124 пациенток из группы антенатальной гибели плода, которые в тот момент состояли на учете, и была возможность проанализировать течение I триместра.

** Приведены данные 148 пациенток из группы антенатальной гибели плода, 7 плодов погибли во II триместре.

* The data of 124 patients from the group of antenatal fetal death, who were registered at that time, were presented, and it was possible to analyze the course of the first trimester.

** The data of 148 patients from the group of antenatal fetal death are presented, 7 fetuses died in the second trimester.

влияние преплацентарных, плацентарных и постплацентарных факторов приводит к развитию декомпенсированной внутриутробной гипоксии плода, диагностировать которую зачастую не удается [10, 11]. Эксперты склоняются к мнению, что проведение комплексной ранжированной оценки факторов риска позволит осуществлять усиленное наблюдение и своевременную индукцию родов у женщин, имеющих высокий риск неблагоприятных исходов беременности [12–14].

Проведенный нами ретроспективный анализ 155 беременностей, завершившихся антенатальной гибелью плода, показал, что в когорте обследованных женщин преобладали пациентки с комбинацией социально-демографических, соматических, гинекологических и гравидарных факторов риска, ока-

зывающих неблагоприятное влияние на функционирование фетоплацентарного комплекса. При анализе социально-демографических и соматических факторов риска выявлено, что только в ОГ были женщины с зависимостью от никотина и сочетанной (18,7%) соматической патологией. У пациенток ОГ преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, железодефицитная анемия и избыточная масса тела, что подтверждает результаты исследований, иллюстрирующих значимость данных факторов в потерях беременности [14].

Связь сосудистой патологии с потерями беременности продемонстрирована в исследовании I. Hromadnikova и соавт., описавших патологическую экспрессию 11 биомаркеров микроРНК (miR-1-3p, miR-16-5p, miR-17-5p, miR-20a-5p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-130b-3p, miR-145-5p,

Рис. 2. Объем плаценты при физиологической беременности и при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода
Fig. 2. The volume of the placenta in physiological pregnancy and in pregnancy complicated by antenatal fetal death

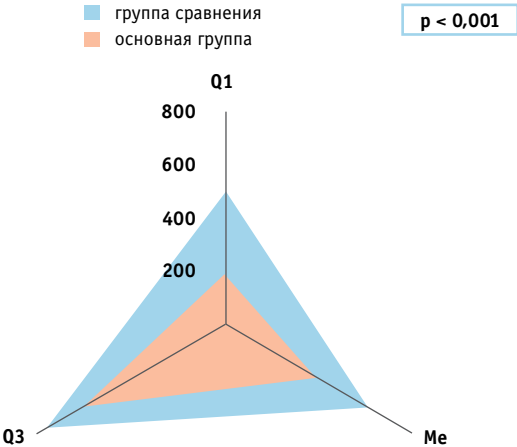


Рис. 3. Масса плаценты при физиологической беременности и при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода
Fig. 3. Placental mass in physiological pregnancy and in pregnancy complicated by antenatal fetal death

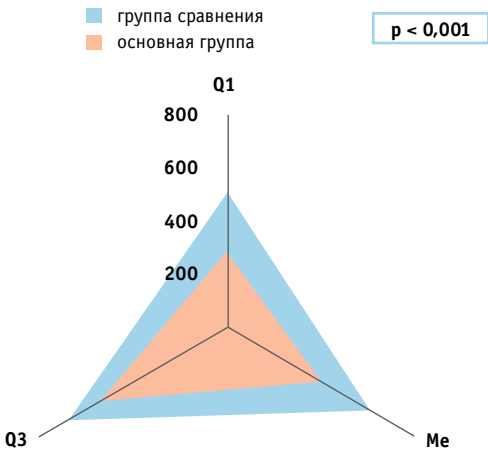


Таблица 7. Гравидарные осложнения, ассоциированные с антенатальной гибелью плода
Table 7. Gravidar complications associated with antenatal fetal death

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
<i>I триместр</i>			
Острая респираторная вирусная инфекция	40,515	2,384–68,865	0,001
Угроза прерывания	5,346	1,476–19,358	0,001
<i>II триместр</i>			
Внутриутробное инфицирование	34,667	4,584–26,215	< 0,001
Гестационный сахарный диабет	18,693	1,085–32,032	0,002
Гестационный пиелонефрит	17,038	0,988–29,395	0,004
Гестационная артериальная гипертензия	11,024	0,623–19,498	0,026
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	9,611	0,538–17,176	0,046
<i>III триместр</i>			
Преэклампсия	44,518	2,657–74,597	< 0,001
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	18,806	1,099–32,191	< 0,002
Плацентарные нарушения	11,751	0,670–20,605	0,027

miR-210-3p, miR342-3p, miR-574-3p), влияющих на развитие кардиоваскулярной патологии при беременности, завершившейся мертворождением [13].

Несмотря на то что подавляющее большинство пациенток были гинекологически здоровыми, неблагоприятный коморбидный фон создают выскабливания полости матки, воспалительные заболевания органов малого таза и инфекции, передаваемые половым путем.

Представляет определенный интерес тот факт, что к моменту постановки на диспансерный учет только треть (27%) пациенток с беременностью, осложнившейся антенатальной гибелью плода, прошли первый пренатальный скрининг. В группе с антенатальной гибелью плода преобладали пациентки с уровнями биохимических маркеров функции хориона не более 0,8 МоМ.

Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными S. Mastrodima и соавт., отмечающими, что снижение уровня PAPP-A менее 0,42 МоМ (< 5-й центили) приводит к увеличению риска антенатальной гибели плода в 1,92 раза [14].

По данным G.C.S. Smith, низкий уровень PAPP-A имеет слабую корреляцию с мертворождением, но более сильную взаимосвязь с дисфункцией плаценты, являющейся причиной мертворождения [15].

Результаты анализа особенностей течения гестационного процесса совпадают с данными других авторов, констатирующих повышение риска антенатальной гибели плода при беременности, осложненной ЗРП, гипертензивными состояниями, плацентарными нарушениями и ВУИ [6, 15, 16]⁸.

Патологическое влияние различных групп факторов риска приводит к недостаточности функции плаценты, что подтверждено результатами аутопсии и морфологического исследования последов, которые показали сочетание сосудистых и воспалительных изменений в плаценте, нарушение дифференцировки ворсин, а в каждом 10-м случае — признаки острого нарушения плацентарного кровообращения.

И.А. Hammad и соавт. считают, что пуповинный фактор оказывает влияние в 19% случаев мертворождений [17].

Наше исследование выявило, что патология пуповины стала причиной антенатальной гибели плода в 14,5% наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российские и международные эксперты [2, 6, 10, 16, 17] единодушны во мнении, что комплексная оценка факторов риска способствует прогнозированию и профилактике мертворождений. Результаты ROC-анализа, проведенного нами, показали, что уже при сумме баллов перинатального риска, превышающей 9, возрастает вероятность антенатальной потери плода.

Таким образом, перспективы улучшения прогнозирования антенатальной гибели плода связаны с балльной динамической оценкой социально-демографических, соматических, гинекологических и гравидарных факторов риска. При сумме баллов перинатального риска 9 и более пациентка может быть отнесена к группе риска неблагоприятного исхода, что позволит существенно объективизировать тактику ведения беременности, сроков и методов родоразрешения.

Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности антенатальной гибели плода от степени перинатального риска

Fig. 4. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of stillbirth on the degree of perinatal risk

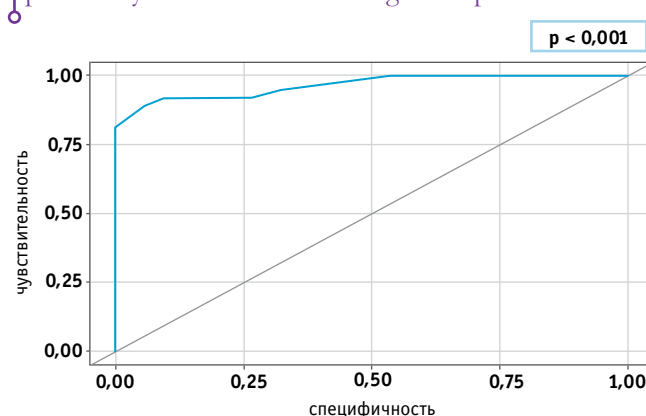


Таблица 8. Факторы риска, ассоциированные с антенатальной гибелью плода, n (%)

Table 8. Risk factors associated with intrapartum fetal death, n (%)

Факторы риска	Группа с неосложненной беременностью	Группа с антенатальной гибелью плода	p
Социально-демографические	0	16 (100,0)	< 0,001
Соматические	10 (9,8)	92 (90,2)	
Гинекологические	9 (13,6)	57 (86,4)	
Гравидарные	7 (6,0)	110 (94,0)	
Комбинация факторов	16 (21,9)	57 (78,1)	
Отсутствие факторов	47 (60,3)	31 (39,7)	

Таблица 9. Балльная оценка степени перинатального риска при неосложненном течении беременности и при беременности, осложненной антенатальной гибелью плода

Table 9. Score assessment of the degree of perinatal risk in uncomplicated pregnancy and in pregnancy complicated by antenatal fetal death

Показатель		Антенатальная гибель			p
		Me	Q1–Q3	n	
Перинатальный риск, баллы	Отсутствие	4,00	2,00–6,00	53	< 0,001
	Наличие	19,00	13,00–24,00	155	

Таблица 10. Пороговые значения степени перинатального риска
Table 10. Threshold values of the degree of perinatal risk

Порог, баллы	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение	Отрицательное прогностическое значение
19	51,4	100,0	100,0	74,6
17	56,8	100,0	100,0	76,8
14	73,0	100,0	100,0	84,1
11	81,1	100,0	100,0	88,3
10	86,5	96,2	94,1	91,1
9	89,2	94,3	91,7	92,6
8	91,9	90,6	87,2	94,1
7	91,9	84,9	81,0	93,8
6	91,9	73,6	70,8	92,9
5	94,6	67,9	67,3	94,7

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Иванова О.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация результатов, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рубцова А.С. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Пономарёва Н.А. — редактирование статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Никулина Ю.С. — статистическая обработка данных, 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: Ivanova, O.Yu. — concept and design of the study, review of publications, interpretation of the results, manuscript preparation, review of critically important information, approving the manuscript for publication; Rubtsova, A.S. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Ponomareva, N.A. — editing the article, review of critically important information, approving the manuscript for publication; Nikulina, Yu.S. — statistical processing of the data, 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

Статья не имела спонсорской поддержки.
The article had no sponsorship.

Информированное согласие / Consent for publication

Пациентки были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.
Patients were informed of the aims and methodology of the study and provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Иванова Оксана Юрьевна / Ivanova, O.Yu. — д. м. н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5064-5808. <http://orcid.org/0000-0003-2350-1740>. E-mail: ivanovao1@mail.ru
Рубцова Алина Сергеевна / Rubtsova, A.S. — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2652-0366. <http://orcid.org/0009-0003-8990-9666>. E-mail: alina55.rubtsova@yandex.ru
Пономарёва Надежда Анатольевна / Ponomareva, N.A. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7322-6009. <http://orcid.org/0000-0003-2350-1740>. E-mail: Ponom_ig_n@mail.ru
Никулина Юлия Сергеевна / Nikulina, Yu.S. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6550-4883. <http://orcid.org/0009-0000-2201-3919>. E-mail: Julia.Nikulina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Page J.M., Blue N.R., Silver R.M. Fetal growth and stillbirth. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2021;48(2):297–310. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.03.001

2. Heazell A.E.P., Barron R., Fockler M.E. Care in pregnancy after stillbirth. *Semin. Perinatol.* 2024;48(1):151872. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151872

3. Graham N., Stephens L., Johnstone E.D., Heazell A.E.P. Can information regarding the index stillbirth determine risk of adverse outcome in a subsequent pregnancy? Findings from a single-center cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(7):1326–35. DOI: 10.1111/aogs.14076

4. Management of stillbirth. *Obstetric Care Consensus No. 10.* *Obstet. Gynecol.* 2020. 135(3):e110–32. DOI: 10.1097/AOG.000000000000371975

5. Liang C., Chung H.F., Dobson A.J., Mishra G.D. Infertility, miscarriage, stillbirth, and the risk of stroke among women: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2022;53(2):328–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036271

⁸ Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. М.: РОАГ; 2022. 73 с.

6. Barrett P.M., McCarthy F.P., Evans M., Kublickas M. et al. Stillbirth is associated with increased risk of longterm maternal renal disease: a nationwide cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):427.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.031
7. McNamara K., Meaney S., O'Donoghue K. Intrapartum fetal death and doctors: a qualitative exploration. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(7):890–8. DOI: 10.1111/aogs.13354
8. Sexton J.K., Coory M., Kumar S., Smith G. et al. Protocol for the development and validation of a risk prediction model for stillbirths from 35 weeks gestation in Australia. *Diagn. Progn. Res.* 2020;4(1):21. DOI: 10.1186/s41512-020-00089-w
9. Gibbins K.J., Pinar H., Reddy U.M., Saade G.R. et al. Findings in stillbirths associated with placental disease. *Am. J. Perinatol.* 2020;37(7):708–15. DOI: 10.1055/s-0039-1688472
10. Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: руководство для врачей. М.; 1999. 448 с. Milovanov A.P. Pathology of the mother — placenta — fetus system: a guide for doctors. M.; 1999. 448 p. (in Russian)
11. Adams A., Dongarwar D., Shay L., Baroni M. et al. Social determinants of health and risk of stillbirth in the United States. *Am. J. Perinatol.* 2024;41(S01):e477–85. DOI: 10.1055/s-0042-1756141
12. Khalil A., Sotiriadis A., Chaoui R., da Silva Costa F. et al. ISUOG practice guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(1):128–51. DOI: 10.1002/uog.21991
13. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. First-trimester screening for miscarriage or stillbirth — prediction. Model Based on MicroRNA Biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(12):10137. DOI: 10.3390/ijms241210137
14. Mastrodima S., Akolekar R., Yerlikaya G., Tzelepis T. et al. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016;48(5):613–17. DOI: 10.1002/uog.17289
15. Smith G.C.S. Predicting and preventing stillbirth at term. *Semin. Perinatol.* 2024;48(1):151869. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151869
16. Tokoro S., Koshida S., Tsuji S., Katsura D. et al. Insufficient antenatal identification of fetal growth restriction leading to intrauterine fetal death: a regional population-based study in Japan. *J. Mater. Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2167075. DOI: 10.1080/14767058.2023.2167075
17. Hammad I.A., Blue N.R., Allshouse A.A., Silver R.M. et al. Umbilical cord abnormalities and stillbirth. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(3):644–52. DOI: 10.1097/AOG.00000000000036761



Поступила / Received: 20.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 30.01.2025

Особенности COVID-19 различной степени тяжести при беременности

Л.С. Ищенко^{1, 2} ✉, Е.Е. Воропаева^{1, 2}, Э.А. Казачкова¹, Е.Л. Казачков¹, Т.Н. Шамаева¹, Е.Р. Вейсенборн³

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Челябинск

² ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2»; Россия, г. Челябинск

³ ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить клинические и лабораторные особенности COVID-19 различной степени тяжести при беременности.

Дизайн. Проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 1476 беременных. В основную группу вошли 1386 пациенток с COVID-19 на различных сроках гестации, поступивших в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2» г. Челябинска, перепрофилированный в COVID-госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с COVID-19, а также их новорожденным на территории г. Челябинска и Челябинской области, в период 1–4-й волн пандемии COVID-19. В зависимости от степени тяжести COVID-19 пациентки основной группы были распределены на четыре подгруппы: 1-я подгруппа — беременные с легким течением COVID-19 (n = 482), 2-я подгруппа — женщины со среднетяжелым течением заболевания (n = 718), 3-я подгруппа — пациентки с тяжелым течением COVID-19 (n = 147), 4-я подгруппа — беременные с COVID-19 крайне тяжелой степени (n = 21). Группу сравнения составили 90 женщин, поступивших в родильный дом ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска с июля 2020 г. по февраль 2021 г. в III триместре гестации.

Результаты. Ведущими симптомами развития COVID-19 у беременных были лихорадка, общая слабость, сухой кашель с трудно отделяемой мокротой и одышка. Статистически значимо чаще при COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени на момент госпитализации отмечались заложенность и боли в груди, учащенное сердцебиение. На фоне тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции, а также в сравнении с группой пациенток без COVID-19 статистически значимо чаще регистрировались лимфоцитопения, гипопроотеинемия, высокие уровни палочкоядерных нейтрофилов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера.

Заключение. К клиническим признакам развития у беременных тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 относятся общая слабость, сухой кашель с трудно отделяемой мокротой, одышка, заложенность и боли в грудной клетке, учащенное сердцебиение. Лабораторными факторами, статистически значимо ассоциированными с прогрессией COVID-19 до крайне тяжелого течения при беременности, являются определяемые на момент госпитализации наиболее высокие уровни АСТ, ЛДГ и гипопроотеинемия с наиболее низким уровнем общего белка в сыворотке крови. Полученные сведения позволяют оптимизировать прогнозирование развития самой неблагоприятной для беременных формы COVID-19 — крайне тяжелого течения инфекции.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, степень тяжести, клинические симптомы, лабораторные показатели.

Для цитирования: Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Вейсенборн Е.Р. Особенности COVID-19 различной степени тяжести при беременности. Доктор.Ру. 2025;24(5):28–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-28-41

Features of COVID-19 of Varying Severity in Pregnant Women

L.S. Ishchenko^{1, 2} ✉, E.E. Voropaeva^{1, 2}, E.A. Kazachkova¹, E.L. Kazachkov¹, T.N. Shamaeva¹, E.R. Veisenborn³

¹ South Ural State Medical University; Chelyabinsk, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 2; Chelyabinsk, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital No. 3; Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine the clinical and laboratory features of COVID-19 of varying severity during pregnancy.

Design. Prospective cohort study.

Materials and methods. The study included 1476 pregnant women. The main group included 1386 patients with COVID-19 at various stages of gestation, admitted to the maternity hospital of the Regional Clinical Hospital No. 2 in Chelyabinsk, repurposed into a COVID hospital to provide medical care to pregnant women, women in labor and postpartum women with COVID-19, as well as their newborns, in the territory of Chelyabinsk and the Chelyabinsk region, during the 1st–4th waves of the COVID-19 pandemic. Depending on the severity of COVID-19, patients of the main group were divided into 4 subgroups: Subgroup 1 — pregnant women with mild COVID-19 (n = 482), Subgroup 2 — women with moderate COVID-19 (n = 718), Subgroup 3 — patients with severe COVID-19 (n = 147), Subgroup 4 — pregnant women with extremely severe COVID-19 (n = 21). The comparison group consisted of 90 women admitted to the maternity hospital of the Regional Clinical Hospital No. 3 in Chelyabinsk from July 2020 to February 2021 in the third trimester of gestation. The comparison group consisted of 90 pregnant women admitted to the maternity hospital of the Regional Clinical Hospital No. 3 in Chelyabinsk from July 2020 to February 2021 in the third trimester of gestation.

Results. The leading symptoms of infection in pregnant women with COVID-19 were fever, general weakness, dry cough with difficult-to-separate phlegm, and shortness of breath. Statistically significantly more often in severe and extremely severe COVID-19 at the time of

✉ Ищенко Людмила Станиславовна / Ishchenko, L.S. — E-mail: lyudalyn@mail.ru

hospitalization, chest congestion and pain, and rapid heartbeat were noted. Against the background of severe and extremely severe infection, and in comparison with the group of patients without COVID-19, lymphocytopenia, hypoproteinemia, high levels of band neutrophils, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein, ferritin, procalcitonin, soluble fibrin monomer complexes, and D-dimer were statistically significantly more often recorded.

Conclusion. Clinical signs of severe and extremely severe COVID-19 in pregnant women include general weakness, dry cough with difficult-to-separate phlegm, shortness of breath, chest congestion and pain, and rapid heartbeat. Laboratory factors statistically significantly associated with the progression of COVID-19 to extremely severe cases during pregnancy are the highest levels of AST, LDH, and hypoproteinemia with the lowest level of total protein in the blood serum determined at the time of hospitalization. The information obtained will help optimize the prediction of the most unfavorable form of COVID-19 for pregnant women — extremely severe infection.

Keywords: pregnancy, new coronavirus infection, COVID-19, severity, clinical symptoms, laboratory parameters.

For citation: Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Shamaeva T.N., Veisenborn E.R. Features of COVID-19 of varying severity in pregnant women. Doctor.Ru. 2025;24(5):28–41. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-28-41

ВВЕДЕНИЕ

Беременные стали одной из наиболее восприимчивых к новой коронавирусной инфекции COVID-19 группой населения. Предпосылками к более высокой, чем в популяции, заболеваемости COVID-19 при беременности явились характерные для периода гестации физиологические изменения со стороны дыхательной и иммунной систем [1–3]. Известно, что COVID-19 у беременных может протекать в различных клинических формах: от бессимптомного до наиболее неблагоприятного, крайне тяжелого течения инфекции, сопровождающегося полиорганной недостаточностью, материнскими и перинатальными потерями¹. Большинство проводимых исследований посвящено анализу влияния COVID-19 на течение беременности и ее исходы, ближайшие и отдаленные последствия для матери, плода и новорожденного [1–9]. В ряде из них представлены клинические и лабораторные характеристики беременных при COVID-19 без уточнения отличий для разной степени тяжести инфекции [2–5, 8, 9]. Работы, связанные с изучением клинических и лабораторных особенностей развития COVID-19 различной степени тяжести у беременных на начальном этапе инфекционного процесса, малочисленны [6, 10–12]. В то же время эти данные позволили бы оптимизировать прогнозирование формирования крайне тяжелого течения COVID-19 при беременности для усовершенствования алгоритма ведения пациенток.

Цель исследования — определить клинические и лабораторные особенности COVID-19 различной степени тяжести при беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С июля 2020 г. по февраль 2021 г. на базе акушерских стационаров ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2» и ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, являющихся стационарами II уровня, в целом сопоставимыми по уровню оснащенности и подходам к оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, проведено проспективное когортное исследование 1476 беременных. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 20.09.2021). Основную группу составили 1386 беременных с COVID-19, поступивших в COVID-госпиталь в период 1–4-й волн пандемии (с апреля 2020 г. по сентябрь 2021 г.). В зависимости от степени тяжести COVID-19 пациентки основной группы были распределены на четыре подгруппы: 1-я подгруппа — пациентки с легким течением COVID-19 (n = 482), 2-я под-

группа — женщины со среднетяжелым течением инфекции (n = 718), 3-я подгруппа — беременные с тяжелым течением COVID-19 (n = 147), 4-я подгруппа — пациентки с крайне тяжелым течением инфекции (n = 21). Степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с 5-й версией методических рекомендаций «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19»².

Критерии включения в основную группу исследования: подтвержденный случай COVID-19 (U07.1), диспансерный учет по беременности в женской консультации, репродуктивный возраст. Критерии невключения: вероятный/подозрительный случай COVID-19 (U07.2/Z03.8), недоступность/отсутствие медицинской документации для сбора информации для исследования, отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании и представление данных в открытой печати, многоплодная беременность, соматические заболевания в стадии декомпенсации, психические расстройства, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, врожденные пороки развития плода.

На момент госпитализации беременных в стационар осуществлялась оценка клинических симптомов COVID-19 и данных лабораторных исследований. Материалом для исследования явились сведения, полученные от пациенток, а также из обменных карт беременной и родильницы (форма № 113/у-20), историй родов (форма № 096/1у-20).

Для выявления лабораторных особенностей, характеризующих COVID-19 различной степени тяжести при беременности, была сформирована группа сравнения, в которую вошли 90 женщин, поступивших в родильный дом ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска с июля 2020 г. по февраль 2021 г. в III триместре гестации. При формировании группы сравнения применили метод гнездовой рандомизации. Случайным образом выбрали месяц и далее в исследование включали беременных, госпитализированных в пределах этого месяца. Включение в группу сравнения проводили согласно следующим критериям: отсутствие указания на COVID-19 в анамнезе, отрицательный результат на SARS-CoV-2 из нозофарингеального материала на момент госпитализации, III триместр беременности. Критерии невключения соответствовали критериям невключения основной группы исследования.

Статистические расчеты осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 19. С учетом отличия распределения количественных показателей от нормального закона в качестве меры центральной тенденции рассчитывали медиану (Me), а в качестве мер рассеяния — первый и третий квартили

¹ Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 135 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf (дата обращения: 22.07.2024).

² Там же.

(Q1; Q3). Для оценки различий по этим показателям между тремя и более группами использовали критерий Краскела — Уоллиса (p), а для последующих сравнений между двумя группами применяли критерий Манна — Уитни ($p_{1-2}/p_{1-\text{сравнения (с)}}$). Для номинальных признаков рассчитывали абсолютную и относительную частоту (в %), для оценки различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (если были нарушены условия применения критерия χ^2 Пирсона). Статистическая значимость была установлена при уровне $p < 0,05$. Для апостериорных сравнений использовали поправку Бонферрони, т. е. заданный критический уровень значимости делили на количество пар сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все обследованные пациентки состояли на диспансерном учете по беременности. Медиана срока постановки на учет составила в 1–4-й подгруппах основной группы и группе сравнения 9 (7; 10), 9 (8; 10), 9 (8; 11), 9 (7; 12) и 9 (8; 11) недель соответственно ($p < 0,001$; $p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} = 0,203$; $p_{1-c} = 0,022$; $p_{2-3} = 0,045$; $p_{2-4} = 0,609$; $p_{2-c} = 0,566$; $p_{3-4} = 0,811$; $p_{3-c} = 0,391$; $p_{4-c} = 0,852$; $p_{\text{основная (о)-с}} = 0,299$). Медиана срока беременности на момент госпитализации в стационар была 30,0 (17,0; 38,0), 29,0 (21,0; 35,0), 31,0 (26,0; 36,0), 31,6 (25,5; 33,2) и 39,0 (39,0; 40,0) недель соответственно ($p < 0,001$; $p_{1-2} = 0,276$; $p_{1-3} = 0,132$; $p_{1-4} = 0,975$; $p_{1-c} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{2-4} = 0,587$; $p_{2-c} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,394$; $p_{3-c} < 0,001$; $p_{4-c} < 0,001$; $p_{o-c} < 0,001$), что свидетельствует о преобладании

у исследуемых манифестации COVID-19 в III триместре гестации при различной степени тяжести инфекции.

Указание наотяженный эпидемиологический анамнез (непосредственный контакт с больным COVID-19, пребывание в местах большого скопления людей, поездки в регионы с высокой заболеваемостью COVID-19) имело место в 203/482 (42,1%), 374/718 (52,2%), 74/147 (50,3%), 13/21 (61,9%) и 0/90 (0,0%) случаях соответственно в 1–4-й подгруппах основной группы и группе сравнения ($p < 0,001$; $p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,079$; $p_{1-4} = 0,073$; $p_{1-c} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,687$; $p_{2-4} = 0,378$; $p_{2-c} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,321$; $p_{3-c} < 0,001$; $p_{4-c} < 0,001$; $p_{o-c} < 0,001$). Беременные основной группы госпитализировались соответственно на 5 (3; 7), 6 (5; 8), 6 (4; 8), 5 (4; 6) день от начала манифестации заболевания ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,004$; $p_{1-4} = 0,935$; $p_{2-3} = 0,015$; $p_{2-4} = 0,011$; $p_{3-4} = 0,127$).

Характер клинических симптомов, зарегистрированных у беременных с COVID-19 на момент госпитализации, отображен в таблице 1. Ведущими по распространенности являлись лихорадка, общая слабость, сухой кашель с трудно отделяемой мокротой и одышка. Частота их увеличивалась с ростом степени тяжести COVID-19, без статистически значимой разницы во 2–4-й подгруппах для лихорадки, в 3-й и 4-й — для общей слабости, сухого кашля и одышки. Статистически значимо чаще пациентки 3-й и 4-й подгрупп отмечали заложенность и боли в груди, учащенное сердцебиение. Миалгия больше беспокоила беременных 4-й подгруппы, без статистически значимой разницы в 1–4-й подгруппах.

Таблица 1. Клинические симптомы у беременных с COVID-19 на момент госпитализации, n (%)

Table 1. Clinical symptoms in pregnant women with COVID-19 at the time of hospitalization, n (%)

Клинические симптомы	1-я подгруппа (n = 482)	2-я подгруппа (n = 718)	3-я подгруппа (n = 147)	4-я подгруппа (n = 21)	Критерий Манна — Уитни
Наличие жалоб	420 (87,1)	709 (98,7)	147 (100,0)	21 (100,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,093$ $p_{2-3} = 0,371$ $p_{2-4} = 0,999$
Лихорадка	299 (62,0)	637 (88,7)	142 (96,6)	21 (100,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,154$ $p_{3-4} = 0,999$
Общая слабость	94 (19,5)	258 (35,9)	91 (61,9)	18 (85,7)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,033$
Аносмия	94 (19,5)	222 (30,9)	49 (33,3)	4 (19,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,999$ $p_{2-3} = 0,565$ $p_{2-4} = 0,244$ $p_{3-4} = 0,188$
Заложенность носа	200 (41,5)	271 (37,7)	59 (40,1)	8 (38,1)	$p_{1-2} = 0,192$ $p_{1-3} = 0,770$ $p_{1-4} = 0,757$ $p_{2-3} = 0,586$ $p_{2-4} = 0,974$ $p_{3-4} = 0,858$

Насморк	122 (25,3)	183 (25,5)	26 (17,7)	3 (14,3)	$p_{1-2} = 0,945$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{1-4} = 0,252$ $p_{2-3} = 0,044$ $p_{2-4} = 0,244$ $p_{3-4} = 0,999$
Кашель (сухой, с плохо отделяемой мокротой)	184 (38,2)	450 (62,7)	108 (73,5)	16 (72,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,174$ $p_{3-4} = 0,826$
Кашель влажный	46 (9,5)	169 (23,5)	31 (21,1)	5 (23,5)	$p_{1-2} = 0,435$ $p_{1-3} = 0,812$ $p_{1-4} = 0,754$ $p_{2-3} = 0,458$ $p_{2-4} = 0,561$ $p_{3-4} = 0,999$
Першение в горле	66 (13,7)	110 (15,3)	19 (12,9)	2 (9,5)	$p_{1-2} = 0,092$ $p_{1-3} = 0,097$ $p_{1-4} = 0,147$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{2-4} = 0,345$ $p_{3-4} = 0,048$
Боль в горле	91 (18,9)	109 (15,2)	37 (25,2)	1 (4,8)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,229$
Заложенность в груди	4 (0,8)	40 (5,6)	25 (17,0)	6 (28,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,229$
Боли в груди	6 (1,2)	49 (6,8)	41 (27,9)	6 (28,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,948$
Боли в мышцах	24 (5,0)	43 (6,0)	10 (6,8)	4 (19,0)	$p_{1-2} = 0,462$ $p_{1-3} = 0,398$ $p_{1-4} = 0,024$ $p_{2-3} = 0,711$ $p_{2-4} = 0,039$ $p_{3-4} = 0,078$
Одышка	15 (3,1)	174 (24,2)	110 (74,8)	16 (76,2)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,893$
Сердцебиение (тахикардия)	3 (0,6)	14 (1,9)	20 (13,6)	6 (28,6)	$p_{1-2} = 0,056$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,102$
Рвота	6 (1,3)	7 (1,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	$p_{1-2} = 0,628$ $p_{1-3} = 0,999$ $p_{1-4} = 0,999$ $p_{2-3} = 0,654$ $p_{2-4} = 0,999$ $p_{3-4} = 0,999$
Диарея	4 (0,8)	4 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	$p_{1-2} = 0,720$ $p_{1-3} = 0,999$ $p_{1-4} = 0,999$ $p_{2-3} = 0,999$ $p_{2-4} = 0,999$ $p_{3-4} = 0,999$

Анализ результатов компьютерной томографии (КТ), проводимой при поступлении беременных основной группы в госпиталь, показал, что медиана объема поражения легочной ткани составила 0 (0; 0), 20 (10; 28), 40 (32; 55), 36 (24; 68) % в 1–4-й подгруппах соответственно ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,486$), без статистически значимой разницы в 3-й и 4-й подгруппах. В динамике медиана объема поражения легких по данным КТ в разгар заболевания, при максимальной степени выраженности симптомов (клинических, лабораторных, инструментальных) составила 0, 20,0 (10,0; 30,0), 56,0 (48,0; 54,0) и 100,0 (80,0; 100,0) % в 1–4-й подгруппах соответственно ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$).

Пневмония сопровождалась развитием ряда осложнений у 23/718 (3,2%), 39/147 (26,5%) и 21/21 (100,0%) пациентки 2–4-й подгрупп основной группы исследования. Плеврит регистрировался в 1–4-й подгруппах в 0/482 (0,0%), 4/718 (0,6%), 10/147 (6,8%), 14/21 (66,7) случая ($p_{1-2} = 0,154$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), пневмогенный абсцесс — в 0/482 (0,0%), 0/718 (0,0%), 2/147 (1,4%), 12/21 (57,1%) ($p_{1-3} = 0,054$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,029$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), гидроторакс — в 0/482 (0,0%), 18/718 (2,5%), 30/147 (20,4%), 9/21 (42,9%) ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,049$), гидроторакс — в 0/482 (0,0%), 1/718 (0,1%), 2/147 (1,4%), 1/21 (4,8%) ($p_{1-2} = 0,999$; $p_{1-3} = 0,055$; $p_{1-4} = 0,042$; $p_{2-3} = 0,077$; $p_{2-4} = 0,056$; $p_{3-4} = 0,332$), спонтанный пневмоторакс и спонтанный пневмомедиастинум — в 0/482 (0,0%), 1/718 (0,1%), 1/147 (0,7%), 6/21 (28,6%) ($p_{1-2} = 0,999$; $p_{1-3} = 0,234$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,311$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), острый респираторный дистресс-синдром развился в 0/482 (0,0%), 0/718 (0,0%), 8/147 (5,4%), 21/21 (100,0%) случая соответственно ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), что указывает на статистически значимое уве-

личение числа осложнений у беременных с крайне тяжелым течением COVID-19.

У пациенток с COVID-19 также регистрировались внелегочные осложнения. В ряде наблюдений у беременных основной группы уже на момент госпитализации было диагностировано острое поражение печени — в 0/482 (0,0%), 9/718 (1,3%), 9/147 (6,1%), 13/21 (61,9%) случая соответственно в 1–4-й подгруппах, со статистически значимым увеличением в 4-й подгруппе ($p_{1-2} = 0,013$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$). Из отдаленных осложнений статистически значимо чаще у беременных с крайне тяжелым течением заболевания было отмечено развитие панических атак — в 0/482 (0,0%), 0/718 (0,0%), 2/147 (1,4%), 5/21 (23,8%) случая ($p_{1-3} = 0,055$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,029$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), а также появление симптомов полинейропатии — в 0/482 (0,0%), 0/718 (0,0%), 2/147 (1,4%), 4/21 (19,0%) и 0 (0,0%) наблюдений соответственно в 1–4-й подгруппах ($p_{1-3} = 0,055$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,029$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,002$).

Кислородная поддержка требовалась 0/482 (0,0%), 116/718 (16,2%), 137/147 (93,2%), 21/21 (100,0%) пациентки 1–4-й подгрупп с COVID-19 по мере нарастания дыхательной недостаточности ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,615$), таким образом, статистически значимо чаще в 3-й и 4-й подгруппах. При этом неинвазивную вентиляцию легких методом СРАР применяли в 0/482 (0,0%), 3/718 (0,4%), 42/147 (28,6%), 21/21 (100,0%) случая ($p_{1-2} = 0,278$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$), т. е. статистически значимо чаще в 4-й подгруппе исследования.

В таблице 2 представлены результаты лабораторных исследований пациенток на момент госпитализации в стационар. Установлена тенденция снижения уровней эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов по мере нарастания степени тяжести COVID-19, со статистически значимыми различиями для тромбоцитов относительно группы сравнения.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациенток на момент госпитализации, Me (Q1; Q3)

Table 2. Laboratory parameters of patients at the time of hospitalization, Me (Q1; Q3)

Показатель	Основная группа (n = 1386) _(a)				Группа сравнения (n = 90) _(c)	Критерий значимости
	1-я подгруппа (n = 482)	2-я подгруппа (n = 718)	3-я подгруппа (n = 147)	4-я подгруппа (n = 21)		
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,06 (3,76; 4,23)	4,10 (3,77; 4,27)	3,88 (3,57; 4,22)	3,64 (3,44; 4,17)	3,9 (3,6; 4,2)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,473$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,008$ $p_{1-c} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,013$ $p_{2-c} = 0,013$ $p_{3-4} = 0,145$ $p_{3-c} = 0,586$ $p_{4-c} = 0,073$ $p_{a-c} = 0,043$
Гемоглобин, г/л	115 (108; 125)	115 (106; 125)	112 (102; 122)	106 (99,5; 118,5)	114,5 (105,8; 121)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,267$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{1-4} = 0,018$ $p_{1-c} = 0,119$ $p_{2-3} = 0,027$ $p_{2-4} = 0,036$ $p_{2-c} = 0,280$ $p_{3-4} = 0,277$ $p_{3-c} = 0,417$ $p_{4-c} = 0,102$ $p_{a-c} = 0,318$

Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	195 (160; 234)	194 (160; 2275)	199 (165,5; 229,5)	171 (139; 197,5)	230 (193,8; 278,3)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,689$ $p_{1-3} = 0,451$ $p_{1-4} = 0,014$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,270$ $p_{2-4} = 0,020$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,011$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,5 (5,8; 10,2)	6,6 (5,2; 8,5)	7 (5; 9)	6,3 (5,1; 8,2)	9,3 (8; 11,4)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,013$ $p_{1-4} = 0,075$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,258$ $p_{2-4} = 0,803$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,531$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Эозинофилы, %	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (1; 1)	1 (0; 2)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,010$ $p_{1-3} = 0,198$ $p_{1-4} = 0,010$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,629$ $p_{2-4} = 0,061$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,024$ $p_{3-c} = 0,001$ $p_{4-c} = 0,739$ $p_{0-c} < 0,001$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10 (6; 13,3)	11 (7; 15)	14 (9; 19)	16 (13,5; 18,5)	5 (4; 7)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,119$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	62 (56; 66)	60 (56; 67)	66 (57; 70)	66 (57; 74,5)	65 (60; 68)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,137$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,086$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,054$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,582$ $p_{3-c} = 0,957$ $p_{4-c} = 0,574$ $p_{0-c} < 0,001$

Лимфоциты, %	20 (15; 25)	19 (14; 24)	15 (10; 20)	12 (9; 18)	22 (17; 25,25)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,043$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} = 0,042$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,117$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Моноциты, %	7 (5; 8)	7 (4; 9)	4 (3; 7)	5 (2,5; 8,5)	7 (6; 8,25)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,580$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,138$ $p_{1-c} = 0,141$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,129$ $p_{2-c} = 0,313$ $p_{3-4} = 0,638$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} = 0,043$ $p_{0-c} = 0,058$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	38 (27,8; 47)	41 (31; 50)	44 (35; 54)	41 (35; 51,5)	24 (15; 3,25)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,043$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,045$ $p_{2-4} = 0,393$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,924$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Общий белок, г/л	67 (63; 70)	63 (61; 70)	61 (59; 65)	58 (53; 61,5)	65,5 (61; 69,3)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} = 0,016$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} = 0,033$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,2; 5,6)	4,9 (4,2; 5,9)	5,1 (4,4; 5,9)	5,4 (4,7; 6,6)	4,2 (3,7; 4,4)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,658$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} = 0,006$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,022$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,212$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$

Билирубин общий, мкмоль/л	10 (8,1; 14,2)	9,4 (7,9; 12,1)	11 (8,5; 14,1)	10,8 (8,7; 12,1)	6,8 (4,6; 8,8)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,266$ $p_{1-4} = 0,993$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,235$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,661$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Щелочная фосфатаза, Е/л	156 (122; 265,3)	176 (134,8; 266,5)	205 (149; 278)	163 (103; 5;219)	116 (89; 154)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,010$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,681$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,169$ $p_{2-4} = 0,252$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,088$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} = 0,008$ $p_{0-c} < 0,001$
Аспаратамино-трансфераза, Е/л	22 (12; 24)	22 (16; 31)	24 (18; 39)	42 (26,5; 79,5)	16,5 (14,3; 21)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,086$ $p_{1-c} = 0,111$ $p_{2-3} = 0,025$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Аланинамино-трансфераза, Е/л	19 (15; 25)	20 (15; 29)	25 (19; 35)	34 (15,5; 5)	12,7 (9,6; 17,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,010$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,088$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,645$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Мочевина, ммоль/л	2,8 (2,3; 3,2)	2,6 (2,1; 3,3)	2,6 (2,1; 3,1)	2,9 (1,9; 4,1)	2,7 (2,2; 3,2)	$p = 0,234$ $p_{1-2} = 0,084$ $p_{1-3} = 0,034$ $p_{1-4} = 0,938$ $p_{1-c} = 0,577$ $p_{2-3} = 0,267$ $p_{2-4} = 0,710$ $p_{2-c} = 0,747$ $p_{3-4} = 0,530$ $p_{3-c} = 0,319$ $p_{4-c} = 0,871$ $p_{0-c} = 0,926$

Креатинин, мкмоль/л	65 (54; 72)	67 (59; 74)	67 (62; 74)	69 (56,9; 78)	54,5 (41,8; 67,3)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,051$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,264$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,794$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{o-c} < 0,001$
Лактат, ммоль/л	2,9 (2,5; 3,3)	3 (2,1; 3,3)	3,4 (2,9; 4,3)	3,5 (2,4; 5,2)	1,5 (1,2; 1,7)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,936$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,023$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,018$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,719$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{o-c} < 0,001$
Лактатдегидро- геназа, Ед/л	374 (315,8; 436,5)	410 (365,8; 512,5)	590 (466; 757)	926 (541; 1441,5)	245 (135; 300)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{o-c} < 0,001$
С-реактивный белок, мг/л	6 (4; 15)	15,5 (8; 30)	36 (18; 60)	45 (20,5; 81)	0 (0; 0,1)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,380$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{o-c} < 0,001$
Прокальцитонин, нг/мл	0,06 (0,04; 0,10)	0,09 (0,05; 0,16)	0,17 (0,09; 0,35)	0,18 (0,09; 1,15)	0,07 (0,06; 0,08)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} = 0,494$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,179$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{o-c} = 0,002$

Ферритин, нг/мл	46 (23; 87)	55 (30,8; 113,3)	101 (54; 182)	123 (62; 413,5)	175 (8,5; 39)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,099$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
D-димер, нг/мл	683 (390; 1397,8)	893 (494,8; 1593,3)	1620 (780; 2832)	1588 (489,5; 3000)	260 (173,8; 370)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,005$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,037$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,863$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Фибриноген, г/л	3,6 (3,2; 3,9)	3,7 (3,4; 4,1)	3,8 (3,1; 4,5)	3,6 (3,2; 4,1)	4,15 (3,7; 5)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{1-4} = 0,612$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,777$ $p_{2-4} = 0,521$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,496$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} = 0,003$ $p_{0-c} < 0,001$
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	30,2 (27,4; 34,4)	32 (29,8; 36,4)	32,7 (28,8; 37,2)	36,4 (29,8; 43,2)	29 (27,9; 31)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,002$ $p_{1-c} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,871$ $p_{2-4} = 0,066$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,094$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Протромбиновый индекс, %	93,1 (90; 98,1)	95,4 (92,7; 99,2)	98 (94; 102)	94,3 (90,2; 100,2)	104 (98; 112)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,439$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,821$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,147$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$

Растворимые фибрин-мономерные комплексы, %/мг/дл	7 (4,5; 12)	8,3 (6; 12)	12 (6,5; 17)	14 (9,6; 16,5)	6,5 (5; 8)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-c} = 0,219$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,186$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$
Международное нормализованное отношение	1,02 (1; 1,09)	1,02 (0,99; 1,04)	1,02 (0,98; 1,07)	1,08 (1,02; 1,15)	0,98 (0,93; 1,01)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,024$ $p_{1-4} = 0,091$ $p_{1-c} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,160$ $p_{2-4} = 0,002$ $p_{2-c} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,019$ $p_{3-c} < 0,001$ $p_{4-c} < 0,001$ $p_{0-c} < 0,001$

У пациенток основной группы выявлено более низкое содержание лейкоцитов, чем у женщин, не болевших COVID-19. Обратная тенденция отмечена при анализе показателя палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН): установлено его статистически значимое увеличение в 1–4-й подгруппах в соответствии со степенью тяжести заболевания и относительно группы сравнения, без статистически значимых различий между 3-й и 4-й подгруппами. Лимфоцитопения и наиболее низкий уровень моноцитов регистрировались только у беременных 3-й и 4-й подгрупп без статистически значимых различий между подгруппами. Показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у женщин основной группы был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, без статистически значимых различий между 2-й, 3-й и 4-й подгруппами. Отмечалось статистически значимое снижение уровня общего белка у пациенток 3-й и 4-й подгрупп относительно 1-й, 2-й и группы сравнения.

Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактата, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, прокальцитонина (ПКТ), D-димера и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) статистически значимо увеличивались в основной группе относительно группы сравнения. Наблюдалась тенденция к более высоким значениям АЛТ, лактата, СРБ, ферритина, ПКТ и D-димера в 3-й и 4-й подгруппах, максимальные уровни АСТ и ЛДГ выявлены в 4-й подгруппе.

При поступлении беременных в госпиталь отмечен ряд характерных особенностей показателей коагулограммы, связанных с развитием COVID-19 и его более тяжелым течением. Так, уровни фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) у беременных с COVID-19 были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, как в целом в основной группе, так и в 3-й и 4-й подгруппах в частности, при этом не выходили за пределы нормальных значений для данных показателей. В 4-й подгруппе в сравнении с 1-й и группой сравнения

наблюдался статистически значимо более высокий уровень активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). В основной группе установлена тенденция к росту содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным нами данным, COVID-19 манифестирует преимущественно в III триместре гестации при любой степени тяжести инфекции, что согласуется с результатами ряда исследований [6, 7].

В целом у беременных с COVID-19 наиболее часто регистрировались лихорадка, общая слабость, сухой кашель с трудно отделяемой мокротой и одышка. С увеличением степени тяжести COVID-19 распространенность этих жалоб статистически значимо возрастала, что согласуется с результатами других работ [6, 10]. Лихорадка регистрировалась при любой степени тяжести COVID-19, но в 100% наблюдений отмечалась только при крайне тяжелом течении заболевания. Установлен статистически значимый рост количества жалоб на общую слабость в соответствии с увеличением степени тяжести COVID-19, в частности, их частота при крайне тяжелом течении инфекции была больше в 1,4 раза, чем при тяжелом. Сухой кашель с плохо отделяемой мокротой по мере нарастания тяжести COVID-19 регистрировался в большем количестве случаев, но статистически значимой разницы между тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 не выявлено. Заложенность и боли в груди, учащенное сердцебиение статистически значимо больше беспокоили пациенток с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания.

Полученные нами данные, указывающие на преобладание у беременных с COVID-19 лихорадки, общей слабости, одышки и сухого кашля, в целом согласуются с результатами других исследований. Так, F. Elshafeey и соавт. (2020) проанализиро-

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023. 250 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 24.07.2024).

⁴ Там же.

вали клиническую симптоматику у 385 беременных с COVID-19, протекавшей у 368 (95,6%) женщин в легкой форме, у 14 (3,6%) — в тяжелой, в 3 (0,8%) случаях установлено крайне тяжелое течение. У большинства пациенток (92,5%) были зарегистрированы различные симптомы, в том числе наиболее распространенные: лихорадка — 67,3%, кашель — 65,7%, одышка — 7,3%, диарея — 7,3%, боль в горле — 7,0%, усталость — 7,0%, миалгия — 6,2%, озноб — 5,5% случаев. Менее чем у 5% женщин отмечались головная боль, заложенность носа, недомогание и потеря аппетита, сыпь, мокрота [8]. По данным М. Jafari и соавт. (2021), оценивших клинические проявления COVID-19 у 10 000 беременных (121 исследование) и 128 176 небеременных женщин (228 исследований) с COVID-19, различные клинические симптомы у беременных в целом, вне связи с тяжестью течения инфекции, имели следующую частоту встречаемости: лихорадка — 4562/31 871 (14,3%), кашель — 23 114/24 1238 (9,60%), общая усталость — 1929/13 238 (14,6%), боли в горле — 543/14 238 (3,8%), головная боль — 2710/14 138 (19,2%), диарея — 872/14 138 (6,2%), тошнота и рвота — 2737/31 672 (8,6%) случаев [5]. В другом крупном исследовании, проведенном J. Allotey и соавт. (2021) и включившем 293 152 беременных и родильницы и 2 903 149 небеременных женщин репродуктивного возраста с COVID-19, из наиболее распространенных симптомов заболевания у беременных отмечены лихорадка (36% случаев) и кашель (36% наблюдений) [4]. По данным J. Villar и соавт. (2021), наличие лихорадки с кашлем, одышки, болей в груди у беременных с COVID-19 значительно повышало риски тяжелых материнских и неонатальных осложнений, а также преждевременных родов [2].

На момент госпитализации у пациенток с COVID-19 разной степени тяжести выявлены характерные статистически значимые различия по ряду лабораторных показателей. Установлено значимое снижение уровня лейкоцитов в сравнении с беременными без COVID-19, что соответствует литературным данным³. Лимфоцитопения регистрировалась у беременных с COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени, прогрессивное увеличение уровня ПЯН соответствовало росту тяжести инфекции, с наиболее выраженным повышением при крайне тяжелом ее течении, что согласуется с результатами других исследований [5, 6, 13–15]. Данное состояние может являться манифестным проявлением гипervоспаления у пациентов с COVID-19⁴. Показатель СОЭ значимо прогрессивно нарастал от легкой к тяжелой степени COVID-19 у беременных, не имея статистически значимых различий при тяжелом и крайне тяжелом течении инфекции.

По данным А.И. Гареевой и соавт. (2022), при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 уровень билирубина оставался в пределах референсных значений, а показатели АЛТ и АСТ были повышенными уже на момент госпитализации, с более значимым увеличением АСТ [10]. В работе М. Jafari и соавт. (2021) при беременности с COVID-19 не отмечалось роста уровней общего билирубина и печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) [5]. В нашем исследовании у пациенток с COVID-19 на момент госпитализации показатель общего билирубина оставался в пределах нормальных значений, а концентрации АЛТ и АСТ нарастали с увеличением тяжести течения инфекции. Показатель АЛТ при COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени статистически значимо не отличался, а уровень АСТ был значимо выше на фоне крайне тяжелого течения заболевания. По литературным данным, изменение функционального состояния печени отмечается у пациентов с COVID-19, оно в основном ассоциировано с тяжестью инфекции, хотя может

наблюдаться и при легком ее течении. В качестве основных причин рассматривают непосредственное влияние вируса, системное воспаление, гипоксию, токсическое воздействие лекарственных средств, длительную госпитализацию [6, 10, 16, 17].

При беременности с крайне тяжелым течением COVID-19 нами зафиксировано статистически значимо более выраженное снижение уровня общего белка в сыворотке крови, что не противоречит результатам других исследований [6, 10].

Маркеры острой фазы воспаления — СРБ, ферритин, маркер бактериальных осложнений — ПКТ, маркер цитолиза и тканевой деструкции (возможного повреждения гепатоцитов) — ЛДГ на момент госпитализации характеризовались статистически значимым увеличением их содержания у беременных с COVID-19. На высокие уровни этих показателей у пациенток с коронавирусной инфекцией указывают и другие авторы [10, 18, 19]. В нашем исследовании максимальные значения СРБ, ферритина, ПКТ регистрировались без статистически значимых различий при тяжелом и крайне тяжелом течении инфекции, а максимальные уровни ЛДГ — со статистически значимой разницей у беременных с крайне тяжелым течением COVID-19.

Патофизиология системы гемостаза на фоне COVID-19 продолжает активно изучаться в связи с неоднородностью имеющихся сведений: наблюдают высокие уровни D-димера и фибриногена, реже — гипofибриногемии, умеренное удлинение/укорочение протромбинового времени и удлинение АПТВ; уровень тромбоцитов может находиться в пределах нормы, либо отмечают легкий тромбоцитоз или тромбоцитопению [5, 6, 11, 20–23]. По данным литературы, при манифестации COVID-19 в период гестации гиперкоагуляционные сдвиги прямо коррелируют с нарастанием степени тяжести инфекционного процесса [6, 11]. В. Gungor и соавт. (2021) сообщают, что высокий уровень D-димера на момент госпитализации значимо коррелирует с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода [24]. В нашем исследовании у всех беременных с COVID-19 на момент госпитализации отмечены нормальные показатели фибриногена и ПТИ, но статистически значимо более низкие, чем у пациенток без COVID-19. Уровень РФМК был статистически значимо выше нормы для беременных при тяжелом и крайне тяжелом течении инфекции в сравнении с показателем у пациенток с легким и среднетяжелым течением заболевания и без COVID-19. Статистически значимо максимальное снижение тромбоцитов имело место при беременности с крайне тяжелым течением COVID-19, что подтверждает данные ряда исследований [6, 10]. Уровень D-димера у пациенток с COVID-19 был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, особенно у женщин с крайне тяжелым течением заболевания, т. е. коррелировал со степенью тяжести инфекции, что отмечено и в других работах [6, 10–12].

Полученные результаты в целом согласуются с данными ранее проведенного нами исследования особенностей гемостаза при манифестации COVID-19 в III триместре гестации [11] и свидетельствуют об активации у беременных с COVID-19 системы фибринолиза на фоне избыточной гиперкоагуляции, особенно характерной для тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции с максимально выраженным системным воспалением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К клиническим признакам тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 при беременности относятся общая слабость,

сухой кашель с трудно отделяемой мокротой, одышка, заложенность и боли в грудной клетке, учащенное сердцебиение. В качестве лабораторных особенностей формирования тяжелой и крайне тяжелой степени заболевания у беременных отмечаются лимфоцитопения, гипопроотеинемия, высокие уровни ПЯН, АЛТ, АСТ, ЛДГ, СРБ, ферритина, ПКТ, РФМК, D-димера. Лабораторными факторами, статистически значимо ассоциированными с прогрессией COVID-19 до крайне

тяжелого течения, при беременности являются определяемые на момент госпитализации наиболее высокие уровни АСТ, ЛДГ и гипопроотеинемия с наиболее низким показателем общего белка в сыворотке крови.

Полученные сведения позволяют оптимизировать прогнозирование развития наиболее неблагоприятной для беременных формы COVID-19 — крайне тяжелого течения инфекции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ищенко Л.С. — разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Ворopaева Е.Е. — разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных; Казачкова Э.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; Казачков Е.Л., Вейсенборн Е.Р. — обзор публикаций по теме статьи; Шамаева Т.Н. — статистическая обработка материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Ishchenko, L.S. — development of the study design, collection of material, analysis of the obtained data, writing the manuscript; Voropaeva, E.E. — development of the study design, collection of material, analysis of the obtained data; Kazachkova, E.A. — development of the study design, review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, editing the text of the manuscript; Kazachkov, E.L., Veisenborn, E.R. — review of publications on the topic of the article; Shamaeva, T.N. — statistical processing of the material.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that they received no external funding for this study.

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

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 20.09.2021). От пациенток получено информированное согласие на публикацию данных.

The study was approved by the ethics committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 8 dated September 20, 2021). Informed consent for publication of the data was obtained from the patients.

Об авторах / About the authors

Ищенко Людмила Станиславовна / Ishchenko, L.S. — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ОКБ № 2». <https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>. E-mail: lyudalyn@mail.ru

Ворopaева Екатерина Евгеньевна / Voropaeva, E.E. — д. м. н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ОКБ № 2». <https://orcid.org/0000-0002-9055-102X>. E-mail: katya_voropaeva@mail.ru

Казачкова Элла Алексеевна / Kazachkova, E.A. — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович / Kazachkov, E.L. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9053-2079. <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Шамаева Татьяна Николаевна / Shamaeva, T.N. — доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, к. п. н., доцент. <https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>. E-mail: shamtan@rambler.ru

Вейсенборн Елена Романовна / Veisenborn, E.R. — заведующий женской консультацией ГАУЗ «ОКБ № 3». E-mail: okb3gk2@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:48–54. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:48–54. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
2. Narang K., Enninga E.A., Gunaratne M.D., Ibirogba E.R. et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(8):1750–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011
3. Villar J., Ariff S., Gunier R.B., Thiruvengadam R. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–26. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
4. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
5. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2021;31(5):1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208
6. Ворopaева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23(1):90–103. Voropaeva E.E., Khaïdukova Yu.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. et al. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung damage in the COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):90–103. (in Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103
7. Smith E.R., Oakley E., Grandner G.W., Ferguson K. et al. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2023;8(1):e009495. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-009495

8. Elshafeey F., Magdi R., Hindi N., Elshebiny M. et al. Systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;150(1):47–52. DOI:10.1002/ijgo.13182
9. Shree P., Mittal N., Vishwakarma S., Verma V. et al. Maternal and perinatal outcomes of COVID-19-positive pregnant women. *Cureus.* 2022;14(6):e26411. DOI: 10.7759/cureus.26411
10. Гареева А.И., Мозговая Е.В., Белопольская М.А., Ковальчук А.С. и др. Опыт ведения беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19. Журнал акушерства и женских болезней. 2022;71(1):11–22. Gareyeva A.I., Mozgovaya E.V., Belopolskaya M.A., Kovalchuk A.S. et al. Experience in managing severe and extremely severe COVID-19 in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(1):11–22. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD72169
11. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А. и др. Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 в третьем триместре гестации. Южно-Уральский медицинский журнал. 2021;3:60–74. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kazachkova E.A. et al. Peculiarities of hemostasis in pregnant women during manifestation of new coronavirus infection COVID-19 in the third trimester of gestation. *South Ural Medical Journal.* 2021;3:60–74. (in Russian)
12. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Эритропоэтин как предиктор крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин. Якутский медицинский журнал. 2024;2:59–63. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. et al. Erythropoietin as a predictor of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women. *Yakut Medical Journal.* 2024;2:59–63. (in Russian). DOI: 10.25789/YMJ.2024.86.14
13. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y. et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* 2020;7:157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157
14. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
15. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
16. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(5):428–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
17. Xie H., Zhao J., Lian N., Lin S. et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321–6. DOI: 10.1111/liv.14449
18. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020;215(1):127–32. DOI: 10.2214/AJR.20.23072
19. Turan O., Hakim A., Dashraath P., Jeslyn W.J.L. et al. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: a systematic review. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2020;151(1):7–16. DOI: 10.1002/ijgo.13329 ijgo.13329
20. Zhong Y., Cao Y., Zhong X., Peng Z. et al. Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(4):393.e1–25. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.032
21. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145–7. DOI : 10.1016/j.thromres.2020.04.013
22. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810
23. Koumoutsea V.E., Vivanti A.J., Shehata N., Benachi A. et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1648–52. DOI: 10.1111/jth.14856
24. Gungor B., Atici A., Baycan O.F., Alici G. et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;39:173–9. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.018

Поступила / Received: 19.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.03.25

Оценка механизмов антипролиферативной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени

А.Н. Ригер^{1,2} ✉, Б.И. Керимова³, И.Б. Антонова⁴, Т.А. Моцкобили⁴, Н.В. Мельникова⁴, А.Л. Майор^{5,6}, Н.В. Харченко¹, А.Д. Каприн²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ МО «Красногорская больница»; Россия, г. Красногорск

⁴ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, г. Москва

⁵ Центр гинекологии «Фемина»; Швейцария, г. Женева

⁶ Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии; Республика Узбекистан, г. Ургенч

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка изменений содержания цитокиновых факторов в отделяемом цервикального канала после проведенного противовирусного и иммуномодулирующего лечения у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Дизайн. Проспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 15 пациенток в возрасте от 18 до 49 лет, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов), с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени. Пациентки в течение 3 месяцев получали 3 курса инозина пранобекс внутрь по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней с интервалом 10 дней и 3,3'-дииндолилметан интравагинально в виде суппозитория по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 месяцев. Всем участницам исследования до и после лечения методом полимеразной цепной реакции проводилось тестирование на ВПЧ и забор слизи из цервикального канала. Содержание цитокинов в отделяемом шейки матки определяли с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ производства Bio-Rad Laboratories Inc. (США) на анализаторе LumineX 200 (Luminex Corporation, США) согласно рекомендациям производителя. В виде отношения концентраций в цервикальной слизи интерлейкина (IL)-10 к IL-17A вычисляли иммунорегуляторный индекс IL-10/IL-17A. Был выполнен корреляционный анализ между значениями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и IL-10/IL-17A. Статистическую обработку производили с использованием пакета программ Excel 365 и SPSS 20.0. Различия признавались статистически значимыми (нуль-гипотеза отвергалась) при $p < 0,05$.

Результаты. После проведенной терапии у пациенток было выявлено в той или иной степени выраженности снижение цитокинов: IL-17A и IL-1ra, гемокинов: IL-8, интерферон- γ индуцибельного протеина 10 (IP-10) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), а также ростовых факторов: тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), VEGF и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (G-CSF). Статистически значимо уменьшилось ($p < 0,05$) содержание в цервикальной слизи IL-1ra, IL-8, IP-10 и VEGF. Тенденция к снижению после окончания лечения ($0,05 < p < 0,1$) обнаружена для IL-17A, G-CSF, MCP-1 и PDGF-BB, а показатель соотношения IL-10/IL-17A увеличился. У 10 (62%) пациенток с финальным отрицательным ВПЧ-тестом прослеживалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение содержания в слизи IL-17A, IL-1ra и VEGF. Тенденция к снижению ($0,05 < p < 0,1$) была установлена для G-CSF. У 5 (38%) ВПЧ-положительных пациенток в цервикальной слизи статистически значимо ($p < 0,05$) снизились концентрации IL-8 и VEGF. Выявлена тенденция к снижению ($0,05 < p < 0,1$) содержания MCP-1. При мало меняющихся показателях уровня IL-10 иммунорегуляторный индекс IL-10/IL-17A после лечения увеличился не только в общей группе, но и в выборках участниц как с отрицательными, так и с положительными тестами на наличие ВПЧ-инфекции. Кроме того, лечение привело к снижению VEGF и была выявлена положительная взаимосвязь ($r = 0,41$; $p < 0,05$) между изменениями концентраций VEGF и IL-17A.

Заключение. Комплексное применение инозина пранобекс внутрь с 3,3'-дииндолилметаном местно оказывает иммуномодулирующий, противовоспалительный, противовирусный и, возможно, антиангиогенный и антипролиферативный эффекты. Определение в цервикальной слизи содержания VEGF, IL-10 и IL-17A с последующим вычислением иммунорегуляторного индекса IL-10/IL-17A может быть полезным для прогноза и оценки эффективности лечения ВПЧ-индуцированной дисплазии слизистых шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная дисплазия, цитокиновый профиль, слизь цервикального канала, иммуномодулирующая терапия.

Для цитирования: Ригер А.Н., Керимова Б.И., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Мельникова Н.В., Майор А.Л., Харченко Н.В., Каприн А.Д. Оценка механизмов антипролиферативной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени.

Доктор.Ру. 2025;24(5):42–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-42-49

Assessment of the Mechanisms of Antiproliferative Therapy for Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia

A.N. Riger^{1,2} ✉, B.I. Kerimova³, I.B. Antonova⁴, T.A. Motskobili⁴, N.V. Melnikova⁴, A.L. Major^{5,6}, N.V. Kharchenko¹, A.D. Kaprin²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russian Federation

³ Krasnogorsk Hospital; Krasnogorsk, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology; Moscow, Russian Federation

⁵ Femina Gynecology Center; Geneva, Switzerland

⁶ Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy; Urgench, Uzbekistan Republic

✉ Ригер Александра Николаевна / Riger, A.N. — E-mail: aleksriger96@mail.ru

ABSTRACT

Aim. The aim of the present study was to evaluate the changes in cytokine factors in cervical secretions after antiviral and immunomodulatory treatment in patients infected with the human papillomavirus (HPV).

Design. Prospective randomized study.

Materials and methods. Fifteen female patients aged 18 to 49 years, infected with HPV of high carcinogenic risk (mainly types 16 and 18), with histologically confirmed severe cervical intraepithelial neoplasia were included in the study. Patients received inosin pranobex orally 1000 mg 3 times a day for 10 days at 10-day intervals for 3 courses and 3,3'-diindolylmethane intravaginally as suppositories 100 mg 2 times a day for 3 months. For all study participants were used the polymerase chain reaction method (PCR) to test HPV and cervical mucus sampling before and after treatment. The content of cytokines in cervical mucus was determined using a commercial Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ kit manufactured by Bio-Rad Laboratories Inc. (USA) on a Luminex 200 analyzer (Luminex Corporation, USA) according to the manufacturer's recommendations. Ratio of concentrations in cervical mucus of interleukin (IL)-10/IL-17A was calculated as immunoregulatory index IL-10/IL-17A. Correlation analysis was performed between vascular endothelial growth factor (VEGF) and IL-10/IL-17A. Statistical processing was performed using Excel 365 and SPSS 20.0 software package. Differences were considered statistically significant (the null-hypothesis was rejected) at $p < 0.05$.

Results. After the therapy in the general group of patients, a decrease in cytokines IL-17A and IL-1ra, chemokines IL-8, interferon- γ inducible protein 10 (IP-10) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), as well as growth factors: platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), VEGF and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF). Statistically significant decreasing trend after the end of treatment ($0.05 < p < 0.1$) was found for IL-17A, G-CSF, MCP-1 and PDGF-BB, while the IL-10/IL-17A ratio increased. In a subgroup of 10 patients (62%) with a final negative HPV test, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in mucus IL-17A, IL-1ra and VEGF was observed. A decreasing trend ($0.05 < p < 0.1$) was found for G-CSF. In 5 (38%) HPV-positive patients statistically significantly ($p < 0.05$) decreased the concentrations of IL-8 and VEGF in cervical mucus. There was a tendency to decrease ($0.05 < p < 0.1$) the MCP-1 content. With little change in level of IL-10, the IL-10/IL-17A immunoregulatory index increased after treatment not only in the total group but also in samples of participants with both negative and positive tests for HPV infection. In addition, treatment led to a decrease in VEGF and a positive correlation ($r = 0.41$; $p < 0.05$) was found between changes in VEGF and IL-17A concentrations.

Conclusion. Complex administration of inosine pranobex orally with 3,3'-diindolylmethane topically have immunomodulatory, anti-inflammatory, antiviral and, possibly, antiangiogenic and antiproliferative effects. Determination of VEGF, IL-10 and IL-17A content in cervical mucus followed by calculation of the immunoregulatory index of IL-10/IL-17A could be useful for prognosis and evaluation of treatment efficacy of HPV-induced cervical mucosal dysplasia.

Keywords: cervical intraepithelial dysplasia, cytokine profile, cervical mucus, immunomodulatory therapy.

For citation: Riger A.N., Kerimova B.I., Antonova I.B., Motskobilo T.A., Melnikova N.V., Major A.L., Kharchenko N.V., Kaprin A.D. Assessment of the mechanisms of antiproliferative therapy for severe cervical intraepithelial neoplasia. Doctor.Ru. 2025;24(5):42–49. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-42-49

ВВЕДЕНИЕ

Впервые канцерогенность вирусов папилломы человека (ВПЧ) была установлена в отношении предрака и рака шейки матки. Канцерогенез шейки матки представляет собой многоступенчатый процесс, начинающийся с инфицирования ВПЧ эпителия шейки матки и занимающий от 2 до 10 лет [1]. Однако развитие рака происходит после персистентной или рецидивирующей ВПЧ-инфекции. Существует также множество доказательств в пользу гипотезы о том, что иммунологический статус хозяина и иммунные изменения, вызванные ВПЧ, ответственны за персистентную ВПЧ-инфекцию и последующее развитие цервикальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia — CIN). Иммунная система уничтожает вирусы и распознает опухолевые антигены, связанные с цервикальным канцерогенезом. Полноценные клеточные и гуморальные иммунные реакции жизненно необходимы для очищения шейки матки от ВПЧ-инфекции [2].

Поскольку специфических препаратов против ВПЧ не существует, лечение направлено или на физическое устранение разрастаний, или на купирование воспаления и стимуляцию иммунного ответа. Низкая эффективность противовирусного лечения дисплазий обусловлена и тем, что после интеграции ВПЧ в геном меняется генетическая конфигурация эпителиальных клеток, а сам вирус больше не присутствует в традиционной форме. Криотерапия, химическая деструкция, электро- и лазероабляция демонстрируют хорошие результаты по удалению диспластических очагов. Тем не менее ввиду сохраняющейся персистирующей ВПЧ-инфекции рецидивы развиваются

у 20–50% больных. Более того, после операции возможно появление папилломатозных разрастаний на новом месте. При излишне агрессивном вмешательстве ВПЧ может ингибировать распознавание опухолевых клеток иммунной системой. В 50% случаев ВПЧ-индуцированный рак заканчивается летально.

Для снижения частоты рецидивов, помимо хирургических методов воздействия, широко применяют терапевтические подходы. Как уже было указано выше, препаратов, избирательно действующих на ВПЧ, не существует, поэтому цель терапии — уменьшить воспаление и повысить иммунный ответ. Иммуномодуляторы активируют натуральные киллеры и зрелые цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). Пока вирус находится в эпиземальном состоянии, его элиминация достигается за счет активации любого звена иммунитета, как клеточного, так и гуморального. Этим объясняется один из механизмов самоизлечения [2–4].

В доступной литературе представлено достаточно информации о результатах лечения диспластических изменений слизистых цервикального канала разной степени, обусловленных персистенцией ВПЧ, противовирусным препаратом инозин пранобекс. Инозин пранобекс, известный как инозин ацедобен димепранол, изопринозин и метисопринол, оказывает положительное влияние на иммунную систему хозяина, усиливая пролиферацию Т-клеточных лимфоцитов и активность естественных клеток-киллеров, повышая уровень провоспалительных цитокинов и тем самым восстанавливая дефицитные реакции у пациентов с иммунодепрессией. Было показано, что

он может влиять на уровень вирусной РНК и, следовательно, подавлять рост нескольких вирусов. Благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам, а также профилю безопасности препарат широко применяется с 1971 года против вирусных инфекций и заболеваний, в том числе против ВПЧ. Кроме использования в монорежимах, инозин пранобекс может применяться в сочетании с другими противовирусными препаратами интерферонов — ламивудином или амантадином [2]. Однако сведений о результатах применения комбинации инозина пранобекс с другим иммуномодулятором, 3,3'-дииндолилметаном (DIM), для консервативной терапии диспластических изменений шейки матки в доступной литературе найдено не было.

Индольные соединения, получаемые из крестоцветных овощей, хорошо известны своими иммуномодулирующими и противораковыми свойствами. В частности, индол-3-карбинол и его димерный продукт, DIM, продолжают изучаться на предмет их эффективности против ряда видов рака человека как *in vitro*, так и *in vivo*. Эти соединения являются эффективными индукторами апоптоза, а накапливающиеся данные, подтверждающие их способность модулировать множество клеточных сигнальных путей, свидетельствуют об плейотропном влиянии. Было обнаружено, что DIM предотвращает, или ингибирует, прогрессирование CIN в рак [4].

В связи с вышеизложенным **целью настоящей работы** стала оценка изменений содержания цитокиновых факторов в отделяемом цервикального канала после проведенного противовирусного и иммуномодулирующего лечения у пациенток, инфицированных ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования проводили набор пациенток, наблюдавшихся на базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период с 2023 по 2024 год. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом РУДН (протокол № 01/2042 от 21.06.2023). Информированное согласие получено от всех пациенток.

Были отобраны 15 (21,6%) пациенток с положительным результатом анализа на ВПЧ 16-го и 18-го типов и гистологически подтвержденной CIN тяжелой степени (III) для лечения комплексом инозина пранобекс и DIM. Средний возраст женщин составил 42,9 года (от 23 до 64 лет). В исследование не включались пациентки с установленной беременностью, лактацией, менструацией и использовавшие вагинальные медикаменты за 3 дня до визита. Исключались инфекционные и аутоиммунные заболевания, прием иммуносупрессивных препаратов за последние 6 месяцев и ранее, злокачественные новообразования в анамнезе.

Для цитологического исследования были взяты соскобы с экзо- и эндоцервикса с последующим окрашиванием мазка по Папаниколу [5]. Микроскопическую оценку клеток и степени поражения плоскоклеточного эпителия проводили по системе Бетесда (The Bethesda System — TBS) [6]. Интраэпителиальные поражения шейки матки высокой степени подтверждали гистологически. Проводилась прицельная биопсия пораженных участков слизистой шейки матки с последующим гистологическим исследованием. Диагноз выставлялся в соответствии с классифи-

кацией опухолей женской половой системы (Всемирная организация здравоохранения, 2020) [7]. Тестирование на ВПЧ осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в материале консервирующего раствора ПАП-теста CellPrep. Соскоб из зоны трансформации и крипт цервикального канала брали вращательными движениями щеточкой, сохраняя ее рабочую часть в консерваторе. После выделения ДНК проводили детекцию результатов ПЦР в режиме реального времени с помощью детектирующих амплификаторов. Для выявления, типирования и количественного определения ВПЧ низкого (6, 11, 44-го типов) и высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го типов) канцерогенного риска использовали набор реагентов «HPV квант-21». После амплификации программно рассчитывалось количество копий ДНК вируса в анализируемом образце в логарифмах геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток. Пациентки с положительным результатом анализа на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска (16-го и 18-го генотипов) были включены в исследование.

В течение 3 месяцев проводилось комплексное лечение 3 курсами инозина пранобекс внутрь по 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 10 дней с интервалом 10 дней и DIM интравагинально в виде суппозитория по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 месяцев. По завершении лечения пациентки были разделены на подгруппы в соответствии с результатами финального ВПЧ-теста.

Подготовку образцов слизи из цервикального канала до начала и после окончания лечения выполняли в соответствии с рекомендациями производителя наборов для количественного определения цитокинов Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Слизь из цервикального канала забирали стерильными одноразовыми пипетками Пастера в пластиковые пробирки типа Эппендорф. Затем из каждой пробирки отбирали 25 мкл материала и помещали в 100 мкл оригинальной среды для разведения образцов, рекомендуемой производителем коммерческих наборов Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Конечный объем каждой пробы был одинаковым и равным 125 мкл. Полученный материал хранили при температуре –25 °С. Перед проведением мультиплексного анализа его размораживали при комнатной температуре, вортиксовали 30 секунд, центрифугировали в течение 10 минут в режиме 10000 g при температуре 4 °С и отбирали 25 мкл.

Содержание цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (пг/мл) в слизи цервикального канала определяли с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF) производства Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

До начала лечения и после окончания иммуномодулирующего воздействия для каждой пациентки в виде отношения концентраций в цервикальной слизи интерлейкина (IL)-10 к IL-17A вычисляли иммунорегуляторный индекс IL-10/IL-17A.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов программ Excel 365 и SPSS 20.0. Значения полученных показателей после статистической обработки были представлены в виде медианы (Me), максимального (max) и минималь-

ного (min) значений. Дополнительно проверяли гипотезу о различии распределений указанных показателей с помощью непараметрического рангового U-критерия Манна — Уитни. Гипотезу о соответствии распределения изучаемых показателей нормальному закону проверяли согласно непараметрическому критерию Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий медиан содержания цитокинов в отделяемом шейки матки между выборками определяли с использованием двустороннего t-теста Стьюдента. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми (нуль-гипотеза отвергалась) при $p < 0,05$. Учитывая разнонаправленную динамику, выполнили корреляционный анализ между показателями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и иммунорегуляторным индексом IL-10/IL-17A.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При измерении концентраций цитокинов, хемокинов и регуляторов клеточного роста в цервикальной слизи у включенных в исследование пациенток различия между показателями до начала и после завершения лечения были выявлены для 8 из 27 исследованных факторов (рис. 1).

Под влиянием иммуномодулирующей терапии в той или иной степени значимости изменилось содержание цитокинов: IL-17A и IL-1ra, хемокинов: IL-8, интерферон- γ индукцибельного протеина 10 (IP-10) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), а также ростовых факторов: тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), VEGF и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (G-CSF). Статистически значимо ($p < 0,05$) в цервикальной слизи уменьшились показатели IL-1ra: с 198,56 (34,775–384,052) до 63,67 (23,058–351,538) пг/мл, IL-8: с 12,43 (2,312–61,000) до 5,48 (0,533–29,567) пг/мл, IP-10: с 1,88 (0,298–8,619) до 0,71 (0,156–3,664) пг/мл, и VEGF: с 0,78 (0,164–0,927) до 0,19 (0,160–0,750) пг/мл. Тенденция к снижению концентраций после окончания лечения ($0,05 < p < 0,1$) также была обнаружена для IL-17A, G-CSF, MCP-1 и PDGF-BB (рис. 1).

При повторном исследовании персистенции вирусов после проведенного лечения ДНК ВПЧ не была выявлена у 10 (68%) из 15 пациенток. У остальных 5 (32%) женщин сохранялось присутствие первично обнаруженных типов ВПЧ

разной степени выраженности. У пациенток с отрицательными результатами тестов на наличие вирусной ДНК, полученных после иммуномодулирующей терапии, в цервикальной слизи статистически значимо снизилось содержание IL-1ra, VEGF и отмечена тенденция к уменьшению G-CSF. Кроме того, элиминация вирусов сопровождалась значимым снижением концентрации IL-17A по сравнению с показателями до лечения (рис. 2). У пациенток с сохранившейся после проведенного лечения ВПЧ-инфекцией статистически значимо уменьшилось содержание IL-8 и VEGF, а также выявлена тенденция к снижению MCP-1 (рис. 3).

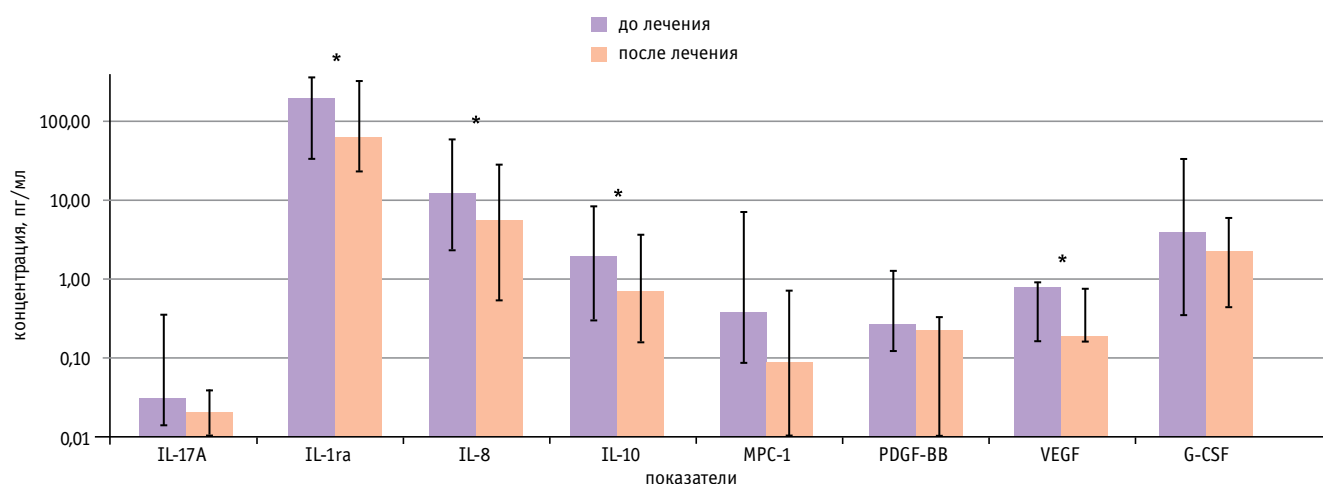
Различий абсолютных значений IL-10 в слизи цервикального канала до и после терапевтических вмешательств у обследованных пациенток не было обнаружено. Однако по завершении лечения иммунорегуляторный индекс IL-10/IL-17A значимо увеличился ($p < 0,05$) по сравнению с начальным этапом (рис. 4). Тенденция к росту этого соотношения после иммуномодулирующей терапии также наблюдалась как при отсутствии, так и при сохраняющейся в повторных пробах ВПЧ-инфекции (рис. 4).

Концентрация VEGF в цервикальной слизи, напротив, значимо снизилась во всех трех выборках (общей группе, подгруппах с элиминацией ВПЧ и с сохраняющейся ВПЧ-инфекцией после проведенной терапии) (рис. 5). Достаточно значимой обратной корреляционной зависимости между ростом индекса IL-10/IL-17A и снижением концентраций VEGF обнаружено не было ($r = -0,15$). Однако была выявлена прямая связь между содержанием в цервикальной слизи VEGF и IL-17A ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные после проведенного лечения изменения цитокинового профиля неслучайны. В предыдущей работе [8], а также по результатам других исследований [9, 10] отмечено, что в цервикальной слизи при прогрессировании диспластических изменений слизистых шейки матки, особенно при CIN III, значимо меняется содержание многих цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Было показано, что при CIN III в слизистых цервикального канала в большинстве случаев обнаруживаются типы ВПЧ высокого канцерогенного риска [2]. У таких пациенток в отделяемом

Рис. 1. Содержание цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в цервикальной слизи до и после лечения
Fig. 1. Content of cytokines, hemokines and growth factors in cervical mucus before and after treatment



* Здесь и далее в рисунках различия статистически значимы ($p < 0,05$).

* Here and further in the figures, statistical significance is distinguished ($p < 0.05$).

шейки матки увеличивается содержание клеточных факторов, стимулирующих воспалительный процесс на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции (IL-12(p70), IL-15, IL-17A, IL-1 β , IL-2), супрессирующих активацию воспаления и противоопухолевый иммунитет (IL-10, IL-13, IL-1ra, IL-5) и способных поддерживать пролиферацию трансформированных вирусом клеток с формированием стромы для очагов канцероматоза (G-CSF, PDGF-BB, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и VEGF) [8]. Следовательно, лечение с использованием комбинации препаратов инозин пранобекс внутрь и DIM в виде интравагинальных свечей должно быть направлено на элиминацию ВПЧ, регуляцию воспалительных процессов на слизистых цервикального канала

Рис. 2. Изменение содержания иммунорегуляторных и ростовых факторов в цервикальной слизи после элиминации вируса папилломы человека (n = 10)

Fig. 2. Changes in the content of immunoregulatory and growth factors in cervical mucus after elimination of human papillomavirus (n = 10)

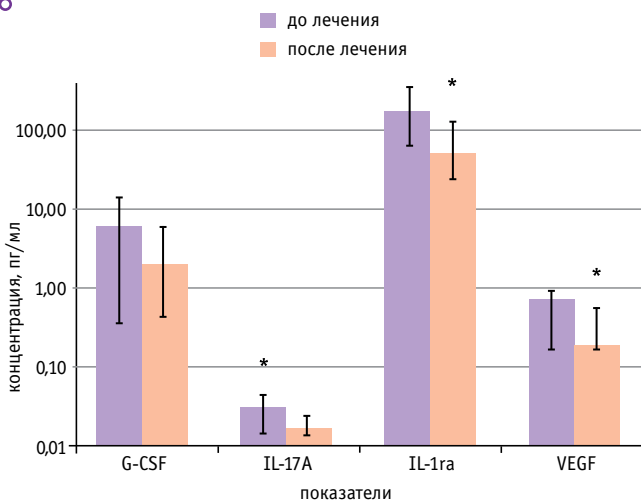
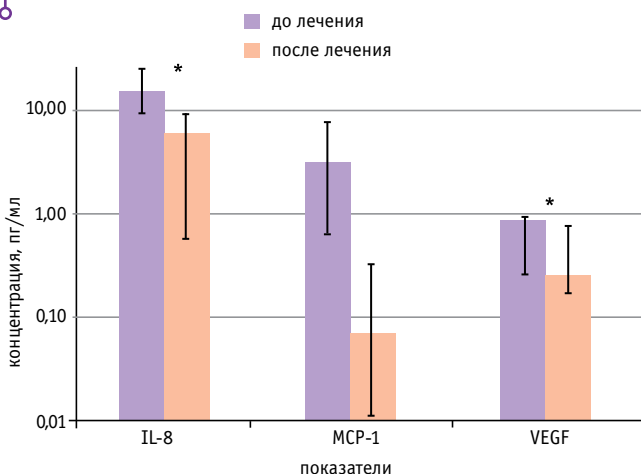


Рис. 3. Изменение содержания хемокинов и ростовых факторов в цервикальной слизи при сохранении первично обнаруженных типов вируса папилломы человека (n = 5)

Fig. 3. Changes in the content of chemokines and growth factors in cervical mucus with the preservation of the primarily detected types of human papillomavirus (n = 5)



и (за счет их иммуномодулирующих свойств) супрессию продукции цитокинов, поддерживающих диспластическую трансформацию тканей.

После проведенной терапии нами было констатируемо снижение содержания в цервикальной слизи цитокинов: IL-17A и IL-1ra, хемокинов: IL-8, IP-10, MCP-1, а также регуляторов клеточного роста и формирования стромы тканей: PDGF-BB, VEGF и G-CSF (рис. 1). Уменьшение концентраций перечисленных факторов свидетельствует о значимом противовоспалительном эффекте с супрессией ангиогенеза и ограничением формирования тканевого матрикса для трансформированного вирусом эпителия цервикального канала. О снижении цитокиновой регуляции и ослаблении воспалительной реакции можно судить по динамике IL-1ra. Баланс между интерлейкинами IL-1a/IL-1b и IL-1ra важен для защиты от инфекций и ограничения повреждения тканей. Уменьшение по механизмам обратной связи IL-1ra и увеличение иммунорегуляторного индекса IL-10/IL-17A

Рис. 4. Иммунорегуляторный индекс IL-10/IL-17A до и после лечения

Fig. 4. Immunoregulatory index IL-10/IL-17A before and after treatment

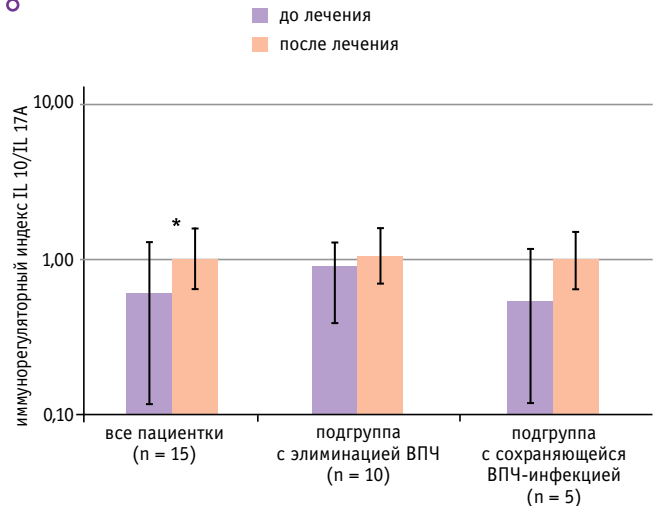
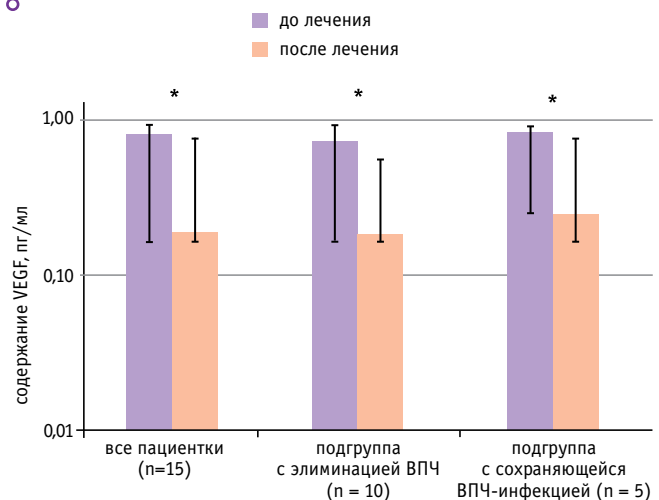


Рис. 5. Содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в цервикальной слизи до и после лечения

Fig. 5. The content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cervical mucus before and after treatment



дает основание полагать, что комбинация используемых препаратов влияет на механизмы активации хелперных (Th-клеток) и регуляторных Т-клеток (Treg) [11]. Кроме того, у 68% пациенток (10 из 15) при повторных исследованиях установлена элиминация ВПЧ, т. е. у большинства обследованных участниц обнаружен и противовирусный эффект лечения. Полученные результаты можно объяснить иммуномодулирующими свойствами препаратов. В доступной литературе достаточно информации по каждому из них в отдельности [2, 4], однако работ о применении инозина пранобекс вместе с DIM в не было найдено.

На сегодняшний день против ВПЧ не существует специфических препаратов, отсутствует информация о широком применении лекарственных средств, которые бы целенаправленно препятствовали прогрессированию ВПЧ-инфекции или супрессировали цикл этого вируса в цервикальном канале [2]. Используемый в исследовании комплекс инозина пранобекс и DIM обладает разнонаправленным иммуномодулирующим действием и может компенсировать или восстанавливать нарушения иммунорегуляции, вызванные ВПЧ [2, 4, 12, 13].

Противовирусная и противоопухолевая активность инозина пранобекс была продемонстрирована как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако эти эффекты оцениваются как результаты иммуномодулирующего влияния препарата. Тем не менее точный механизм его действия еще остается недостаточно понятным. Было обнаружено, что инозин пранобекс стимулирует общий иммунный ответ, не зависящий от специфических вирусных антигенов. Это указывает на то, что ингибирующее действие препарата может распространяться на процессы транскрипции и трансляции. Действительно, с одной стороны, синтез клеточной РНК и белка заметно угнетается вскоре после вирусной инфекции, а с другой — инозин пранобекс усиливает синтез РНК и белка в клетках хозяина и снижает синтез вирусной РНК. Предполагается, что один из компонентов препарата или даже сам лекарственный комплекс связывается с рибосомами инфицированных клеток, вызывая модификацию структуры рибосом хозяина, что дает преимущество клеточной РНК хозяина над вирусной РНК в борьбе за связывание с сайтами рибосомного комбинирования. Следствием этого может быть супрессия или нарушение трансляции/транскрипции вирусного генетического кода, т. е. препарат оказывает прямое воздействие на синтез вирусной РНК, ингибируя транскрипцию и трансляцию генетического кода на клеточном уровне [4, 12]. В результате этого влияния у 68% повторно обследованных пациенток ВПЧ-инфекция не была обнаружена.

Существуют указания на то, что инозин пранобекс влияет на клеточный и гуморальный иммунитет. Он способен активировать клеточный ответ Th1 и увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-2, интерферона- γ (IFN- γ) и других), но только в стимулированных митогенами или антигенами клетках. Однако, когда клетки-продуценты находились в состоянии покоя, уровень цитокинов оставался неизменным в культурах. Кроме того, повышение концентраций IL-2, IFN- γ и TNF- α и снижение IL-4, IL-5 и IL-10 оценивались *in vitro*, а также системно в сыворотке животных или пациентов [2]. В то же время в цервикальной слизи содержание цитокинов и ростовых факторов при лечении инозином пранобекс в многочисленных работах, представленных в цитируемом обзоре, не исследовалось. У здоровых добровольцев, принимавших инозин прано-

бекс, также оценивалось соотношение популяций иммунорегуляторных клеток. Было отмечено изменение соотношения Tregs и подклассов Ths в сторону большей секреторной активности Treg-клеток с ограничением продукции провоспалительных цитокинов. Проявлением подобных изменений становится увеличение показателей соотношения IL-10/IL-17A после проведенного курса терапии (рис. 4) и достоверное снижение содержания в цервикальной слизи провоспалительных цитокинов и хемокинов (рис. 1). Однако полученные результаты нуждаются в дополнительной оценке на значимо больших группах пациенток.

Следует отметить, что во всех трех выборках (общей группе, подгруппах с элиминацией ВПЧ и с сохраняющейся ВПЧ-инфекцией после проведенной терапии) статистически значимо снизилась концентрация VEGF в цервикальной слизи (рис. 5). VEGF способен ингибировать апоптоз, стимулировать клеточную пролиферацию и локальный ангиогенез, может коррелировать со степенью агрессивности CIN. В частности, активация специфических рецепторов к ростовым эндотелиальным факторам и запуск Ras-Raf-MAP-киназного или PI3K-Akt-пути приводит к изменению пролиферации клеток, ангиогенезу и антиапоптозу [14]. DIM, применяемый внутрь и интравагинально, так же как и инозин пранобекс, обладает плеiotропными свойствами. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что DIM потенциально способен останавливать канцерогенез (шейки матки) [4, 13]. Этот препарат, очевидно, может оказывать иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие, регулировать процессы апоптоза за счет влияния на многие сигнальные пути, включая ангиогенез и формирование тканевой стромы. На моделях опухолевых клеток человека было показано, что DIM вызывает апоптоз в клетках рака многих органов, в том числе и шейки матки и яичников. Активность DIM основана на механизмах супрессии внутриклеточных регуляторных путей, включающих такие сигнальные точки, как NF- κ B, Akt, Wnt и PI3K/Akt/mTOR-путь. DIM ингибирует каскад NF- κ B, что приводит к нарушению регуляции его целевых генов, таких как VEGF, PDGF-BB и IL-8, которые участвуют в ангиогенезе, инвазии и метастазировании. В результате нарушается биодоступность молекул VEGF и супрессия Ras-Raf-MAP-киназного и PI3K-Akt-сигнального путей. За счет этого DIM обладает способностью к снижению экспрессии онкогенов, деградации гистоновых диацетилаз (HDAC1, HDAC2 и HDAC3) и активации генов-супрессоров опухолей [4, 15]. В дополнение к этому, использованный в комплексе с DIM инозин пранобекс усиливает иммунотерапевтический эффект и противоопухолевые Т-клеточные ответы [16].

Несмотря на влияние инозина пранобекс, модулирующего Т-клетки, достоверной корреляционной связи между увеличением Т-регуляторного индекса IL-10/IL-17A и снижением содержания в цервикальной слизи VEGF выявлено не было ($r = -0,15$). Вероятно, полученный коэффициент связан с малой выборкой. Однако о взаимной зависимости этих показателей в механизмах цитокиновой регуляции формирования CIN свидетельствует положительная связь между изменениями концентраций VEGF и IL-17A ($r = 0,41$; $p < 0,05$) до и после лечения. Кроме того, можно предположить, что измерение содержания VEGF, IL-10 и IL-17A с последующим вычислением иммунорегуляторного индекса IL-10/IL-17A в цервикальной слизи станет полезным для прогноза и оценки эффективности лечения ВПЧ-индуцированной дисплазии слизистых шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациенток с CIN III, индуцированной ВПЧ высокого риска, привело к снижению в цервикальной слизи содержания IL-17A, IL-1ra, IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-BB, VEGF и G-CSF, увеличению иммунорегуляторного индекса IL-10/IL-17A и элиминации ВПЧ-инфекции в 68% случаев.

Комплексное применение инозина пранобекс внутрь с DIM местно оказывает иммуномодулирующий, противо-

воспалительный, противовирусный и, возможно, антиангиогенный эффекты.

Определение в цервикальной слизи содержания VEGF, IL-10 и IL-17A с последующим вычислением иммунорегуляторного индекса IL-10/IL-17A может быть полезным для прогноза и оценки эффективности лечения ВПЧ-индуцированной дисплазии слизистых шейки матки.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Каприн А.Д. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Харченко Н.В., Антонова И.Б., Мельникова Н.В. — проверка критически важного содержания, помощь в написании статьи; Ригер А.Н., Моцкобили Т.А., Майор А.Л. — сбор материала, лабораторная работа, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Керимова Б.И. — сбор материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Kaprin, A.D. — critical content review, approval of the manuscript for publication; Kharchenko, N.V., Antonova, I.B., Melnikova, N.V. — critical content review, assistance in writing the article; Riger, A.N., Motskobili, T.A., Major, A.L. — material collection, laboratory work, statistical processing of data, writing the manuscript; Kerimova, B.I. — material collection.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors declare that they received no external funding for this study.

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

Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 01/2042 от 21.06.2023). Информированное согласие получено от всех участниц исследования.

The study was approved by the ethics committee of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol No. 01/2042 dated 06.21.2023). Informed consent was obtained from all study participants.

Об авторах / About the authors

Ригер Александра Николаевна / Riger, A.N. — аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института РУДН; врач-онколог ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>. E-mail: aleksriger96@mail.ru

Керимова Бахара Ильхамовна / Kerimova, B.I. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Красногорская больница». <https://orcid.org/0009-0009-2433-6637>. E-mail: bkerimoff@bk.ru

Антонова Ирина Борисовна / Antonova, I.B. — д. м. н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>. E-mail: Iran24@yandex.ru

Моцкобили Таигули Автандиловна / Motskobili, T.A. — к. м. н., врач акушер-гинеколог отделения урологии с койками онкоурологии, онкогинекологии, противоопухолевой лекарственной терапии и кабинетами рентген-ударно-волновой дистанционной литотрипсии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7996-714X>. E-mail: taimoc@mail.ru

Мельникова Надежда Васильевна / Melnikova, N.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий в онкологии научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. E-mail: n_melnikova@list.ru

Майор Атилла Люис / Major, A.L. — д. м. н., профессор кафедры гинекологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии; врач акушер-гинеколог Центра гинекологии «Фемина». <https://orcid.org/0000-0002-1459-2727>. E-mail: majorattila@outlook.fr

Харченко Наталья Владимировна / Kharchenko, N.V. — д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института РУДН. <https://orcid.org/0000-0002-5352-492X>. E-mail: nata2305@inbox.ru

Каприн Андрей Дмитриевич / Kaprin, A.D. — академик РАН, академик РАО, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; директор Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>. E-mail: kaprin@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кулешова О.Б., Домонова Э.А., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая характеристика рака шейки матки в Российской Федерации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):22–33. Kuleshova O.B., Domonova E.A., Akimkin V.G. Current epidemiological characteristics of cervical cancer in the Russian Federation. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):22–33. (in Russian). DOI: 10.29413/ABS.2024-9.5.3
- Kovachev S.M. A review on inosine pranobex immunotherapy for cervical HPV-positive patients. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:2039–49. DOI: 10.2147/IDR.S296709
- Chavez-Dominguez R., Perez-Medina M., Aguilar-Cazares D., Galicia-Velasco M. et al. Old and new players of inflammation

and their relationship with cancer development. *Front. Oncol.* 2021;11:722999. DOI: 10.3389/fonc.2021.722999

- Amarakoon D., Lee W.J., Tamia G., Lee S.H. Indole-3-carbinol: occurrence, health-beneficial properties, and cellular/molecular mechanisms. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2023;14:347–66. DOI: 10.1146/annurev-food-060721-025531
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S2–1):197–217. Khokhlova S.V., Kolomietz L.A., Kravetz O.A., Morhov K.Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. *Malignant Tumours*. 2021;11(3S2–1):197–217. (in Russian). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13

6. Найяр Р., Уилбур Д., ред. Цервикальная цитология по системе Бетесда: терминология, критерии и пояснения. М.: Практическая медицина; 2017. 304 с. Nayar R., Wilbur D., eds. *Cervical cytology according to the Bethesda system: terminology, criteria and explanations*. M.: Practical medicine; 2017. 304 p. (in Russian)
7. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours. Vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 632 p.
8. Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Ригер А.Н., Кулик С.В. Измерение уровней цитокинов в слизи цервикального канала как дополнительный диагностический метод определения прогноза у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Женское здоровье и репродукция. 2023;1(56). Antonova I.B., Mozkobili T.A., Riger A.N., Kulik S.V. Measurement of levels of cytokines in cervical mucus as additional diagnostic method to define prognosis in women with cervical dysplasia. *Women's Health and Reproduction*. 2023;1(56). (in Russian). URL: <https://whfordoctors.ru/statyi/izmerenie-urovnej-citokinov-v-slizi-cervikalnogo-kanala-kak-dopolnitelnyj-diagnosticheskij-metod-opredelenija-prognoza-u-zhenshhin-s-cervikalnoj-intrajepitelialnoj-neoplaziej/> (дата обращения: 02.06.2025).
9. Iwata T., Fujii T., Morii K., Saito M. et al. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015;20(1):126–33. DOI: 10.1007/s10147-014-0680-8
10. Scott M.E., Shvetsov Y.B., Thompson P.J., Hernandez B.Y. et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int. J. Cancer*. 2013;133(5):1187–96. DOI: 10.1002/ijc.28119
11. Недоспасов С.А., Купраш Д.В., ред. Иммунология по Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 808 с. Nedospasov S.A., Kuprash D.V., eds. *Immunology according to Yarilin*. M.: GEOTAR-Media; 2021. 808 p. (in Russian). DOI:10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808
12. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv. Ther.* 2019;36(8):1878–905. DOI: 10.1007/s12325-019-00995-6
13. Castañon A., Tristram A., Mesher D., Powell N. et al. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial. *Br. J. Cancer*. 2012;106(1):45–52. DOI: 10.1038/bjc.2011.496
14. Venuti A., Paolini F., Nasir L., Corteggio A. et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol. Cancer*. 2011;10:140. DOI: 10.1186/1476-4598-10-140
15. Reyes-Hernández O.D., Figueroa-González G., Quintas-Granados L.I., Gutiérrez-Ruiz S.C. et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):180. DOI: 10.1186/s12935-023-03031-4
16. Kim S., Jo E.K. Inosine: a bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1043970. DOI: 10.3389/fphar.2022.1043970 

Поступила / Received: 13.12.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.04.2025

Внутриклеточные процессы при цервикальной неоплазии в репродуктивном возрасте

О.И. Артёмова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка изменений внутриклеточных процессов у пациенток репродуктивного возраста при интраэпителиальных поражениях на фоне вируса папилломы человека.

Дизайн. Проспективное исследование.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 140 женщин репродуктивного возраста: в группу контроля вошли 42 условно здоровые женщины без патологии шейки матки и без вируса папилломы человека, в основную группу — 98 пациенток с патологией шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II), подтвержденной гистологически) и вирусом папилломы человека. Проводилось обследование всех участниц, согласно нормативным документам, а для достижения поставленной цели — изучение и анализ апоптотических колебаний в цервиксе — уровней маркеров апоптоза при CIN II (каспаз 3, 8 и 9), а также вируса папилломы человека.

Результаты. Все исследуемые параметры значимо различались между собой — уровень каспазы 3 значимо отличался от содержания каспаз 9 и 8, а значения каспаз 8 и 9 значимо отличались друг от друга и внутри каждой группы и при сравнении групп исследования: апоптотические показатели были значимо выше у пациенток с CIN II на фоне ВПЧ. На следующем этапе все пациентки в группе с вирусной нагрузкой были случайным образом разделены на подгруппы: подгруппа А — 49 пациенток, которые проходили только хирургическое лечение CIN II, и подгруппа Б — 49 пациенток, которым назначили хирургическое лечение CIN II и лекарственную терапию. Исследуемые параметры, измеренные через 3, 9 и 12 месяцев от начала работы, значимо различались между собой, значимо отличались от значений группы контроля и исходных показателей. Минимальные показатели достигнуты только через 12 месяцев в подгруппе Б, в то время как у пациенток подгруппы А концентрации каспаз через 3 и 9 месяцев тоже снижались, но не так стремительно, как в подгруппе с комплексным лечением. Нужно отметить, что через 12 месяцев показатели каспаз 8 и 9 в подгруппе А имели тенденцию к повышению. В подгруппе А максимальный эффект лечения был достигнут через 9 месяцев наблюдения у 80% обследуемых, а в подгруппе Б снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой зафиксировано у 94% участниц через 3 месяца, у 86% через 9 и у 84% через 1 год.

Заключение. Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость расширенного подхода к лечению пациенток с вирусной нагрузкой и неоплазией средней степени, который должен включать в себя как хирургический этап, так и применение разрешенных препаратов с противовирусной активностью. Такой подход более успешен, он позволит обеспечить и отсроченные благоприятные результаты лечения.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, репродуктивная функция, апоптоз, патология шейки матки, каспаза 3, каспаза 8, каспаза 9, полимеразная цепная реакция, генотипирование.

Для цитирования: Артёмова О.И. Внутриклеточные процессы при цервикальной неоплазии в репродуктивном возрасте. Доктор.Ру. 2025;24(5):50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-50-54

Intracellular Processes in Cervical Neoplasia in Women of Childbearing Potential

O.I. Artemova

Penza State University; Penza, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate changes in intracellular processes in reproductive-age patients with intraepithelial lesions against the background of human papillomavirus.

Design. Prospective study.

Materials and methods. This study involved 140 women of reproductive age: the control group included 42 conditionally healthy women without cervical pathology and without human papillomavirus, the main group — 98 patients with cervical pathology (cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II), confirmed histologically) and human papillomavirus. All participants were examined in accordance with regulatory documents, and to achieve the stated goal — study and analysis of apoptotic fluctuations in the cervix — levels of apoptosis markers in CIN II (caspases 3, 8 and 9), as well as human papillomavirus.

Results. All test parameters significantly differed from one another: caspase 3 levels significantly differed from caspase 9 and 8 levels, while caspase 8 and 9 levels significantly differed from one another as well as within each group and when study groups were compared with one another: apoptotic indices were significantly higher in patients with CIN II against the background of HPV. At the next stage, all patients in the group with viral load were randomly divided into subgroups: subgroup A — 49 patients who underwent only surgical treatment of CIN II, and subgroup B — 49 patients who were prescribed surgical treatment of CIN II and drug therapy. The studied parameters measured 3, 9 and 12 months after the start of the work differed significantly from each other, significantly differed from the values of the control group and the baseline indices. The minimum values were achieved only after 12 months in subgroup B, while in patients of subgroup A, caspase concentrations after 3 and 9 months also decreased, but not as rapidly as in the subgroup with complex treatment. It should be noted that after 12 months, the values of the studied caspase 8 and caspase 9 within the subgroup with one stage of treatment began to have a tendency to increase. In subgroup A, the maximum treatment effect was achieved after 9 months of observation in 80% of the subjects, and

✉ Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — E-mail: artyomovaolg@gmail.com

in subgroup B, a decrease in viral load less than clinically significant was recorded in 94% of participants after 3 months, in 86% after 9 and in 84% after 1 year.

Conclusion. The obtained results of the study emphasize the need for an expanded approach to the treatment of patients with viral load and moderate neoplasia, which should include both the surgical stage and the use of approved drugs with antiviral activity. This approach is more successful and will ensure delayed favorable treatment results.

Keywords: reproductive age, reproductive function, apoptosis, cervical pathology, caspase 3, caspase 8, caspase 9, polymerase chain reaction, genotyping.

For citation: Artemova O.I. Intracellular processes in cervical neoplasia in women of childbearing potential. Doctor.Ru. 2025;24(5):50–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-50-54

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день продолжает обсуждаться поиск диагностических критериев для уменьшения показателей смертности от рака шейки матки (РШМ). Данная онкопатология из года в год занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований у женщин (например, в 2022 году — 128,1 случая на 100 тыс. населения России).

Однако течение РШМ не является быстрым: в 98% случаев раку цервикальной зоны предшествуют многолетние интраэпителиальные поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1–3], поэтому верно подобранные диагностическая тактика и терапия позволили бы существенно уменьшить потери от цервикального канцерогенеза.

Сейчас в арсенале каждого практикующего врача акушера-гинеколога есть средства первичной и вторичной профилактики РШМ [3–6]. Вакцинация, которая традиционно является основой первичной профилактики, недоступна во многих регионах и имеет относительно невысокую эффективность [6, 7]. Поэтому вся борьба с РШМ осуществляется с помощью вторичных профилактических мероприятий: ВПЧ-типирования, цитологического и кольпоскопического исследований. Конечно, «золотым стандартом» является именно ПАП-тест, однако наиболее высока эффективность комплексного подхода, то есть сочетания цитологического исследования и определения наличия ВПЧ и его концентрации [8–10].

Главное направление для подбора диагностических мероприятий на сегодняшний день — анализ иммунологических и апоптотических изменений. Понимание патогенетических процессов внутри клетки, которые приводят к малигнизации, даст возможность сформировать эффективный диагностический критерий с высокими чувствительностью и специфичностью.

Цель данного исследования — оценка изменений внутриклеточных процессов у пациенток репродуктивного возраста при интраэпителиальных поражениях на фоне ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследовательской работы проведено обследование 140 женщин репродуктивного возраста, которые обратились на поликлинический прием врача акушера-гинеколога в период с 2020 по 2023 год. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на публикацию результатов исследования без упоминания фамилии и иных уточняющих данных.

Обследуемые разделены на группу контроля ($n = 42$, средний возраст — $34,8 \pm 1,6$ года), которую составили условно здоровые женщины без патологии шейки матки и без ВПЧ, и на основную группу ($n = 98$) с гистологически подтвержденным диагнозом cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II (средний возраст — $32,2 \pm 0,3$ года) и с ВПЧ.

Нами проанализированы данные, полученные при обработке медицинской документации: осуществлены комплекс-

ная оценка результатов общеклинического обследования, анализ и интерпретация результатов лабораторных и функциональных исследований, проведенных в соответствии с действующими нормативными актами.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 39 лет, отсутствие ВПЧ и патологии шейки матки. В группу исследования включали пациенток от 18 до 39 лет при гистологически верифицированном диагнозе CIN II и при наличии ВПЧ (определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени); при оценке нижних отделов родового тракта обязательным было заключение «нормоценоз», а также использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего исследования.

В исследование не брали или исключали пациенток, которые не могли следовать условиям протокола, а также женщин с положительным тестом на беременность и в период лактации, с экстрагенитальными заболеваниями, способными повлиять на результаты работы.

Нами принимались во внимание данные анамнеза и клинические параметры; результаты цитологического исследования интерпретировались, согласно классификации Бетесда (1998), производились кольпоскопическое исследование и мультифокусная биопсия с последующим гистологическим заключением CIN II. Для определения и верификации типа ВПЧ методом полимеразной цепной реакции использовали соскоб отделяемого цервикального канала.

Для изучения процессов внутри клетки при интраэпителиальном поражении оценивали степень выраженности апоптотических процессов за счет изменений показателей каспаз 3, 8 и 9 с помощью реактивов от компании Clone, возможных к применению методом иммуноферментного анализа в гомогенатах тканей и клеточных лизатах. Осуществлялся сбор клеток слизистого слоя цервикального канала с последующим помещением в фосфатно-солевой буфер, а полученный результат выражался в нг/мл.

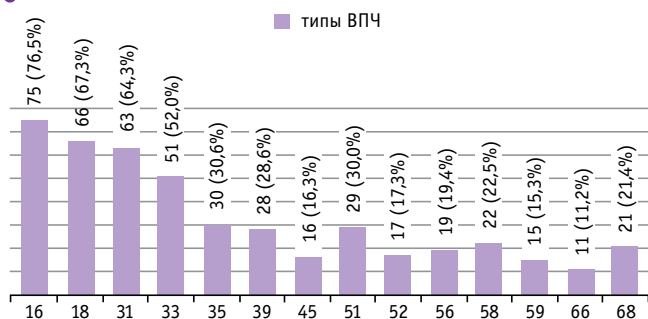
Статистические показатели анализировали на персональном компьютере с использованием программного набора Microsoft, а именно Excel, а также программы Statistica. Качественные числовые показатели выражались в абсолютных и относительных значениях (%), а количественные — как медиана (Me). Для оценки и проверки полученных результатов применялся тест Фишера (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проведено исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения типа вируса и его нагрузки (рис. 1).

Среди пациенток с CIN II у всех диагностирован папилломавирус в клинически значимой вирусной нагрузке (то есть более 5 lg), наиболее часто определялись 16, 18, 31 и 33 типы ВПЧ. Такое распределение позволяет сделать вывод о значимости и преобладании нескольких типов вируса

Рис. 1. Частота типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией второй степени
Fig. 1. Incidence of types of human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia, grade 2



именно в клинически высокой концентрации для формирования неопластического процесса у пациенток репродуктивного возраста.

Для оценки внутриклеточных процессов у женщин репродуктивного возраста предложено исследовать процессы апоптоза посредством определения уровней каспаз 3, 8 и 9. В доступных литературных источниках отсутствует какая-либо информация о значениях нормы для исследуемых параметров, что стало основанием для обследования группы условно здоровых женщин без вируса и без патологии шейки матки (табл. 1).

Таблица 1. Значения апоптотического профиля в группах исследования, нг/мл

Table 1. Apoptotic profile values in study groups, ng/mL

Группа	Каспаза 3	Каспаза 9	Каспаза 8
Группа контроля	0,15 ± 0,04	0,66 ± 0,05	1,29 ± 0,05
Основная группа	3,64 ± 0,05*	2,98 ± 0,05*	4,01 ± 0,05*

* Отличия от группы контроля статистически значимы ($p \leq 0,05$).

* Statistically significant differences vs. controls ($p \leq 0.05$)

Таблица 2. Изменения апоптотического профиля при цервикальной интраэпителиальной неоплазии второй степени, нг/мл

Table 2. Changes in apoptotic profile of patients with cervical intraepithelial neoplasia, grade 2, ng/mL

Каспаза	Группа контроля	До лечения	Через 3 месяца		Через 9 месяцев		Через 12 месяцев	
			подгруппа А	подгруппа Б	подгруппа А	подгруппа Б	подгруппа А	подгруппа Б
Каспаза 3	0,15 ± 0,03	3,64 ± 0,05	2,67 ± 0,05*	2,24 ± 0,04	2,51 ± 0,04*	1,64 ± 0,05	2,03 ± 0,04*	1,05 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,04		p = 0,05	
Каспаза 9	0,66 ± 0,05	2,98 ± 0,05	2,4 ± 0,05*	2,16 ± 0,04	2,0 ± 0,04*	1,6 ± 0,05	2,48 ± 0,04*	1,2 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,04		p = 0,04	
Каспаза 8	1,29 ± 0,05	4,01 ± 0,05	2,91 ± 0,05*	2,69 ± 0,05	2,67 ± 0,05*	1,9 ± 0,05	3,1 ± 0,05*	1,46 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,05		p = 0,04	

* Отличия от значений до лечения статистически значимы ($p = 0,05$).

* Differences vs. pre-therapy values are statistically significant ($p = 0.05$).

В таблице 1 приведены показатели апоптотического профиля в обеих группах. Все исследуемые параметры значительно различались между собой — уровень каспазы 3 значительно отличался от содержания каспаз 9 и 8, а значения каспаз 8 и 9 значительно отличались друг от друга и внутри каждой группы и при сравнении групп исследования: апоптотические показатели были значительно выше у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией средней тяжести на фоне ВПЧ.

Согласно дизайну исследования, на следующем этапе все пациентки в группе с вирусной нагрузкой были случайным образом разделены на подгруппы:

- подгруппа А — 49 пациенток, которые проходили хирургическое лечение CIN II, в соответствии с действующими нормативными актами (клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»);
- подгруппа Б — 49 пациенток, которым назначили хирургическое лечение CIN II, согласно тем же клиническим рекомендациям, а также лекарственную терапию, регламентированную и разрешенную нормативными документами.

Динамическое наблюдение, контроль эффективности терапии, по общепринятым правилам, проводили через 3, 9 и 12 месяцев: цитологическое исследование, динамическое определение вирусной нагрузки. Для контроля апоптотического профиля измеряли уровни каспаз 3, 8 и 9 через аналогичные временные промежутки. Качество выбранного направления оценивали по динамике результатов цитологического исследования и по снижению вирусной нагрузки до клинически незначимой (менее 3 lg).

Согласно предложенному и разработанному дизайну исследования, в рамках лекарственной терапии применяли препарат, который, по официальной инструкции, активен против ВПЧ и может использоваться в дополнение к хирургическому вмешательству (клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»). Воздействие на папилломавирусную инфекцию осуществляется за счет повышения активности НК-киллеров и других эффекторов клеточного иммунитета.

Немаловажной является и оценка отдаленных результатов выбранного лечения (хирургического или сочетания его с терапевтическим этапом), поэтому апоптотический профиль определяли через 9 и 12 месяцев (табл. 2). Исследуемые

параметры, измеренные через 3, 9 и 12 месяцев от начала работы, значительно различались между собой, значительно отличались от значений группы контроля и исходных показателей.

Уровни каспаз 3, 8 и 9 были максимально высоки до начала лечения в обеих подгруппах. Минимальные показатели достигнуты только через 12 месяцев в подгруппе Б, в то время как у пациенток подгруппы А концентрации каспаз через 3 и 9 месяцев тоже снижались, но не так стремительно, как в подгруппе с комплексным лечением. Нужно отметить, что через 12 месяцев показатели каспаз 8 и 9 в подгруппе А имели тенденцию к повышению.

Снижение апоптотических показателей в выбранные временные интервалы, а именно уровней каспаз 3, 8 и 9, на фоне комплексного лечения осуществляется посредством лизиса пораженной вирусом клетки [11–13], который активируется при внедрении папилломавирусной инфекции в клетку за счет повышения активности системы естественных киллеров при использовании терапии, регламентированной клиническими рекомендациями.

Согласно действующим нормативным документам, для оценки эффективности выбранного направления терапии необходимым условием стало определение концентрации ВПЧ у пациенток основной группы. Благоприятным признаком является снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой (менее 3 lg) и/или полное отсутствие ВПЧ по результату типирования и заключение NILM (злокачественные и интраэпителиальные процессы не определены) по результату цитологического исследования в указанные временные промежутки.

Женщины подгруппы А получали только хирургическое лечение, которое заключалось в эксцизии шейки матки, и максимальный эффект был достигнут через 9 месяцев наблюдения у 80% обследуемых. Как показано на рисунке 2, в подгруппе Б, где применена лекарственная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством, снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой зафиксировано у 94% участниц через 3 месяца, у 86% через 9 и у 84% через 1 год.

Полученные динамические изменения цитогаммы и вирусной нагрузки связаны с назначением в подгруппе Б дополнительного терапевтического этапа лечения, при кото-

ром производилась активация лизиса зараженных клеток макрофагами, что способствовало стимуляции пролиферации клеточных Т-лимфоцитов и повышению выработки каспаз как ответной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день у практикующего врача-гинеколога есть возможность комбинированного подхода к терапии некоторых заболеваний, в том числе, согласно нормативным документам, возможно добавление лекарственной терапии к хирургическому лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней тяжести [1, 7, 10]. В ходе статистической и аналитической оценки эффективности подходов к ведению женщин с диагнозом CIN II и колебаний апоптотического профиля нами получены статистически значимые различия между значениями внутри подгрупп исследования и отличия от группы контроля в разные временные промежутки (3, 9 и 12 месяцев).

При комбинированном лечении, которое включало в себя эксцизию в сочетании с терапией препаратом, возможным для применения при клинически значимой вирусной нагрузке, уровни каспаз 3, 8 и 9 стали статистически значимо ниже, чем в подгруппе только с хирургическим вмешательством. Таким образом, показатели апоптоза в подгруппе Б были значимо ниже показателей подгруппы А за аналогичный временной промежуток и стремились к значениям группы контроля, состоявшей из условно здоровых женщин без патологических изменений цервикальной зоны и без вирусной нагрузки.

Полученные данные объясняются вероятной активацией клеточного иммунитета с помощью НК-клеток за счет применения препарата, поэтапно стимулирующего лизис клеток, пораженных ВПЧ [7, 9, 10]. Поэтому у женщин, у которых применялся только хирургический подход, то есть только эксцизия шейки матки, клетки были «сокрыты» от Т-клеточного звена иммунитета из-за блокирования вирусом НК-клеток [5, 9].

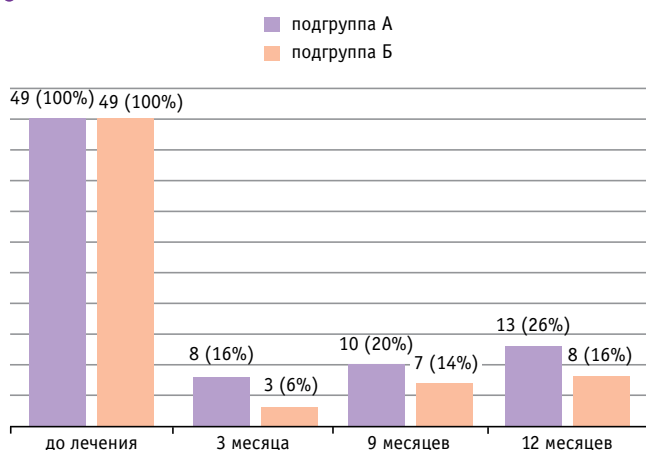
Программированная клеточная гибель — это естественно протекающий этап жизненного цикла клетки [12]. Повышение концентраций каспаз 3, 8 и 9 в группе условно здоровых женщин без ВПЧ подтверждает, что апоптоз — в первую очередь физиологический процесс, в том числе и для клеток цервикальной зоны.

Анализируя колебания уровней маркеров апоптоза при цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней тяжести, мы выявили значимые различия между участницами с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки и условно здоровыми женщинами по содержанию каспаз 3, 8 и 9. Полученные результаты позволяют сделать вывод о стимуляции апоптотических защитных механизмов под воздействием на эпителиоциты вирусных агентов. Формирование апоптоз-резистентного фенотипа происходит посредством стимуляции рецепторного аппарата, тесно связанного с программированной клеточной гибелью, локализованного на поверхности эпителиальной клетки [5, 13, 14].

Можно также отметить, что процесс апоптотических взаимодействий, формирующийся при неопластических процессах средней тяжести, подтверждается повышением показателей каспаз 3, 8 и 9 по сравнению с таковыми в группе контроля и свидетельствует о поэтапном ответе от локальных защитных механизмов. При внедрении ВПЧ в клеточные процессы начинается стимуляция центров апоптоза, активация которых необходима для ликвидации зараженного участка [3, 10, 15, 16].

Рис. 2. Количество пациенток с вирусом папилломы человека в подгруппах А и Б основной группы до и в ходе лечения

Fig. 2. Number of patients with human papilloma virus in sub-groups A and B of the study group before and after therapy



Оценивая полученные результаты при обследовании пациенток с цервикальной неоплазией на фоне ВПЧ через 3, 9 и 12 месяцев, можно предположить, что клеточные процессы, вовлеченные в реализацию вирусологических механизмов, тесно взаимодействуют и влияют на апоптотические программы. Стартом каскада реакций клеточной программированной гибели будет момент интеграции вируса в клетку. Колебания уровней каспаз 3, 8 и 9 говорят о поэтапно формирующемся иммунном ответе через процесс апоптоза.

По литературным данным, активация апоптотического пути тесно взаимосвязана с ингибированием активности онкопротеина Е6: постепенное взаимодействие вирусного агента с системой клетки приводит к блокированию иммунного локального ответа [2, 10, 11, 16].

Нами определены колебания концентраций апоптотических маркеров, которые коррелировали с вирусной нагрузкой и непосредственно с результатом гистологического исследования, что подтверждает воздействие данных механизмов

на становление неопластического процесса в цервикальной зоне под влиянием ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов исследовательской работы определена тенденция к снижению концентрации вируса или полное отсутствие ВПЧ у пациенток подгруппы, получавшей противовирусное лечение в дополнение к хирургическому, по сравнению с показателями подгруппы только с хирургическим вмешательством.

Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость расширенного подхода к лечению пациенток с вирусной нагрузкой и неоплазией средней степени, который должен включать в себя как хирургический этап, так и применение разрешенных препаратов с противовирусной активностью. Такой подход более успешен, он позволит обеспечить и отсроченные благоприятные результаты лечения.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета (протокол заседания № 5 от 24.04.2018 г., протокол заседания № 7 от 14.11.2019 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved at the meeting of the ethics committee (protocol No. 5 dated 24.04.2018, protocol No. 7 dated 14.11.2019). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Об авторе / About the author

Артёмов Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент ВАК, доцент кафедры Медицинского института ФГБОУ ВО «ПГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akbari E., Milani A., Seyedinkhorasani M., Bolhassani A. HPV co-infections with other pathogens in cancer development: a comprehensive review. *J. Med. Virol.* 2023;95(11):e29236. DOI: 10.1002/jmv.29236
2. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* 2023;15:200258. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258
3. Зарочентева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):68–77. Zarochentseva N.V., Dzidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(2):68–77. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-68-77
4. Артёмов О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):75–80. Artemova O.I. Factors in the formation of neoplastic processes in the cervix. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80
5. Yuan J., Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024;25(5):379–95. DOI: 10.1038/s41580-023-00689-6
6. Xia S., Lu A.C., Tobin V., Luo K., et al. Synthetic protein circuits for programmable control of mammalian cell death. *Cell.* 2024;187(11):2785–800.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.031
7. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis.* 2024;29(3–4):482–502. DOI: 10.1007/s10495-023-01915-4
8. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмов О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру.* 2022;21(1):54–8. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical stage II intraepithelial neoplasia: antiviral efficacy. *Doctor.Ru.* 2022;21(1):54–8. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *JAMA.* 2023;330(6):547–58. DOI: 10.1001/jama.2023.13174
10. Kusakabe M., Taguchi A., Sone K., Mori M. et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2023;28(8):965–74. DOI: 10.1007/s10147-023-02337-7
11. Egawa N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. *Int. J. Clin. Oncol.* 2023;28(8):956–64. DOI: 10.1007/s10147-023-02340-y
12. Rodriguez D.A., Quarato G., Liedmann S., Tummers B. et al. Caspase-8 and FADD prevent spontaneous ZBP1 expression and necroptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2022;119(41):e2207240119. DOI: 10.1073/pnas.2207240119
13. Wu J., Lin S., Chen W., Lian G. et al. TNF- α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):76. DOI: 10.1038/s41420-023-01365-6
14. Voelker R.A. Cervical cancer screening. *JAMA.* 2023;330(20):2030. DOI: 10.1001/jama.2023.21987
15. Srivastava N., Saxena A.K. Caspase-3 activators as anticancer agents. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2023;24(10):783–804. DOI: 10.2174/1389203724666230227115305
16. Sahasrabuddhe V.V. Cervical cancer: precursors and prevention. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2024;38(4):771–81. DOI: 10.1016/j.hoc.2024.03.005

Поступила / Received: 25.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 15.03.2025

Диагностика и лечение хронической тазовой боли у женщин в сочетании с дизурией

Г.Б. Безнощенко, Н.В. Московенко, Е.Н. Кравченко ✉, И.В. Савельева, Е.А. Бухарова, Н.В. Носова

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Установление характера психовегетативных, гемодинамических реакций, оценка клинических симптомов дисфункции тазового дна, оптимизация диагностического поиска и определение тактики ведения пациенток с тазовым болевым синдромом и дизурией.

Дизайн. Проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 244 женщины репродуктивного возраста с жалобами на боль в области малого таза и дизурию с продолжительностью заболевания более 6 месяцев, из них 141 пациентка с хронической тазовой болью (ХТБ) и дизурией, 103 — только с дизурией. Контрольную группу составили 35 условно здоровых женщин. У пациенток проводили лабораторную и бактериологическую диагностику, сонографию малого таза, уретроцистоскопию. Для объективизации интенсивности боли применяли цифровую рейтинговую шкалу, опросник нейрпатической боли DN4, для оценки дизурии — дневники мочеиспускания, опросник International Prostate Symptom Score (IPSS).

Результаты. У женщин с ХТБ и дизурией отмечены большие длительность и частота обострений заболевания, наличие симптомов в период ремиссии, отсутствие четкой связи с провоцирующими факторами ($p < 0,001$). Помимо боли и дизурии, у пациенток доминировали жалобы на быструю утомляемость, нарушения сна, раздражительность. При проведении лечения особое внимание уделяли коррекции мышечных синдромов тазового дна, нарушениям гемодинамики, функционирования вегетативной нервной системы и психоэмоционального состояния. Применялась комплексная терапия с акцентом на методы релаксации мышц таза. Положительная динамика отмечена у 87,2% женщин с ХТБ и дизурией и у 90,3% только с дизурией. У больных уменьшилось число мочеиспусканий и императивных позывов, эпизодов ургентного недержания. Выраженность расстройств мочеиспускания по шкале IPSS снизилась у больных с тазовой болью и дизурией и составила $6,5 \pm 2,1$ и $8,8 \pm 2,7$ балла, у пациенток только с дизурией — $4,9 \pm 1,3$ и $5,9 \pm 1,6$ балла ($p < 0,001$), что соответствовало легким и умеренным нарушениям.

Заключение. Комплексный подход к диагностике и терапии данной категории пациенток позволяет оптимизировать лечение и достичь большей его эффективности, а также способствует повышению качества жизни женщин.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, дисфункция тазового дна, дизурия у женщин, психовегетативные расстройства.

Для цитирования: Безнощенко Г.Б., Московенко Н.В., Кравченко Е.Н., Савельева И.В., Бухарова Е.А., Носова Н.В. Диагностика и лечение хронической тазовой боли у женщин в сочетании с дизурией. Доктор.Ру. 2025;24(5):55–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-55-62

Diagnosis and Treatment of Chronic Pelvis Pain in Women Suffering from Dysuria

G.B. Beznoshchenko, N.V. Moskovento, E.N. Kravchenko ✉, I.V. Savelyeva, E.A. Bukharova, N.V. Nosova

Omsk State Medical University; Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To establish the nature of psychovegetative and hemodynamic reactions, to assess clinical symptoms of pelvic floor dysfunction, to optimize diagnostic search and to determine the tactics of managing patients with pelvic pain syndrome and dysuria.

Design. A prospective study.

Materials and methods. The study involved 244 women of reproductive age with complaints of pain in the pelvic area and dysuria with a disease duration of more than 6 months, including 141 patients with chronic pelvic pain (CPP) and dysuria, 103 — only with dysuria. The control group consisted of 35 conditionally healthy women. The patients underwent laboratory and bacteriological diagnostics, pelvic sonography, urethrocytostomy. To objectify the pain intensity, a digital rating scale, the DN4 neuropathic pain questionnaire were used, and to assess dysuria, — urination diaries, and the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire were used.

Results. Women with CPP and dysuria had longer and more frequent exacerbations of the disease, the presence of symptoms during remission, and the absence of a clear connection with provoking factors ($p < 0.001$). In addition to pain and dysuria, patients complained mainly of rapid fatigue, sleep disturbances, and irritability. During treatment, special attention was paid to the correction of pelvic floor muscle syndromes, hemodynamic disorders, autonomic nervous system functioning, and psychoemotional state. Complex therapy was used with an emphasis on pelvic muscle relaxation methods. Positive dynamics were noted in 87.2% of women with CPP and dysuria and in 90.3% with dysuria only. The patients had a decrease in the number of urinations and imperative urges, episodes of urgent incontinence. The severity of urination disorders according to the IPSS scale decreased in patients with pelvic pain and dysuria and amounted to 6.5 ± 2.1 and 8.8 ± 2.7 points, in patients with dysuria only — 4.9 ± 1.3 and 5.9 ± 1.6 points ($p < 0.001$), which corresponded to mild and moderate disorders.

Conclusion. An integrated approach to the diagnosis and therapy of this category of patients allows to optimize treatment and achieve greater effectiveness, and also helps to improve the quality of life of women.

Keywords: chronic pelvic pain, pelvic floor dysfunction, dysuria in women, psychovegetative disorders.

For citation: Beznoshchenko G.B., Moskovento N.V., Kravchenko E.N., Savelyeva I.V., Bukharova E.A., Nosova N.V. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain in women suffering from dysuria. Doctor.Ru. 2025;24(5):55–62. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-55-62

✉ Кравченко Елена Николаевна / Kravchenko, E.N. — E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронической тазовой боли (ХТБ) — одна из основных в современной медицине, и несмотря на ощутимые успехи в лечении, достигнутые в последнее время, по-прежнему остается трудной, а подчас и нерешенной [1]. Постоянный рост числа больных, этиологическая и патогенетическая многофакторность боли, низкая эффективность ее терапии, снижение или потеря трудоспособности обуславливают высокую нагрузку на систему здравоохранения и ощутимые экономические затраты [2, 3]. Это позволяет рассматривать тазовую боль как значимую медико-социальную и экономическую проблему [4]¹.

Частота синдрома ХТБ в популяции довольно высока, но, как показали систематические обзоры, чаще им страдают женщины. Свыше 20% больных не проходят обследование [5]. Неоднозначны данные о возрастной распространенности тазовой боли. А.А. Ayorinde и соавт. выявили, что ХТБ на 11% чаще наблюдается среди женщин репродуктивного возраста, нежели в постменопаузе [6].

Значимость хронической боли нельзя недооценивать, несмотря на ее субъективный характер и индивидуальность восприятия. Хроническая боль самым неблагоприятным образом отражается на различных аспектах жизни женщины, приводит к снижению повседневной активности, ухудшению профессиональной деятельности и к психоэмоциональным расстройствам, способствует нарушениям сна, сексуальной функции, межличностных отношений, дезинтеграции в социуме [3, 7].

Вопрос о причинах тазовой боли остается одним из самых спорных и неоднозначных в гинекологии и урологии. С одной стороны, в качестве этиологического фактора, вызывающего боль в области малого таза, могут выступать различные патологические процессы (заболевания мочеполовой системы, застойные явления в полости малого таза и пр.) [8]. С другой стороны, характер реакции организма и проявления болевого синдрома во многом определяются исходными психоэмоциональными и личностными особенностями, социальными факторами и семейными проблемами. В то же время в большинстве случаев при той или иной гинекологической или экстрагенитальной патологии мы имеем дело с целым рядом видов хронической боли, порою неспецифичной для конкретной нозологии, гипертрофированной больными или вообще не имеющей отношения к основному заболеванию [6].

С этой точки зрения заслуживающими внимания представляются тазовые мышечные дисфункции и нейропатии, которые на современном этапе все чаще рассматриваются в качестве основной причины тазовой боли, а также психоэмоциональные расстройства [9] — сопутствуя основному заболеванию, они значительно изменяют его течение и характер симптомов [10].

Вышеперечисленные аспекты обуславливают трудности диагностики истинных причин страдания и часто неудовлетворительные результаты терапии, а недооценка клинических признаков приводит к тому, что частота их обнаружения и фактическая заболеваемость не совпадают [11].

К сожалению, в изданиях по вопросам тазовой боли довольно сложно отыскать руководства, которые могли бы предопределить оптимальные пути диагностики и тактиче-

ского поиска, что открывает возможности для проведения дальнейших исследований в этой области.

Цель настоящего исследования — установление характера психоэмоциональных, гемодинамических реакций, оценка клинических симптомов дисфункции тазового дна, оптимизация диагностического поиска и определение тактики ведения пациенток с тазовым болевым синдромом и дизурией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 244 женщины репродуктивного возраста с жалобами на боль в области малого таза и дизурию с продолжительностью заболевания более 6 месяцев, из них 141 пациентка с ХТБ и дизурией (средний возраст — $35,9 \pm 3,7$ года) и 103 женщины только с дизурией (средний возраст — $34,8 \pm 3,9$ года). В контрольную группу вошли 35 условно здоровых женщин (средний возраст — $30,6 \pm 5,8$ года).

Пациентки с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, установленным диагнозом эндометриоза, а также с клиническими и лабораторными признаками воспаления нижних мочевыводящих путей в исследование не включались.

В работе использованы лабораторные (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, микроскопия отделяемого уретры, влагалища, цервикального канала) и бактериологические методы диагностики (исследование мочи). Проводили сонографию малого таза (Premium Edition Acuson X300, Siemens), уретроцистоскопию (Karl Storz).

Для объективизации интенсивности боли применяли цифровую рейтинговую шкалу, опросник нейропатической боли DN4 (сумма баллов ≥ 4 свидетельствовала о наличии нейропатического компонента боли), для оценки дизурии — дневники мочеиспускания, опросник International Prostate Symptom Score (IPSS).

Параметры тазового кровотока изучали при помощи реовазографии (Рео-Спектр-3 компании «Нейрософт»), цветного доплеровского картирования и импульсной доплерометрии. Синдром вегетативной дисфункции выявляли, используя опросник А.М. Вейна (1998) для самостоятельного заполнения, подсчитывали индекс Кердо (ИК) ($1 - \text{диастолическое давление (частота сердечных сокращений)} \times 100$), оценивали параметры ритмокардиографии (Поли-Спектр компании «Нейрософт»).

Шкалу Бека применяли для оценки выраженности депрессии (0–13 баллов — норма; 14–19 — легкая депрессия, 20–28 — умеренное депрессивное состояние, 29–63 — тяжелая депрессия), опросник Спилберга — Ханина — для определения уровня тревожности (0–30 баллов — низкая, 31–45 — умеренная, ≥ 46 — высокая тревожность).

Состояние мышц и полового нерва оценивали при помощи ультразвукового исследования, электронейромиографии (ЭНМГ) (Скайбокс компании «Нейрософт»), электроды DANTEC 13 L 40, Dantec, Дания), Нантских диагностических критериев (2006) для распознавания пудендальной невралгии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Статистическую значимость различий устанавливали при помощи t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения — критерия Манна — Уитни; высчитывали коэффициент корре-

¹ EAU Guidelines on chronic pelvic pain. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2022_2022-03-29-084111_kpbq.pdf (дата обращения — 15.05.2025).

ляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин с ХТБ и дизурией отмечены большие длительность заболевания ($4,7 \pm 1,9$ года) и частота обострений ($3,6 \pm 1,3$ раза в течение года; $p < 0,001$), более продолжительные курсы предшествующей терапии ($12,4 \pm 1,7$ дня; $p < 0,001$), наличие симптомов в период ремиссии, отсутствие четкой связи с провоцирующими факторами. У пациенток только с дизурией длительность болезни и частота обострений за год составили соответственно $4,2 \pm 2,1$ года и 3 ± 1 раз, продолжительность лечения — $8,2 \pm 1,8$ дня.

Анализ обращаемости за медицинской помощью в связи с заболеванием показал, что ее частота варьировала от 2 до 8 раз в течение года; среднее количество посещений у пациенток с тазовой болью и дизурией было $4,2 \pm 1,6$, у больных с дизурией — $3,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). По результатам экспертизы временной утраты трудоспособности обследованных женщин установлено, что из 88 работающих женщин с ХТБ и дизурией и 75 только с дизурией 82 (93,2%) и 64 (85,3%) соответственно получали листки временной нетрудоспособности.

Оценка занятости и особенностей труда обследуемых выявила, что 89 (63,1%) пациенток с ХТБ и дизурией и 61 (59,2%) только с дизурией были заняты на службе, связанной с высокой ответственностью, эмоциональным напряжением, продолжительным рабочим днем, гиподинамией; каждая пятая больная была занята на производстве (29 (20,6%) и 23 (22,3%) соответственно); количество женщин, занимающихся домашним хозяйством, — 23 (16,3%) и 19 (18,5%) соответственно.

На усложнение взаимоотношений в семье в связи с заболеванием указали 66 (46,8%) пациенток с тазовой болью и дизурией, 17 (21,1%) отметили значительные трудности; 41 (39,8%) женщина с дизурией также сообщила о сложностях в семейной жизни.

Нередко пациентки жаловались на снижение работоспособности и бытовой активности (93 (65,9%) участницы с ХТБ и дизурией и 64 (62,1%) только с дизурией). Все вышеуказанные факторы были тесно связаны с развитием заболевания ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Помимо боли и дизурии, у пациенток доминировали жалобы быструю на утомляемость, нарушения сна, раздражительность. Не менее часто их беспокоили нарушения функции кишечника (87 (61,7%) женщин с ХТБ и дизурией и 54 (52,4%) только с дизурией), такие как вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника, запоры или кашицеобразный стул, боль при дефекации.

Среди заболеваний мочеполовой сферы отмечены эндометрит (верифицированный в 66 (46,8%) и 39 (37,8%) случаях) и сальпингооофит (70 (49,6%) и 52 (50,4%) случая), доброкачественные опухоли матки малых размеров (27 (19,1%) и 34 (33%) случая), опущение стенок влагалища (31 (21,9%) и 25 (24,3%) случаев), один или несколько эпизодов острого либо хронического цистита имелись у всех пациенток.

Соматическая патология представлена функциональными заболеваниями кишечника (синдромом раздраженного кишечника), заболеваниями верхних дыхательных путей, а также синуситами и тонзиллитами.

Согласно анкетированию с использованием цифровой рейтинговой шкалы боли, слабая боль (1–3 балла) наблюдалась у 42 (29,8%) больных, умеренная (4–6 баллов) — у 65 (46,1%), сильная (7–9 баллов) — у 28 (19,9%);

6 (4,2%) пациенток охарактеризовали боль как нестерпимую (10 баллов). Боль ощущалась в разных областях, но чаще локализовалась над лоном, в паховых областях; нередко отмечались боли в промежности и в прямой кишке, во влагалище и по внутренней поверхности бедер, некоторые женщины указывали на непостоянную локализацию боли («перемещающаяся»).

Пациентки с ХТБ отмечали усиление боли при наклонах, приседании, вставании со стула и длительном нахождении в одном положении (59 (41,8% случаев), вечером или ночью (46 (32,6%) случаев); о боли во время коитуса или после сообщила 51 (36,2%) больная.

Боль описывалась как «жгучая», «распирающая», «ноющая», «глубинная» или как «ощущение инородного тела» в прямой кишке, во влагалище и в уретре. Диапазон длительности болевых ощущений колебался от нескольких минут до постоянной боли. У 44 (31,2%) пациенток имелся нейропатический компонент боли, сумма баллов по опроснику нейропатической боли DN4 была ≥ 4 (средняя оценка — $5,38 \pm 1,39$ балла).

По данным дневников мочеиспускания, средняя частота мочеиспусканий в сутки составила $13,7 \pm 1,7$ в группе ХТБ и дизурии и $12,3 \pm 2,1$ в группе дизурии, ночных — $3,2 \pm 1,2$ и $2,4 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Повелительные позывы к мочеиспусканию зарегистрированы у 93 (65,9%) и у 60 (58,2%) женщин соответственно в группах; эпизоды ургентного недержания мочи — у 81 (57,4%) и у 54 (52,4%); средняя их частота — $4,8 \pm 1,7$ и $3,5 \pm 1,5$ раза ($p < 0,001$).

Помимо ирритативных симптомов, пациентки указывали на присутствие обструктивных нарушений — ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и затрудненное мочеиспускание, долгое ожидание и необходимость прилагать некоторые усилия при мочеиспускании (46 (32,6%) женщин с ХТБ и дизурией и 32 (31,1%) только с дизурией). Каждая пятая женщина отмечала симптомы стрессового недержания мочи: 30 (21,3%) и 20 (19,4%). Легкая степень расстройств мочеиспускания со средним баллом $5,1 \pm 1,4$ и $4,9 \pm 1,3$ выявлена у 40 (28,4%) и у 35 (34%) больных групп ХТБ и дизурии и только дизурии, умеренная ($15,1 \pm 2,6$ и $14,2 \pm 2,5$ балла) — у 52 (36,9%) и у 33 (32%) соответственно в группах, тяжелая степень нарушений ($26,7 \pm 3,2$ и $24,3 \pm 2,9$ балла) — у 49 (34,7%) и у 35 (34%).

По данным цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии яичников, наблюдалось снижение параметров артериального кровотока. Зарегистрированы уменьшение максимальной систолической скорости артериального кровоснабжения ($V_{\max}$; норма — $18,6 \pm 2,5$ см/с) до $16,9 \pm 0,9$ и $17,5 \pm 1,0$ см/с в группах ХТБ и дизурии и только дизурии, пульсового индекса (PI) (норма — $2,59 \pm 0,94$) — до $1,45 \pm 0,12$ и $1,57 \pm 0,28$; повышение индекса сопротивления (RI) (норма — $0,48 \pm 0,15$) до $0,67 \pm 0,03$ и $0,59 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). Показатели кровотока в маточных артериях: $V_{\max}$ $17,9 \pm 1,6$ и $18,2 \pm 1,4$ см/с, PI — $1,59 \pm 0,02$ и $1,63 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), RI — $0,63 \pm 0,06$ и $0,61 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) соответственно в группах.

Изменение изучаемых параметров кровотока выявили у 109 (77,3%) больных с болевым синдромом и дизурией и у 67 (65,0%) пациенток с дизурией. У 74 (52,5%) женщин с ХТБ и дизурией и у 37 (35,9%) с дизурией отмечена эктазия венозных сосудов.

Средние значения пиковой скорости венозного кровотока варьировали: на уровне яичниковых вен в среднем составили $6,8 \pm 1,1$ и $5,78 \pm 0,53$ см/с в группах ХТБ и дизу-

рии и только дизурии, на уровне маточных — $6,89 \pm 0,8$ и $7,66 \pm 0,64$ см/с (значения контрольной группы — $9,97 \pm 0,49$ и $8,89 \pm 0,43$ см/с; $p < 0,001$). Средний диаметр вен у больных группы ХТБ и дизурии был $6,52 \pm 0,91$ мм, у больных только с дизурией — $6,38 \pm 0,84$ мм. Значимые различия между группами отсутствовали, но рассматриваемые величины были ниже таковых в контрольной группе.

У женщин с симптомами в области нижних мочевых путей и у больных с ХТБ и дизурией было много значительных изменений гемодинамических показателей различной степени выраженности как в артериальном, так и в венозном русле малого таза. Чаще всего обнаруживались нарушения, характерные при недостаточном кровоснабжении, и микроциркуляторные изменения застойно-ишемического типа. Основные параметры реографических кривых у обследованных пациенток существенно отличались от таковых в контрольной группе.

Кардинально изменялись форма и амплитуда пульсовых волн. Обнаруживались низкая амплитуда, уплощение, зазубривание и расщепление вершины волн (двугорбые или в виде петушиного гребня), более крутой подъем анакроты, в некоторых случаях — удлинение катакроты и наличие дополнительных волн, невыраженная инцизура и наличие пресистолической волны.

Позитивный ответ на проведение нитроглицериновой пробы у большинства больных свидетельствовал о прева-лировании функциональных расстройств, детерминированных (вызванных) спазмом периферических сосудов. Количественный анализ данных реографии (табл.) выявил более низкие значения реографического индекса, чем в контрольной группе, что указывало на снижение артериального притока, более выраженное у больных с тазовой болью и дизурией (в 1,6 раза) ($p < 0,001$).

Возрастание времени распространения пульсовой волны (на 100 и 77,1%; $p < 0,001$), и быстрого кровенаполнения (на 41,8 и 16,4%; $p < 0,05$), уменьшение времени восходящей части реоволны (на 81,2 и 81,9%; $p < 0,001$), одновременное увеличение отношения времени медленного кровенаполнения к быстрому в 1,2 раза, а также низкие амплитуды волн указывали на снижение тонуса и упруго-эластичных свойств крупных артериальных сосудов малого таза.

Индикатором спазма артерий среднего калибра и артериол и нарастания симпатической активности стало снижение начальной (в 3,6 и 2,5 раза; на 72,2 и 60,1%; $p < 0,001$) и конечной (в 2 и 1,9 раза; на 51,6 и 47,8%; $p < 0,001$) скоростей пульсовой волны.

Повышение скорости венозного оттока на 216,1 и 106,5% ($p < 0,001$) и артериального притока на 40,7 и

Таблица. Показатели гемодинамики малого таза, $M \pm \sigma$
Table. Small pelvis haemodynamics, $M \pm \sigma$

Показатель	Женщины с хронической тазовой болью и дизурией (n = 141)	Женщины с дизурией (n = 103)	Контрольная группа (n = 35)
Реографический индекс, Ом	$0,47 \pm 0,19^{*, \wedge}$	$0,54 \pm 0,13^*$	$0,77 \pm 0,26$
Время распространения пульсовой волны, с	$0,210 \pm 0,02^{*, \wedge}$	$0,186 \pm 0,022^*$	$0,105 \pm 0,022$
Время восходящей части реоволны, с	$0,181 \pm 0,004^*$	$0,174 \pm 0,05^*$	$0,96 \pm 0,06$
Время быстрого кровенаполнения, с	$0,078 \pm 0,08^{*, \wedge}$	$0,064 \pm 0,08$	$0,055 \pm 0,05$
Время медленного кровенаполнения, с	$0,074 \pm 0,02^{\wedge}$	$0,058 \pm 0,02$	$0,054 \pm 0,07$
Отношение времени медленного кровенаполнения ко времени быстрого, %	$115,3 \pm 3,3^{*, \wedge}$	$102,9 \pm 4,3^{**}$	$98,8 \pm 4,3$
Скорость быстрого кровенаполнения, Ом/с	$0,181 \pm 0,002^{*, \wedge}$	$0,299 \pm 0,037^*$	$0,354 \pm 0,038$
Скорость медленного кровенаполнения, Ом/с	$0,189 \pm 0,012^{*, \wedge}$	$0,276 \pm 0,04^*$	$0,368 \pm 0,036$
Коэффициент периферического сопротивления, %	$130,0 \pm 3,8^{*, \wedge}$	$125,4 \pm 4,5^*$	$61,4 \pm 5,7$
Диастолический индекс, %	$122,5 \pm 4,3^{*, \wedge}$	$95,3 \pm 4,4^*$	$69,3 \pm 2,5$
Коэффициент венозного оттока, %	$65,4 \pm 1,7^{*, \wedge}$	$41,2 \pm 1,1^*$	$23,1 \pm 1,3$
Начальная скорость пульсовой волны, Ом/с	$0,275 \pm 0,051^{*, \wedge}$	$0,395 \pm 0,091^*$	$0,99 \pm 0,11$
Конечная скорость пульсовой волны, Ом/с	$0,329 \pm 0,041^{*, \wedge}$	$0,355 \pm 0,029^*$	$0,68 \pm 0,02$
Скорость артериального притока, Ом/с	$1,97 \pm 0,16^{*, \wedge}$	$1,59 \pm 0,13^*$	$1,4 \pm 0,014$
Скорость венозного оттока, Ом/с	$0,98 \pm 0,19^{*, \wedge}$	$0,64 \pm 0,24^*$	$0,31 \pm 0,029$
Скорость артериального возврата, Ом/с	$0,236 \pm 0,097^{*, \wedge}$	$0,382 \pm 0,154^*$	$0,48 \pm 0,039$

Примечания.

- Отличия от контрольной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p < 0,05$.
- Отличия от группы только с дизурией статистически значимы: ($\wedge$) — $p < 0,001$.

Notes.

- Statistically significant differences vs. controls: (*) — $p < 0.001$; (**) — $p < 0.05$.
- Statistically significant differences vs. dysuria only group: ($\wedge$) — $p < 0.001$.

13,6% ($p < 0,001$), а также высокий коэффициент периферического сопротивления ($p < 0,001$) говорили о возрастании тонуса и усилении сосудистого сопротивления, что проявилось сужением просвета средних и мелких артерий, артериол. Вместе с тем увеличение темпа венозного оттока, а также коэффициента венозного оттока в 2,8 и 1,8 раза ($p < 0,001$) указывали на признаки артериовенозного шунтирования.

Между группами больных отмечены значимые различия по всем параметрам, за исключением времени восходящей части пульсовой волны, изменения были более выраженными у пациенток с ХТБ ($p < 0,001$).

Наряду с этим снижение скорости пульсовой волны и скорости артериального возврата влекут за собой появление или нарастание ишемии, способствуют усиленной симпатической активности, что может вызывать устойчивые болевые ощущения. Зарегистрированные уменьшение скорости возврата и присутствие на реограммах пресистолической волны являются отражением венозного застоя.

Исходные показатели кровенаполнения заметно различались у больных с разной интенсивностью болевого синдрома и дизурии по степени артериального притока, высоте и временным характеристикам пульсовой волны ($p < 0,01$). При этом наблюдалась зависимость амплитудных показателей от изменений скорости быстрого наполнения ($r = 0,37$, $p < 0,05$), которая усиливалась в случаях более значимой недостаточности притока ($r = 0,58$), что свидетельствовало о более сильных гемодинамических сдвигах, обусловленных функциональными нарушениями.

Синдром вегетативной дисфункции разной степени тяжести выявлен у пациенток обеих групп: у 109 (77,3%) женщин с ХТБ и дизурией и 74 (71,8%) только с дизурией. Показатель субъективных вегетативных нарушений оказался выше у пациенток с болевым синдромом; частота умеренных ($26,0 \pm 3,9$ балла) и выраженных ($42,3 \pm 7,7$ балла) расстройств составила 57 (40,4%) и 42 (29,8%) ($p < 0,01$); значения объективных показателей по шкале А.М. Вейна — $33,6 \pm 4,1$ и $37,8 \pm 2,5$ балла ($p < 0,001$).

У больных только с дизурией распространенность умеренных ($22,8 \pm 3,6$ балла) и выраженных ($37,9 \pm 4,2$ балла) расстройств достигла 57 (55,3%) и 31 (30,1%); средняя оценка объективных параметров была $31,1 \pm 2,3$ и $34,4 \pm 3,7$ балла.

Преобладание субъективных проявлений над объективными у пациенток с ХТБ указывает на значение эмоциональных и личностных свойств в развитии клинических признаков заболевания. Выраженное преобладание парасимпатических влияний (ИК — $19,6 \pm 3,4$ и $16,6 \pm 3,7$) наблюдалось у 34 (24,1%) женщин с тазовой болью и дизурией и у 29 (28,1%) только с дизурией; симпатотония (ИК — $15,1 \pm 2,1$ и $14,8 \pm 1,9$) отмечена у 75 (53,2%) и у 45 (43,7%) пациенток соответственно.

Вне зависимости от возраста зарегистрировано значимое ($p < 0,001$) снижение общей спектральной мощности (TP) на 114,4 и 92,2%, показателей среднеквадратичного отклонения (SDNN) — на 72,5 и 30,7%, различия последовательных интервалов более чем на 50 мс (PNN 50) — на 83,1 и 81,7%, триангулярного индекса (BPC; $22 \pm 0,99$ и $26,1 \pm 0,54$) — на 41 и 30% (у здоровых $37,3 \pm 15$), возрастание индекса напряжения до $218,6 \pm 45,8$ и $206,4 \pm 76,5$ у. е. ($103,49 \pm 30,1$ у. е. у здоровых; $p < 0,001$) и средних показателей моды (АМо, %; $45,1 \pm 18,34$ у здоровых) до $58,3 \pm 11,5$ и $57,12 \pm 9,67$ ($p < 0,001$), что говорило о превалировании симпатического тонуса.

Наблюдались уменьшение мощности быстрых волн (HF) на 143,1 и 135,5%, возрастание коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF, $1,04 \pm 0,56$ у. е.) до $2,9 \pm 1,5$ и $2,7 \pm 1,1$ у. е., уменьшение индекса централизации в 1,7 и 1,5 раза. Это отражало не только превалирование симпатического тонуса, но и усиление центральных механизмов регуляции сердечного ритма ($p < 0,001$). У пациенток обеих групп отмечено понижение LF/HF в 2,7 и 2,5 раза, одновременное увеличение мощности спектра HF на 105,5 и 102,7%, SDNN — на 14,9 и 13,3% и PNN 50 в 7,3 и 8,1 раза, что свидетельствовало о преобладании парасимпатической регуляции ($p < 0,01$).

Анализ тревожности по шкале Спилберга — Ханина продемонстрировал наличие умеренной ($37,1 \pm 1,9$ и $31,3 \pm 2,3$ балла) и высокой ($49,7 \pm 4,0$ и $47,3 \pm 2,3$ балла) ситуативной тревожности у 82 (58,2%) и у 42 (40,8%) женщин в группах ХТБ и дизурии и только дизурии. Личностная тревожность была выше у больных с болевым синдромом ($48,4 \pm 1,5$ и $38,1 \pm 4,2$ балла); у пациенток с симпатикотонией отмечен изначально более высокий уровень актуальной и личностной тревожности ($p < 0,001$).

Субклиническая депрессия ($17,1 \pm 1,4$ и $16,0 \pm 1,6$ балла) имела место у 39 (27,7%) и у 24 (23,3%) больных с ХТБ и дизурией и только с дизурией, умеренная ($25,1 \pm 1,9$ и $23,1 \pm 3,4$ баллов) — у 38 (26,9%) и у 13 (12,6%) пациенток соответственно. У 76 (53,9%) женщин с болевым синдромом и дизурией доминировали состояния, характеризующиеся мнительностью и тревожным отношением к болезни, а также боязнь боли и неблагоприятного прогноза заболевания, недоверчивость, частые перемены настроения, вспыльчивость, раздражение, желание уединиться; в группе с дизурией эти состояния встречались реже (33,9%), преобладали раздражительность, неустойчивость настроения, боязнь потери мочи.

При цистоскопии у пациенток обеих групп обнаруживались различные изменения, в основном в области мочевого треугольника и шейки мочевого пузыря, нередко выявляли лейкоплакию мочевого пузыря — у 76 (53,9%) и у 47 (45,6%) женщин групп ХТБ и дизурии и только дизурии.

Во время осмотра у пациенток находили признаки спаечного процесса в области придатков матки (изменения сводов, ограниченную подвижность и отклонение матки); уплотнение и увеличение размеров, чувствительность в области придатков матки; увеличение размеров матки, фиксированный загиб, опущение стенок влагалища I–II степени. Пальпация уретры вызывала боль у 54 (38,3%) и у 26 (25,2%) участниц групп ХТБ и дизурии и только дизурии, также отмечалась боль в проекции мочевого пузыря. Обращало на себя внимание наличие у 63 (44,7%) и у 41 (39,8%) больной уплотненных, болезненных участков в мышцах таза, доступных пальпации, при ощупывании которых пациентки предъявляли жалобы на возникновение боли (чаще жгучего характера) в уретре, во влагалище, над лоном, в области заднего прохода, описывая их как «беспокоящие»; при более сильном надавливании больные нередко «подпрыгивали»; после осмотра большинство женщин отмечали усиление болевых ощущений. Нарушение чувствительности в области иннервации полового нерва выявлено у 37 (26,2%) и у 16 (15,5%) больных групп ХТБ и дизурии и только дизурии.

При сонографии у пациенток толщина крестцово-остистых связок была $2,99 \pm 0,24$ и $3,02 \pm 0,23$ мм, крестцово-бугорных — $3,08 \pm 0,3$ и $3,12 \pm 0,25$ мм, при этом влияние на половой нерв отсутствовало. Толщина полового нерва — $2,93 \pm 0,2$ и $2,89 \pm 0,19$ мм, нерв имел кабельное строение; нередко при надавливании возникал болевой синдром.

Линейная скорость кровотока в срамной артерии оказалась сниженной — $24,38 \pm 0,6$ и $27,05 \pm 0,49$ см/с.

Динамическая визуализация мышц ягодичной области и промежности показала наличие неравномерного утолщения мышц на фоне дегенеративных изменений, участков фиброза и выраженного отека. Наиболее часто находили изменения в запирательных мышцах и мышцах, поднимающих задний проход. Толщина запирательных мышц колебалась от 8–9 до 9–12 мм (в среднем — $9,97 \pm 1,21$ и $10,2 \pm 1,11$ мм); толщина леваторов — 4,8–15 мм ($10,37 \pm 2,57$ и $9,83 \pm 2,45$ мм), также выявляли неровность их контуров и деформацию; деформации анального канала отсутствовали; у некоторых пациенток наблюдалось смещение уретровлагинального комплекса.

ЭНМГ выполнена у 34 больных с ХТБ и дизурией и у 23 пациенток только с дизурией. При стимуляционной ЭНМГ регистрировали нормальный ($2,0 \pm 0,07$ и $2,34 \pm 0,08$ мс справа; $2,25 \pm 0,22$ и $2,26 \pm 0,16$ мс слева) либо увеличенный ($2,87 \pm 0,22$ и $2,89 \pm 0,21$ мс справа; $2,98 \pm 0,23$ и $2,86 \pm 0,23$ слева; $p < 0,01$) латентный период проведения по двигательным волокнам полового нерва (М-ответ). Смешанный возвратно-рефлекторный ответ (СВРО) у 13 (38,2%) и у 8 (34,8%) больных групп ХТБ и дизурии и только дизурии наблюдали только в режиме глубокого пудендального рефлекса с латентностью $35,58 \pm 3,62$ и $37,95 \pm 5,17$ мс, в режиме ритмической стимуляции ответы не зарегистрированы либо поздние феномены не вызывались.

У 7 (20,6%) и у 4 (17,4%) больных СВРО не отмечен, но в режиме ритмической стимуляции выявлен. У 14 (41,2%) и у 11 (47,8%) пациенток с ХТБ и дизурией и только с дизурией имело место его изменение до $46,94 \pm 3,51$ и $45,87 \pm 2,5$ мс.

При исследовании бульбокавернозного рефлекса обнаружены увеличение латентного периода до $56,73 \pm 1,1$ и $56,16 \pm 1,07$ мс (в контрольной группе — $34,88 \pm 4,29$ мс; $p < 0,001$); выявлены непостоянная латентность, деформированный ответ, либо регистрировались только единичные ответы.

Основываясь на полученных результатах, мы составили план лечебных мероприятий. Особое внимание уделяли коррекции мышечных синдромов тазового дна, нарушениям гемодинамики, функционирования вегетативной нервной системы и психоэмоционального состояния. С этой целью применяли комплексную терапию с акцентом на методы релаксации мышц таза (миорелаксанты, физические упражнения, физиотерапию, инъекционную терапию триггерных точек). Пациенткам с дисфункцией тазового дна и пудендонейропатией назначали центральные миорелаксанты (тизанидин 4 мг/сут), нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам 30 мг/сут), витамины группы В (2 мл внутримышечно), применяли локальную терапию триггерных точек (прокаин 0,25% 10–30 мл) и блокаду полового нерва (бупивакаин 10–20 мл (25–50 мг) с добавлением 4 мг дексаметазона).

Всем назначали никотиноил γ -аминомасляной кислоты как средство, улучшающее адаптацию мочевого пузыря и кровоснабжение в полости малого таза, а также регулирующее функцию высших вегетативных центров (100 мг/сут), М-холиноблокаторы (троспия хлорид), дозировка подбиралась индивидуально.

Из физиотерапевтических средств применяли синусные модульные токи (обезболивающие и расслабляющие методики), фонофорез (гидрокортизона, димексида) интенсивностью $0,6$ – $0,8$ Вт/см² в непрерывном режиме; лабильную методику; продолжительность процедуры — 8–10 мин, 8–10 процедур на курс.

По окончании терапии положительная динамика отмечена у 123 (87,2%) пациенток с ХТБ и дизурией и у 93 (90,3%) только с дизурией. В отдаленный период (7–12 мес.) существенная положительная динамика выраженности дизурии и боли была у 95 и 68 пациенток, продолживших динамическое наблюдение. У больных уменьшилось число мочеиспусканий в сутки ($5,4 \pm 1,2$ и $5,4 \pm 1,8$ раза) и императивных позывов ($1,8 \pm 1,0$ и $1,2 \pm 0,8$ раза); эпизодов ургентного недержания ($1,9 \pm 0,9$ и $1,4 \pm 0,6$ раза). У пациенток обеих групп выраженность симптомов по шкале IPSS уменьшилась; у больных с тазовой болью и дизурией средние баллы были $6,5 \pm 2,1$ и $8,8 \pm 2,7$, у пациенток с дизурией — $4,9 \pm 1,3$ и $5,9 \pm 1,6$, что соответствует легким и умеренным нарушениям мочеиспускания ($p < 0,001$).

Интенсивность боли оценивалась пациентками как умеренная (13,5%) и слабая (19,8%), либо они констатировали отсутствие боли. Выраженность вегетативных расстройств (объективные показатели) по опроснику А.М. Вейна составила $25,5 \pm 3,1$ и $22,3 \pm 2,7$ балла соответственно ($p < 0,001$).

Показатели ситуативной тревожности снизились до умеренных и низких значений: у пациенток с тазовой болью и дизурией — до $34,3 \pm 3,9$ и $26,8 \pm 3,3$ балла, у больных с дизурией — до $32,6 \pm 3,7$ и $24,9 \pm 4,1$ балла ($p < 0,001$). У участниц обеих групп значимо возросли V max на уровне яичниковых артерий (до $17,6 \pm 1,2$ и $18,4 \pm 1,5$ см/с; $p < 0,001$) и пиковая скорость венозного кровотока (до $7,62 \pm 0,44$ и $7,21 \pm 0,34$ см/с; $p < 0,001$). В этот же период возврат симптомов или их усиление наблюдали у 24 (25,2%) из 95 женщин с ХТБ и дизурией и 13 (19,1%) только с дизурией, продолживших наблюдение в отдаленном периоде.

Можно заключить, что у пациенток имеют место изменение регионарной гемодинамики функционального характера по типу недостаточности кровоснабжения в сочетании с застойными явлениями, обусловленные сдвигом симпатико-парасимпатических взаимоотношений в сторону повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В свою очередь, эти изменения наряду с нарушением вегетативной регуляции вносят вклад в формирование и прогрессирование болевого синдрома, дисфункции мочевого пузыря, тазового дна. Одновременное наличие тазовых миофасциальных синдромов и нейропатий не только оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние тазовых органов, но и в значительной мере искажает клинические проявления основного заболевания, что приводит к трудностям диагностики истинной причины недуга. В равной мере на симптомы и течение заболевания воздействуют имеющиеся у пациенток психоэмоциональные расстройства (тревога, депрессия и другие), которые нередко сопровождаются вегетативными расстройствами, определяют отношение к болезни и трансформируют ее проявления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные расстройствам гемодинамики, психовегетативным нарушениям у больных с хроническими болями в области малого таза и дизурией, в клинической практике этим аспектам не уделяется должное внимание, также редко в качестве источника болей и дизурии рассматриваются мышечные и нервные структуры малого таза [12]. Изучая многочисленные литературные источники, мы нашли представляющие интерес сведения о связи с социально-экономическим статусом и уровнем образования. Высокий уровень образования был сопряжен с большей частотой формирования синдрома

ХТБ [13]. Авторы полагают, что недостаточная физическая нагрузка, малоподвижный образ жизни относятся к факторам, приводящим к ХТБ [14].

Есть сведения о действии физических нагрузок на восприятие боли путем изменения психоэмоционального состояния, что благоприятно влияет на адаптацию к боли и предотвращает развитие особой формы поведения («избегающего») [15]. Доказана связь болевых синдромов с такими психоэмоциональными нарушениями, как тревога и депрессия [16]. Психические факторы имеют большое значение в возникновении и дальнейшем прогрессировании миофасциального болевого синдрома в связи с тем, что стресс и тревога всегда сопровождаются напряжением мышц, которые продолжают находиться в сокращенном состоянии и после устранения стрессового фактора [17].

В проведенном нами исследовании пациентки весьма часто в описании боли использовали термины «жгучая», «режущая», «давящая», «приступообразная», отмечали ее связь с эмоциональным напряжением, нечеткую локализацию, нарушения чувствительности (гипер-/гипоалгезию), что характерно для поражения сегментарного отдела вегетативной нервной системы. Необходимо отметить, что синдрому вегетативной дисфункции свойственны функциональные нарушения, в частности в мочеполовой и пищеварительной системах. Этот факт нашел отражение в нашем исследовании и подкрепляет имеющиеся сведения о связи между болевыми синдромами различной локализации, например тазовой болью, синдромом раздраженного кишечника, миофасциальным болевым синдромом, синдромом болезненного мочевого пузыря, синдромом хронической усталости [18, 19].

Обуславливает взаимосвязь различных болевых синдромов тазовых органов перекрестная сенситизация вследствие близости чувствительных путей и общих зон обработки болевых импульсов в центральной нервной системе [20].

В ряде исследований отмечается, что у больных с хроническим циститом и с лейкоплакией мочевого пузыря в сочетании с тазовой болью наблюдались микроциркуляторные

расстройства в тканях мочевого пузыря, для которых характерны снижение притока артериальной крови и нарушения венозного оттока [21].

В некоторых работах отмечены нарушения тазовой гемодинамики, сопровождающиеся снижением притока крови, дистонией сосудов, замедлением венозного оттока у больных с ХТБ, воспалительными заболеваниями органов малого таза [19, 20]. В клинической практике частота выявления компрессий полового нерва невысока, между тем пудендонейропатия является значимым фактором в генезе тазовых болей.

Клинически общие симптомы для всех уровней компрессии срамного нерва — боль, нарушение чувствительности, нарушения мочеиспускания и дефекации, сексуальные расстройства [23]. Дисфункция мочевого пузыря у больных с пудендальной невралгией заключалась в учащенном мочеиспускании, императивных позывах и недержании мочи при физических нагрузках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают, что диагностический поиск у больных должен быть направлен на выявление всех возможных причин тазовой боли, включая явные и латентные тазовые миофасциальные синдромы и невралгии. Многообразие клинических проявлений и функциональных нарушений диктует необходимость привлечения широкого круга специалистов для проведения диагностических и лечебных мероприятий, то есть мультидисциплинарного подхода.

Вне сомнения, что пациентки с тазовой болью и дизурией нуждаются в патогенетической терапии, основными направлениями которой должны стать лечебное воздействие на гемодинамический и вегетативный, психоэмоциональный, мышечный компоненты. Безусловно, только комплексный подход к диагностике и терапии таких пациенток позволяет оптимизировать лечение и достичь большей его эффективности, а также повысить качество их жизни.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Безнощенко Г.Б. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Кравченко Е.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Москоленко Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Бухарова Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста; Савельева И.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Носова Н.В. — написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Beznoshchenko, G.B. — study concept and design, text of the article, editing, approval of the manuscript for publication; Kravchenko, E.N. — study concept and design, text of the article, editing, approval of the manuscript for publication; Moskoenko, N.V. — study concept and design, text of the article, collection and processing of materials, statistical data processing, editing, approval of the manuscript for publication; Bukharova, E.A. — study concept and design, text of the article; Savelyeva, I.V. — study concept and design, collection and processing of materials, statistical data processing; Nosova, N.V. — text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Fundingsource

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 проводилось при добровольном информированном согласии пациенток. Исследование одобрено локальным этическим комитетом БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», г. Омск (протокол № 3 от 14.01.2023 г). The study was conducted with the informed consent of the patients. The study was approved by the local ethics committee of the City Clinical Perinatal Center, Omsk (protocol No. 3 dated 14.01.2023).

Об авторах / About the authors

Безнощенко Галина Борисовна / Beznoshchenko, G.B. — д. м. н., профессор, преподаватель отделения «лечебное дело» колледжа ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2804-8449. <https://orcid.org/0000-0002-6795-1607>. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

Московенко Наталья Владимировна / Moskovenko, N.V. — д. м. н., доцент кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5103-7384. <https://orcid.org/0009-0007-1234-6235>. E-mail: moskovenko-natalya@yandex.ru

Кравченко Елена Николаевна / Kravchenko, E.N. — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 2580-7231. <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Савельева Ирина Вячеславовна / Savelyeva, I.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3344-9404. <https://orcid.org/0000-0001-9342-7342>. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru

Бухарова Елена Анатольевна / Bukharova, E.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2041-9668. <https://orcid.org/0000-0002-6093-3721>. E-mail: buharova88@mail.ru

Носова Наталья Владимировна / Nosova, N.V. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5724-6243. <https://orcid.org/0000-0002-2362-5367>. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рачин С.А., Шаров М.Н., Зайцев А.В., Тынтерова М.А. и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):12–16. Rachin S.A., Sharov M.N., Zaitsev A.V., Tynterova M.A. et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):12–16. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16
2. Lamvu G., Carrillo J., Ouyang C., Rapkin A. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA*. 2021;325(23):2381–91. DOI: 10.1001/jama.2021.2631
3. Bittelbrunn C.C., de Fraga R., Martins C., Romano R. et al. Pelvic floor physical therapy and mindfulness: approaches for chronic pelvic pain in women — a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023;307(3):663–72. DOI: 10.1007/s00404-022-06514-3
4. Urits I., Schwartz R., Herman J., Berger A.A. et al. A comprehensive update of the superior hypogastric block for the management of chronic pelvic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2021;25(3):13. DOI: 10.1007/s11916-020-00933-0
5. Vincent K., Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia*. 2021;76(suppl.4):96–107. DOI: 10.1111/anae.15421
6. Ayorinde A.A., Bhattacharya S., Druce K.L., Jones G.T. et al. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur. J. Pain*. 2017;21(3):445–55. DOI: 10.1002/ejp.938
7. Извозчиков С.Б. Механизмы формирования и диагностика туннельных пудендопневропатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):98–102. Izvozchikov S.B. Mechanisms of formation and diagnosis of tunnel pudendal neuropathy. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11):98–102. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201911911198
8. Parsons B.A., Baranowski A.P., Berghmans B., Borovicka J. et al. Management of chronic primary pelvic pain syndromes. *BJU Int.* 2022;129(5):572–81. DOI: 10.1111/bju.15609
9. Hoyos-Calderon Y.-T., Martinez-Merinerio P., Nunez-Nagy S., Pecos-Martin D. et al. Myofascial trigger points and central sensitization signs, but no anxiety, are shown in women with dysmenorrhea: a case-control study. *Biology (Basel)*. 2022;11(11):1550. DOI: 10.3390/biology11111550
10. Gutke A., Sundfeldt K., De Baets L. Lifestyle and chronic pain in the pelvis: state of the art and future directions. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5397. DOI: 10.3390/jcm10225397
11. Magariños López M., Lobato Rodríguez M.J., Menéndez García Á., García Cid S. et al. Psychological profile in women with chronic pelvic pain. *J. Clin. Med.* 2022;11(21):6345. DOI: 10.3390/jcm11216345
12. Grinberg K., Sela Y., Nissanholtz-Gannot R. New Insights about chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(9):3005. DOI: 10.3390/ijerph17093005
13. Da Luz R.A., de Deus J.M., Conde D.M. Quality of life and associated factors in Brazilian women with chronic pelvic pain. *J. Pain Res.* 2018;11:1367–74. DOI: 10.2147/JPR.S168402
14. Landis J.R., Williams D.A., Lucia M.S., Clauw D.J. et al. The MAPP research network: design, patient characterization and operations. *BMC Urol.* 2014;14:58. DOI: 10.1186/1471-2490-14-58
15. De Las Mercedes Villa Rosero C.Y., Mazin S.C., Nogueira A.A., Vargas-Costales J.A. et al. Prevalence of chronic pelvic pain and primary dysmenorrhea in women of reproductive age in Ecuador. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):363. DOI: 10.1186/s12905-022-01948-y
16. Levesque A., Riant T., Ploteau S., Rigaud J. et al. Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pain (Convergences PP Criteria): elaboration of a clinical evaluation tool based on formal expert consensus. *Pain Medicine*. 2018;19(10):2009–15. DOI: 10.1093/pm/pny030
17. Majima T., Sassa N. Organ cross-sensitization mechanisms in chronic diseases related to the genitourinary tract. *J. Smooth Muscle Res.* 2021;57(0):49–52. DOI: 10.1540/jsmr.57.49
18. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Оберемок П.А. Опыт использования Лонгидазы в комплексном лечении женщин с хроническим циститом. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(10):14–19. Neymark A.I., Razdorskaya M.V., Oberemok P.A. Use of Longidaze in the complex treatment of women with chronic cystitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(10):14–19. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-10-14-19
19. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Слесаревская М.Н. и др. Роль вазоактивных препаратов в лечении и реабилитации женщин с синдромом хронической тазовой боли. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(2):25–31. Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Shabudina N.O., Slesarevskaya M.N. et al. The role of vasoactive medicine in treatment and rehabilitation of women with chronic pelvic pain syndrome. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2017;16(2):25–31. (in Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-2-25-31
20. Ночвина Е.А. Состояние тазовой гемодинамики у женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Health of Woman*. 2016;4(110):108–11. Nochvina E.A. The pelvic hemodynamics in women with chronic pelvic pain syndrome. *Health of Woman*. 2016;4(110):108–11. (in Russian). DOI: 10.15574/HW.2016.110.108
21. Cagnacci A., Della Vecchia E., Xholli A. Chronic pelvic pain improvement: impact on quality of life and mood. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(6):502–5. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540571
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic pelvic pain: ACOG Practice Bulletin. Number 218. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(3):98–109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003717
23. Urits I., Callan J., Moore W.C., Fuller M.C. et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic pelvic pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2020;34(3):409–26. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.08.001

Поступила / Received: 09.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.06.24

Особенности метаболомного профиля при гестационном сахарном диабете

Л.Г. Газарян¹ ✉, И.М. Ордиянц¹, М.Г. Лебедева¹, Н.С.А. Аль Хатиб¹, А.Г. Кулиева², Е.В. Нещерова³

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»; Россия, г. Калуга

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить особенности метаболомного профиля у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД).

Дизайн. Одноцентровое наблюдательное исследование по принципу «случай — контроль».

Материалы и методы. В основную группу были включены 24 пациентки с ГСД, в контрольную группу — 21 беременная без ГСД. У всех пациенток изучены концентрации 26 аминокислот в утренней порции мочи. Определение содержания аминокислот выполнено в ООО «Хромолаб» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200. Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программной среде IBM SPSS v. 26.

Результаты. В результате анализа метаболомного профиля выявлено сниженное общее содержание аминокислот в моче на фоне ГСД: в основной группе этот показатель составил 931,5 (658–1020,6), в контрольной — 1197,4 (710,9–1290,8) ммоль/моль креатинина, однако статистически значимых различий не установлено ($p = 0,09$). Концентрации большинства аминокислот в основной группе были снижены, но по сравнению с контрольной группой в ней отмечено несколько более высокое содержание глутаминовой кислоты, серина, орнитина, цитруллина и гамма-аминомасляной кислоты ($p > 0,05$). При этом между группами исследования выявлены статистически значимые различия в показателях концентраций трех аминокислот: валина, лизина и глутамин.

Заключение. Позволяя измерять тысячи метаболитов в сложных биологических системах, в частности в организме человека, метаболомика становится широко используемым методом для выявления биомаркеров и в области исследований, связанных с ГСД. Метаболиты в моче могут стать информативными биомаркерами ГСД и способствовать дальнейшему пониманию этиологии и патофизиологии этого осложнения беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, биомаркеры, метаболомика, аминокислоты.

Для цитирования: Газарян Л.Г., Ордиянц И.М., Лебедева М.Г., Аль Хатиб Н.С.А., Кулиева А.Г., Нещерова Е.В. Особенности метаболомного профиля при гестационном сахарном диабете. Доктор.Ру. 2025;24(5):63–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-63-67

Features of the Metabolomic Profile in Gestational Diabetes Mellitus

L.G. Gazaryan¹ ✉, I.M. Ordiyants¹, M.G. Lebedeva¹, N.S.A. Al Khateeb¹, A.G. Kulieva², E.V. Nescherova³

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev; Moscow, Russian Federation

³ Perinatal Center of the Kaluga Regional Clinical Hospital; Kaluga, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the features of the metabolomic profile in women with gestational diabetes mellitus (GDM).

Design. A single-center observational study based on the "case — control" design.

Materials and methods. The main group included 24 patients with GDM, while the control group consisted of 21 pregnant women without GDM. The concentrations of 26 amino acids in morning urine samples were studied in all patients. The amino acid content determination was performed at Chromolab LLC using an HPLC Agilent 1200 chromatographic system. Statistical analysis of the obtained data was carried out using IBM SPSS v. 26 software.

Results. Analysis of the metabolomic profile revealed reduced total urinary amino acid content in the presence of GDM: in the main group this indicator was 931.5 (658– 1020.6), in the control group — 1197.4 (710.9–1290.8) mmol/mol creatinine, however, no statistically significant differences were found ($p = 0.09$). The concentrations of most amino acids in the main group were decreased, but compared to the control group it showed slightly higher levels of glutamic acid, serine, ornithine, citrulline, and gamma-aminobutyric acid ($p > 0.05$). However, statistically significant differences were found between the study groups in the concentration levels of three amino acids: valine, lysine, and glutamine.

Conclusion. Enabling the measurement of thousands of metabolites in complex biological systems, particularly in the human body, metabolomics is becoming a widely used method for biomarker identification and in research related to GDM. Metabolites in urine can become biomarkers of GDM and provide further understanding of the etiology and pathophysiology of this disease.

Keywords: gestational diabetes mellitus, biomarkers, metabolomics, amino acids.

For citation: Gazaryan L.G., Ordiyants I.M., Lebedeva M.G., Al Khateeb N.S.A., Kulieva A.G., Nescherova E.V. Features of the metabolomic profile in gestational diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2025;24(5):63–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-63-67

✉ Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты играют ключевую роль в энергетическом обмене, нейротрансмиссии и транспорте липидов, а их количественный анализ приобретает все большее значение в диагностике многих заболеваний. Одним из ассоциированных заболеваний, при котором изменения концентраций аминокислот также могут быть значимыми, является гестационный сахарный диабет (ГСД)¹. В последние годы число случаев ГСД увеличилось, что связано с такими факторами, как рост распространенности ожирения и метаболических нарушений в популяции [1].

Причины развития ГСД до конца не ясны, однако ключевым механизмом выступает дисфункция β -клеток поджелудочной железы вследствие формирования толерантности к глюкозе во время беременности. Основная функция β -клеток поджелудочной железы — хранение и высвобождение инсулина в ответ на накопление глюкозы в крови [2, 3].

ГСД ассоциирован с высокими показателями неблагоприятных перинатальных исходов, таких как преждевременные роды, дистоция плечиков, макросомия, родовые травмы, неонатальная гипогликемия, сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных и мертворождение [1, 4]. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что у женщин с ГСД увеличивается риск сахарного диабета 2 типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии и метаболического синдрома [5, 6].

Изучение метаболома биологических жидкостей, таких как моча, плазма крови и амниотическая жидкость, позволяет проследить динамику биохимических показателей на протяжении всей беременности. Так, метаболический профиль плазмы крови был проанализирован Н. Луан и соавт. в 2014 году. В исследовании, охватившем шесть временных точек на протяжении трех триместров беременности, приняли участие 180 женщин с нормальным течением гестации. Было установлено, что метаболизм биоптеринов, фосфолипидов, аминокислот и жирных кислот изменяется с прогрессированием беременности [7].

Моча, на наш взгляд, более предпочтительная для анализа среда, поскольку ее получение осуществляется неинвазивным методом. Впервые метаболом мочи у беременных был изучен в 2012 году. Проведено большое когортное исследование с участием 823 женщин. Образцы мочи собирали в трех временных точках (8–20 недель, 28 ± 2 недели беременности и через 10–16 недель после родов). Было доказано, что метаболомный профиль меняется на протяжении беременности и после родов, но в этой работе не удалось выявить биомаркеры ГСД [8].

К настоящему времени выполнены исследования, в которых в качестве маркеров ГСД изучены различные аминокислоты, однако большинство работ были проведены на образцах плазмы крови, и результаты достаточно противоречивы. Кроме того, в отечественной научной литературе мы не обнаружили публикаций на эту тему, что послужило причиной проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить особенности метаболомного профиля аминокислот у женщин с ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2022–2024 годов по принципу «случай — контроль» с одобрения коми-

тета по этике Медицинского института РУДН (протокол № 14 от 19.01.2023). В исследование включены две группы беременных в III триместре. В основную группу вошли 24 женщины с ГСД, диагностированным на основе клинических и функциональных методов исследования, контрольную группу составила 21 беременная без ГСД. Все пациентки были ознакомлены с целью исследования и подписали информированное согласие.

Определение концентраций аминокислот было выполнено в ООО «Хромолаб» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200. Изучено содержание 26 аминокислот в утренней порции мочи: аргинин, валин, гистидин, метионин, треонин, лейцин, лизин, изолейцин, триптофан, фенилаланин, аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, серин, таурин, тирозин, орнитин, цитруллин, гомоцистеин, цистин, альфа-аминодипиковая кислота, альфа-аминомасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программной среде IBM SPSS v. 26. Распределение количественных (параметрических) переменных на нормальность проверено с помощью критерия Шапиро — Уилка с дополнительной оценкой асимметрии, эксцесса и гистограмм и представлено в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3). Межгрупповые различия изучены с помощью U-критерия Манна — Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст беременных, включенных в исследование, в основной группе составил 28 (21–41) лет, в контрольной группе — 29,5 (27–31) года ($p > 0,05$).

В результате анализа метаболомного профиля было установлено сниженное содержание аминокислот в моче на фоне ГСД: в основной группе этот показатель составил 931,5 (658–1020,6), в контрольной — 1197,4 (710,9–1290,8) ммоль/моль креатинина, но статистически значимых различий не установлено ($p = 0,09$).

Концентрации аминокислот в основной группе в большинстве случаев были снижены, однако по сравнению с контрольной группой в ней отмечено несколько более высокое содержание глутаминовой кислоты, серина, орнитина, цитруллина и гамма-аминомасляной кислоты ($p > 0,05$). При этом между группами исследования выявлены статистически значимые различия в показателях концентраций трех аминокислот: валина, лизина и глутамина (табл.).

При сравнительном анализе полученных нами данных было установлено, что в основной группе концентрация лизина была снижена в сравнении с контрольной в 5,3 раза, валина — в 2 раза, глутамата — в 1,61 раза (рис. 1–3).

Обращает на себя внимание тот факт, что процентное соотношение концентраций аминокислот в исследуемых группах различалось. Так, в основной группе наблюдалась следующая иерархия: глицин > серин > гистидин > аланин > треонин > глутамин > триптофан > тирозин > лизин > таурин > глутаминовая кислота > фенилаланин > цистин > альфа-аминоадипиновая кислота > лейцин > изолейцин > валин > аспарагиновая кислота > аргинин > альфа-аминомасляная кислота > орнитин > метионин > цитруллин > гамма-аминомасляная кислота > гомоцистеин.

¹ Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение: клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество акушеров-гинекологов; 2020. 53 с.

Таблица. Содержание аминокислот в моче обследованных женщин, Ме (Q1–Q3), ммоль/моль креатинина
Table. Urine amino acid levels of examined female patients, Me (Q1–Q3), mmol/mol creatinine

Показатель	Основная группа (n = 24)	Контрольная группа (n = 210)	p	U-критерий
Аргинин	1,95 (1,69–2,95)	2,14 (0,88–2,80)	0,722	36,0
Валин	2,28 (1,86–2,95)	4,48 (2,62–5,33)	0,013	12,0
Гистидин	86,6 (136,2–65,6)	144,5 (177,0–155,8)	0,091	21,0
Метионин	0,99 (0,61–1,43)	1,76 (0,76–2,28)	0,248	27,0
Треонин	69,2 (53,3–100,6)	82,7 (63,7–87,8)	0,859	38,0
Лейцин	4,02 (2,01–5,05)	4,90 (3,11–7,00)	0,286	28,0
Лизин	8,51 (5,70–18,3)	45,1 (29,4–48,5)	0,001	3,0
Изолейцин	2,30 (1,49–4,59)	2,79 (1,80–3,12)	0,657	35,0
Триптофан	26,5 (22,1–36,4)	27,0 (14,5–36,6)	0,790	37,0
Фенилаланин	5,70 (5,22–6,36)	7,21 (5,12–10,6)	0,110	22,0
Аланин	84,6 (49,0–108,0)	132,7 (45,2–181,7)	0,155	24,0
Аспарагин	23,8 (13,0–30,0)	27,4 (17,2–36,6)	0,374	30,0
Аспарагиновая кислота	2,19 (1,32–6,81)	2,32 (1,26–2,88)	0,594	34,0
Глицин	395,3 (270,5–4277,7)	452,9 (239,4–541,1)	0,424	31,0
Глутамин	31,6 (23,6–38,9)	50,9 (36,1–62,3)	0,016	13,0
Глутаминовая кислота	7,22 (5,52–9,12)	5,15 (4,0–7,94)	0,131	23,0
Серин	101,4 (88,2–115,3)	85,0 (60,6–137,6)	0,594	34,0
Таурин	7,61 (5,20–12,7)	10,4 (8,02–16,6)	0,374	30,0
Тирозин	14,8 (10,5–17,6)	16,3 (9,60–177,3)	0,722	36,0
Орнитин	1,11 (0,78–1,62)	0,94 (0,82–1,88)	0,929	39,0
Цитруллин	0,79 (0,48–1,32)	0,53 (0,31–1,02)	0,155	24,0
Гомоцистеин	0,43 (0,34–0,95)	0,50 (0,33–1,04)	0,657	35,0
Цистин	4,79 (3,83–6,33)	5,8 (4,83–6,13)	0,248	27,0
Альфа-аминоадипиновая кислота	4,28 (3,80–6,55)	6,44 (5,35–8,73)	0,142	23,5
Альфа-аминомасляная кислота	1,58 (1,29–2,29)	1,65 (1,33–2,23)	1,000	40,0
Гамма-аминомасляная кислота	0,74 (0,40–1,72)	0,44 (0,37–0,84)	0,374	30,0

Рис. 1. Концентрация лизина в группах исследования

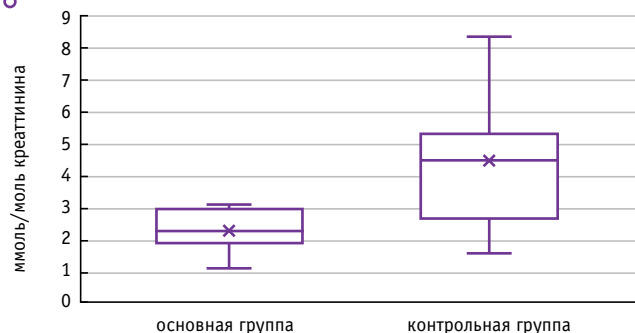
Fig. 1. Lysine concentrations in study groups



В контрольной группе показатели метаболического профиля распределились следующим образом: глицин > гистидин > аланин > серин > треонин > глутамин > лизин > аспарагин > триптофан > тирозин > таурин > фенилаланин > альфа-аминоадипиновая кислота > цистин > лейцин > валин > изолейцин > аспарагиновая кислота > аргинин > метионин > альфа-аминомасляная кислота > орнитин > цитруллин > гомоцистеин > гамма-аминомасляная кислота.

Рис. 2. Концентрация валина в группах исследования

Fig. 2. Valine concentrations in study groups

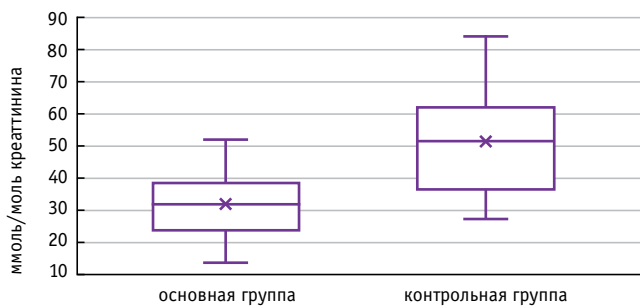


ОБСУЖДЕНИЕ

Беременность связана с различными адаптационными процессами. Глюкоза, стероиды, аминокислоты и липиды используются фетоплацентарной системой — таким образом материнский метаболизм должен подстраиваться для удовлетворения потребностей плода. Глюкоза — это важнейший питательный субстрат для внутриутробного развития плода,

Рис. 3. Содержание глутамина в группах исследования

Fig. 3. Glutamine concentrations in study groups



и беременные женщины становятся все более резистентными к инсулину, особенно со II триместра [9]. Кроме того, концентрация липидов у матери резко возрастает, а содержание циркулирующих аминокислот также изменяется в значительной степени в ответ на увеличение синтеза белка для роста плаценты и плода в течение III триместра. Большая часть изменений метаболизма — это нормальные физиологические реакции. Однако у некоторых беременных эти изменения могут нарушаться, обуславливая такие осложнения, как развитие ГСД.

В настоящее время накоплено большое количество данных, указывающих на тесную связь между изменениями концентраций аминокислот и нарушениями обмена веществ, такими как предиабет и СД2 [10, 11].

На развитие ГСД влияют многие факторы, которые включают различные нарушения метаболических путей, в том числе аминокислоты, липиды и пурины [1]. Метабомика становится широко используемым методом для обнаружения биомаркеров и в области исследований ГСД [12]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что концентрации аминокислот понижаются в той или иной степени на фоне ГСД.

H.D. Scott и соавт. (2021) сообщили о более низких концентрациях глицина в моче у женщин с ГСД [7]. В нашем исследовании также было установлено снижение уровня глицина в основной группе по сравнению с контрольной, однако эти различия были статистически незначимыми.

В ряде работ было показано, что содержание в моче цистидина, глутамина, фенилаланина, триптофана, аланина, цистина повышается, тогда как концентрация метионина уменьшается на фоне ГСД [8, 13]. Тенденции к повышению перечисленных аминокислот мы не наблюдали, а снижение уровня метионина в моче было статистически незначимым.

Следует отметить, что нами выявлено значимое снижение концентраций валина и лизина в моче женщин основной группы в сравнении с контрольной. Публикаций о содержании этих аминокислот в моче в III триместре мы не обнаружили. Однако в работе H. Wang и соавт. (2022) была прослежена динамика концентрации валина и лизина в I триместре, когда они были повышены, и во II триместре, когда произошло снижение содержания этих аминокислот [14].

Глутамин — это физиологический предшественник аргинина при синтезе оксида азота, образование которого в β -клетках поджелудочной железы усиливает секрецию инсулина. Было установлено, что глутамин выступает основным источником глутамата для выработки глутатиона, дефицит которого приводит к развитию окислительного стресса, инициирующего воспалительные процессы в β -клетках поджелудочной железы при сахарном диабете. Более того, глутамин оказывает положительное действие на окисление глюкозы и резистентность к инсулину [15].

Практический интерес, на наш взгляд, представляет работа F. Nap и соавт. (2024) по изучению концентраций аминокислот, ассоциированных с риском развития СД2. Было установлено, что наибольшей информативностью обладает соотношение глутамина к глутаминовой кислоте (Gln/Glu), которое обратно коррелирует не только с вероятностью развития, но и прогнозирует утяжеление заболевания [16]. В работе было установлено, что пороговое значение Gln/Glu составляет 2,24. В нашем исследовании этот показатель в основной группе был 4,32 (3,49–5,05), а в контрольной — 9,48 (5,22–11,3) при уровне значимости $p = 0,008$. Другими словами, на фоне ГСД отмечается существенное снижение соотношения Gln/Glu, и этот показатель можно использовать для контроля развития СД2 в послеродовом периоде, поскольку риск заболевания у женщин с ГСД достаточно высок. Наши данные о повышении концентрации глутаминовой кислоты согласуются с опубликованными ранее результатами [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позволяя измерять тысячи метаболитов в сложных биологических системах, в частности в организме человека, метаболомика становится широко используемым методом для выявления биомаркеров и в области исследований, связанных с ГСД. Изучение метаболомного профиля мочи на фоне ГСД в отечественной практике проведено впервые. Дальнейшие изыскания в этом направлении позволят лучше понять механизмы развития ГСД с целью профилактики осложнений как у матери, так и у плода и создать потенциальный инструмент для мониторинга и профилактики осложнений при ГСД.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газарян Л.Г. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Ордиянц И.М. — разработка концепции статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лебедева М.Г., Аль Хатиб Н.С.А. — проверка критически важного содержания, редактирование текста рукописи; Кулиева А.Г. — сбор литературных данных; Нещерова Е.В. — написание текста статьи, редактирование текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Gazaryan, L.G. — collection and analysis of literary data, writing the text of the article; Ordiyants, I.M. — development of the concept of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Lebedeva, M.G., Al Khateeb, N.S.A. — verification of critical content, editing the text of the manuscript; Kulieva, A.G. — collection of literary data; Neshcherova, E.V. — writing the text of the article, editing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that they received no external funding for this study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 14 от 19.01.2023). Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
The study was approved by the ethics committee of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol No. 14 dated January 19, 2023). The patients signed informed consent for the publication of their data.

Об авторах / About the authors

Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 4118-4179. <https://orcid.org/0000-0002-0355-0388>. E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com
Ордианц Ирина Михайловна / Ordians, I.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiantc@mail.ru
Лебедева Марина Георгиевна / Lebedeva, M.G. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 2487-9285. <https://orcid.org/0000-0003-3066-9410>. E-mail: 537781@mail.ru
Аль Хатиб Нашаат Султан Афиф / Al Khateeb, N.S.A. — к. м. н., старший преподаватель кафедры иностранных языков Медицинского института РУДН; врач-офтальмолог группы компаний «Медси» АО «РЖД Медицина». <https://orcid.org/0000-0002-3769-5331>. E-mail: lnsa_109@yahoo.com
Кулиева Ася Гафисовна / Kuliyeva, A.G. — врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». <https://orcid.org/0009-0006-8705-9452>. E-mail: aerzieva@mail.ru
Нещерова Евгения Викторовна / Nescherova, E.V. — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; главный внештатный акушер-гинеколог Калужской области. <https://orcid.org/0009-0005-3667-1775>. E-mail: nescherova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alesi S., Ghelani D., Rassie K., Mousa A. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5512. DOI: 10.3390/ijms22115512
- Kintiraki E., Mintziori G., Goulis D.G. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. In: Rodriguez-Saldana J., ed. *The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues*. Cham: Springer International Publishing; 2023: 247–59.
- Gajera D., Trivedi V., Thaker P., Rathod M. et al. Detailed review on gestational diabetes mellitus with emphasis on pathophysiology, epidemiology, related risk factors, and its subsequent conversion to type 2 diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 2023;55(5):295–303. DOI: 10.1055/a-2061-9441
- Ye W., Luo C., Huang J., Li C. et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946
- Sun J., Kim J.R., Lee S.J., Kim H.C. Gestational diabetes mellitus and the role of intercurrent type 2 diabetes on long-term risk of cardiovascular events. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21140. DOI: 10.1038/s41598-021-99993-4
- Mokkala K., Vahlberg T., Pellonperä O., Houttu N. et al. Distinct metabolic profile in early pregnancy of overweight and obese women developing gestational diabetes. *J. Nutr.* 2020;150(1):31–7. DOI: 10.1093/jn/nxz220
- Scott H.D., Buchan M., Chadwick C., Field C.J. et al. Metabolic dysfunction in pregnancy: fingerprinting the maternal metabolome using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2021;4(1):e00201. DOI: 10.1002/edm2.201
- Dudzik D., Zorawski M., Skotnicki M., Zarzycki W. et al. Metabolic fingerprint of gestational diabetes mellitus. *J. Proteomics.* 2014;103:57–71. DOI: 10.1016/j.jprot.2014.03.025
- Радзинский В.Е., Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. Раннее прогнозирование гестационного сахарного диабета у пациенток с низким риском его развития. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11:3(41):38–43. Radzinskiy V.E., Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G. Early prediction of gestational diabetes mellitus in patients with a low risk of its development. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(3):38–43. (in Russian). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-3-38-43
- Du C., Liu W.J., Yang J., Zhao S.S. et al. The role of branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in metabolic disorders. *Front. Nutr.* 2022;9:932670. DOI: 10.3389/fnut.2022.932670
- Nurtazina A., Voitsekhovskiy I., Kanapiyanov B., Toishimanov M. et al. Associations of amino acids with the risk of prediabetes: a case-control study from Kazakhstan. *J. Pers. Med.* 2024;14(10):1067. DOI: 10.3390/jpm14101067
- Lu W., Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. *Chin. Med. J. (Engl).* 2022;135(16):1940–51. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002160
- López-Hernández Y., Herrera-Van Oostdam A.M., Toro-Ortiz J.C., López J.A. et al. Urinary metabolites altered during the third trimester in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: relationship with potential upcoming metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1186. DOI: 10.3390/ijms20051186
- Wang X., Zhang Y., Zheng W., Wang J. et al. Dynamic changes and early predictive value of branched-chain amino acids in gestational diabetes mellitus during pregnancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1000296. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000296
- Molfino A., Logorelli F., Muscaritoli M. Metabolic effects of glutamine on insulin sensitivity. *Nutritional Therapy & Metabolism.* 2010;28(1):7–11. DOI: 10.1016/j.nut.2010.05.003
- Han F., Xu C., Hangfu X., Liu Y. et al. Circulating glutamine/glutamate ratio is closely associated with type 2 diabetes and its associated complications. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024;15:1422674. DOI: 10.3389/fendo.2024.1422674

Поступила / Received: 11.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2024

Вакцинация беременных против вируса SARS-CoV-2 в пандемию 2020–2023 годов: влияние на акушерские и перинатальные исходы

Е.Б. Ефимкова, Е.В. Дулаева ✉, О.Н. Кравцова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Кrasнопольского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Обзор данных научной литературы о вакцинации пациенток на прегравидарном этапе и во время беременности, влиянии отечественной вакцины против COVID-19 на развитие акушерских и перинатальных осложнений, а также изучение динамики вакцинации в регионах Российской Федерации.

Основные положения. Проблема вакцинации беременных пациенток, а также женщин, планирующих беременность, против новой коронавирусной инфекции, является крайне актуальной в связи с недавней пандемией COVID-19 и ее негативным влиянием на здоровье населения. Женщины во время беременности и в послеродовом периоде относятся к группе высокого риска тяжелого течения заболевания и развития акушерских и перинатальных осложнений. Помимо этого, перенесенная до беременности новая коронавирусная инфекция может приводить к увеличению риска осложнений гестации. Несмотря на рекомендации ведущих мировых и российских медицинских организаций о необходимости вакцинации беременных, относящихся к группе наиболее высокого риска тяжелого течения COVID-19, доля вакцинированных пациенток остается незначительной. Преграда для широкого распространения вакцинопрофилактики в популяции беременных — недостаток информации и дезинформация о рисках, связанных с вакцинацией, в отношении здоровья матери и плода. Охват вакцинацией беременных в Российской Федерации недостаточен для формирования коллективного иммунитета.

Заключение. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции является эффективным методом профилактики тяжелого течения COVID-19, акушерских и перинатальных осложнений и не оказывает негативное влияние на состояние здоровья матери. Однако в современной научной литературе недостаточно данных о воздействии вакцинопрофилактики против COVID-19 на течение беременности, здоровье плода и новорожденного, поэтому эти вопросы остаются актуальными и требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, вакцинация.

Для цитирования: Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Кравцова О.Н. Вакцинация беременных против вируса SARS-CoV-2 в пандемию 2020–2023 годов: влияние на акушерские и перинатальные исходы. Доктор.Ру. 2025;24(5):68–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-68-73

SARS-CoV-2 Vaccination of Pregnant Women during the 2020–2023 Pandemic: Implications for Obstetric and Perinatal Outcomes

E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva ✉, O.N. Kravtsova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after academician V.I. Krasnopol'sky; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. A review of scientific literature data on vaccination of patients at the preconception stage and during pregnancy, the effect of the domestic vaccine against COVID-19 on the development of obstetric and perinatal complications, as well as a study of the dynamics of vaccination in the regions of the Russian Federation.

Key points. The problem of vaccinating pregnant patients, as well as women planning pregnancy, against a new coronavirus infection is extremely relevant in connection with the recent COVID-19 pandemic and its negative impact on public health. Women during pregnancy and the postpartum period are at high risk of severe disease and the development of obstetric and perinatal complications. In addition, a new coronavirus infection suffered before pregnancy may lead to an increased risk of gestational complications. Despite recommendations from leading world and Russian medical organizations about the need to vaccinate pregnant women who are at highest risk of severe COVID-19, the proportion of vaccinated patients remains insignificant. An obstacle to widespread vaccination in the pregnant population is a lack of information and misinformation about the risks associated with vaccination in relation to the health of the mother and fetus. Vaccination coverage among pregnant women in the Russian Federation is insufficient to achieve herd immunity.

Conclusion. Vaccination against the new coronavirus infection is an effective method of preventing severe COVID-19, obstetric and perinatal complications and does not have a negative impact on the mother's health. However, in the modern scientific literature there is insufficient data on the impact of vaccination against COVID-19 on the course of pregnancy, the health of the fetus and newborn, so these issues remain relevant and require further research.

Keywords: pregnancy, COVID-19, vaccination.

For citation: Efimkova E.B., Dulaeva E.V., Kravtsova O.N. SARS-CoV-2 vaccination of pregnant women during the 2020–2023 pandemic: implications for obstetric and perinatal outcomes. Doctor.Ru. 2025;24(5):68–73. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-68-73

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной вирусом SARS-CoV-2, с 2019 года стала одной из основных проблем мирового здравоохранения. Несмотря на интенсивное изучение клинических и эпи-

демиологических особенностей этого заболевания, разработку новых средств его лечения, некоторые области остаются недостаточно исследованными, в частности недостаточно данных о влиянии COVID-19 на течение беременности,

✉ Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — E-mail: ev_rjzantseva@mail.ru

акушерские и перинатальные исходы. Не решен вопрос о вакцинации беременных и кормящих женщин, а также женщин, планирующих беременность.

На начало апреля 2024 года в мире зарегистрированы более 775 млн пациентов с подтвержденным COVID-19 и более 7 млн смертей от этого заболевания, по данным Всемирной организации здравоохранения¹. В РФ выявлены более 24 млн заболевших, и более 400 тыс. пациентов погибли. Эпидемиологический отчет, опубликованный Всемирной организацией здравоохранения 7 апреля 2024 года, свидетельствует о том, что РФ занимает четвертое место среди стран мира по смертности от COVID-19, уступая США, Бразилии и Индии.

Согласно последней версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», беременные женщины на любом сроке гестации и родильницы в течение всего послеродового периода относятся к группе высокого риска тяжелого течения заболевания. Из всей популяции беременных также можно выделить пациенток группы наибольшего риска. Это пациентки с ожирением, хроническими заболеваниями легких, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми, онкологическими болезнями, хронической болезнью почек и заболеваниями печени².

Физиологические изменения иммунной системы во время беременности повышают риск тяжелого течения острых респираторных заболеваний, в том числе НКИ. Иммунные изменения, например абсолютное уменьшение уровней Т-лимфоцитов, необходимы для создания благоприятного фона имплантации эмбриона, роста и созревания плаценты, но могут приводить к снижению противовирусного иммунитета материнского организма [1, 2].

Помимо иммунной перестройки, во время беременности органы дыхательной и сердечно-сосудистой систем тоже претерпевают физиологические изменения. Они включают увеличение частоты сердечных сокращений и ударного объема и уменьшение остаточной емкости легких, связанное с анатомическими изменениями диафрагмы и грудной клетки, а также стимуляции дыхательного центра за счет гормональных изменений (гестационного увеличения концентраций глюкокортикостероидов в плазме). Описанные респираторные изменения направлены на усиление легочной вентиляции, однако при развитии пневмонии они могут привести к снижению дыхательного объема и усугубить гипоксию [3].

Беременным пациенткам с COVID-19 в 3 раза чаще, чем их небеременным сверстницам, необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии, в 2,9 раза чаще требуется инвазивная вентиляция легких, в 2,4 раза — экстракорпоральная мембранная оксигенация, и в 1,7 раза чаще заболевание приводит к гибели [4].

Помимо тяжелого течения болезни, COVID-19 во время гестации ассоциирован с рядом акушерских осложнений. Так, у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, отмечен больший риск гипертензивных осложнений, преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов и мертворождения, чем у беременных без COVID-19. Риск этих осложнений возрастает при тяжелой форме заболевания [5, 6]. Корреляция степени тяжести НКИ и частоты указанных акушерских осложнений подтверждена разными авторами [7, 8].

Кроме осложнений, связанных с НКИ во время гестации, установлено, что наступление беременности после перенесенного COVID-19 также сопровождается повышенным риском развития таких осложнений, как плацентарная недостаточность и ПЭ, увеличивающих риск гипотрофии и задержки роста плода. В исследовании [9] авторы сравнивали клиническое течение беременности и данные стандартного лабораторного обследования у пациенток, планово вакцинированных против COVID-19 (торговое наименование препарата — Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, далее — комбинированная векторная вакцина), и пациенток, переболевших НКИ. Как завершение вакцинации, так и период заболевания приходились на 3–6 месяцев до наступления беременности [10, 11].

Результаты исследования подтверждают существование постковидного синдрома, который оказывал значительное влияние на течение и исходы гестации. У пациенток, переболевших НКИ, частота ПЭ была выше на 45,3%, частота выявления признаков плацентарной недостаточности — на 70,9%, чем у вакцинированных участниц. При этом найдена корреляция степени тяжести перенесенного COVID-19 и частоты ПЭ и признаков плацентарной недостаточности. Вызванные перенесенной НКИ тромботическая микроангиопатия и нарушения в системе гемостаза, приводящие к гиперкоагуляции, сохранялись у пациенток, перенесших НКИ, и через 6 месяцев после выздоровления. Это повышает риск развития акушерских осложнений — ПЭ, плацентарных нарушений в виде гипоксии плода.

Показано, что вакцинация комбинированной векторной вакциной не воздействовала на систему гемостаза и не повышала риск гестационных осложнений [6, 12]. Подтверждено отсутствие увеличения риска тромбообразования и влияния иммунизации комбинированной векторной вакциной на плазменное звено гемостаза [13, 14].

Действие перенесенного COVID-19 во время гестации на состояние системы гемостаза у беременных пациенток заслуживает особого внимания. В исследовании специалисты ГБУЗ МО МОНИАГ им. акад. В.И. Краснопольского оценивали возможности оптимизации диагностики гиперкоагуляционного синдрома после перенесенной НКИ во время беременности с помощью теста тромбодинамики (динамической тромбофотометрии). Этот тест имеет преимущество перед стандартными методами диагностики изменений системы свертывания, так как является интегральным и характеризует функционирование системы гемостаза в целом. У пациенток также проводилось ультразвуковое исследование плаценты с оценкой ее структурных особенностей, связанных с инволютивно-дистрофическими процессами, наличием расширения межворсинчатых пространств и нарушением маточно-плацентарного кровотока. Описанные эхографические параметры могут свидетельствовать о реокоагуляционных нарушениях в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, способствующих расстройствам микроциркуляции в системе «мать — плацента — плод» [15].

При сравнении общепринятых показателей гемостаза (протромбина, фибриногена) не выявлены статистически значимые различия между группами беременных, перенесших НКИ в легкой и среднетяжелой формах. При сочетанном

¹ WHO COVID-19 dashboard. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19> (дата обращения — 10.04.2024).

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022. 259 с.

применении теста тромбодинамики и ультразвуковой плацентометрии выделены группы риска гиперкоагуляционных акушерских осложнений: среди пациенток с легкой формой COVID-19 — 22,8%, со среднетяжелой — 5,7% [16].

Актуальным является вопрос дифференциальной диагностики акушерских осложнений и осложнений НКИ во время беременности. В литературе есть данные о повышенной частоте индуцированного преждевременного родоразрешения беременных с тяжелой формой COVID-19 [17, 18]. Группа испанских ученых описала возникновение синдрома, подобного ПЭ, у беременных с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. При развитии тяжелой формы НКИ у этих пациенток обнаружены такие признаки ПЭ, как увеличение активности печеночных ферментов в 2 раза выше нормы (87,5%), протеинурия более 0,3 г/л (75,0%) и артериальная гипертензия (62,5%). При этом повышение соотношения концентраций растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PlGF), а также пульсационного индекса маточных артерий (непосредственных факторов риска развития ПЭ) имело место только в 12,6% наблюдений.

Клиническое улучшение состояния, облегчение течения инфекции приводили к нормализации артериального давления, функции печени и исчезновению протеинурии.

Подобная симптоматика у беременных пациенток может быть связана с приемом медикаментов при лечении тяжелой НКИ или с нарушением функции почек и сосудистой дисфункцией на фоне системного воспаления. Данное состояние было characterized как ПЭ-подобный синдром, который не является плацента-ассоциированным осложнением и не должен служить акушерским показанием для досрочного родоразрешения. Для дифференциальной диагностики этих состояний могут использоваться биохимические маркеры ПЭ: PlGF, растворимый эндоглин (sEng), ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A), sFlt-1 [19, 20]. Диагностика с применением указанных маркеров способствует снижению частоты индуцированных преждевременных родов и рождения детей с низкой и очень низкой массой тела.

Вакцинация против НКИ на прегравидарном этапе и во время беременности рекомендована ведущими мировыми медицинскими организациями, такими как американский Центр по контролю и профилактике заболеваний, Общество медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine) и Американская коллегия акушеров-гинекологов. И в результате вакцинации, и в исходе перенесенного COVID-19 в организме беременной происходит выработка защитных антител. В когортном исследовании американских ученых показано, что титры антител после вакцинации микроРНК-препаратами были значительно выше, чем после перенесенного заболевания [21]. Важно отметить, что нейтрализующие антитела определялись в пуповинной крови всех новорожденных от вакцинированных матерей, а также в грудном молоке [21]. Несмотря на это, распространенность вакцинации от COVID-19 среди беременных женщин значительно ниже, чем в других группах высокого риска, как в РФ, так и в мире [7].

В мировых базах медицинских данных существует несколько крупных исследований [5, 22, 23], посвященных вакцинации беременных против НКИ. Например, в ретроспективном когортном исследовании ученых из США

(J.A. Morgan и соавт.) вакцинация против COVID-19 ассоциировалась не только со снижением рисков в отношении НКИ для матери. Выявлено уменьшение перинатальной смертности на 44%, а также частоты преждевременных родов, рождения детей с очень низкой массой тела и частоты госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии в группе вакцинированных беременных женщин. В описанное исследование включены пациентки, которые получили полный курс (две дозы) мРНК-вакцины до родов (то есть на прегравидарном этапе и во время гестации) [5, 15].

Однако в США, Европе, Израиле, Австралии применяются мРНК-вакцины (например, Pfizer/BioNTech, Moderna) для вакцинации против COVID-19 во время беременности. Состав, механизм действия и профиль безопасности векторных и мРНК-вакцин неодинаковы [24, 25]. Для доказательства безопасности и эффективности специфической профилактики НКИ во время беременности необходимо проведение крупных исследований на территории РФ, а также других стран, в которых использовалась бы комбинированная векторная вакцина.

Первичные данные об эффективности и безопасности двухкомпонентной вакцины на основе аденовирусных векторов двух типов, оба из которых несут ген спайкового гликопротеина SARS-CoV-2, были опубликованы в журнале Lancet 4 сентября 2020 года [26]. Это было исследование препарата фазы 1/2, которое показало, что данная вакцина вызывает значимый клеточный и гуморальный иммунный ответ и не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. Однако при клинических испытаниях вакцины беременность являлась критерием исключения из исследования, что продиктовано требованиями безопасности в отношении плода.

Дальнейшее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 показало эффективность препарата в 91,6% наблюдений, а также его хорошую переносимость [25, 27]. Это сделало возможным широкое применение комбинированной векторной вакцины в РФ.

Использование комбинированной векторной вакцины во время беременности возможно после 22 недель в ситуациях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Несмотря на отсутствие клинических исследований в популяции беременных пациенток, по результатам доклинических лабораторных испытаний вакцины на животных репродуктивная токсичность и тератогенность не обнаружены, что указано в инструкции к препарату.

В РФ вакцинация беременных комбинированной векторной вакциной разрешена с июня 2021 года, и, согласно методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 28.12.2021 года, рекомендовано ее проведение с 22 недели гестации в группе риска тяжелого течения НКИ, т. е. у пациенток, которые имеют отягощенный соматический анамнез, а именно хронические заболевания легких, в том числе бронхиальную астму средней и тяжелой степени, заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, артериальную гипертензию, сахарный диабет, онкологические болезни, ожирение, хроническую болезнь почек³.

³ Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. (28.12.2021); Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 2022 г. Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022. 80 с.

В исследовании, проведенном специалистами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», собраны данные о 773 женщинах, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, из 26 регионов РФ. Проведена вакцинация 91,6% пациенток комбинированной векторной вакциной, остальных 8,4% — вакциной для профилактики COVID-19 (торговые наименования — КовиВак Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная, ЭпиВакКорона Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, Спутник Лайт Векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2). До 12 недель вакцинированы 88,4% пациенток, в сроки от 12 до 22 недель — 6,6% и после 22 недель — 5%.

На момент проведения исследования беременность завершилась лишь у 157 женщин, 55 из них приняли решение об искусственном аборте по собственному желанию. Срочные роды живым плодом произошли у 24 пациенток, дети после рождения были в удовлетворительном состоянии и имели нормальную среднюю массу тела. Самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность до 22 недель стали причиной потери беременности в 65 (8,4%) наблюдениях, что сопоставимо со среднепопуляционными значениями (15–20% всех клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем). Частота выявления у вакцинированных пациенток врожденных пороков развития плода также сопоставима с таковой в популяции. НКИ во время гестации переболели 16 (2%) женщин, из них 93,7% перенесли заболевание в легкой и лишь 6,3% — в среднетяжелой форме [28].

Акушерские и перинатальные исходы у беременных, вакцинированных и не вакцинированных от COVID-19 комбинированной векторной вакциной, рассматривались в исследовании С.И. Елгиной и соавт. [29]. Вакцинированные беременные реже заболевали НКИ и острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ), чем невакцинированные. При ОРВИ в группе иммунизированных пациенток имело место лишь легкое, а во второй группе — среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

Среди акушерских осложнений в группе невакцинированных беременных почти в 2 раза чаще выявляли плацентарную недостаточность (89,1 против 57,5%), гестационную артериальную гипертензию (81,2 против 54,7%). Доля родоразрешения путем экстренного кесарева сечения была выше в группе невакцинированных пациенток, а наиболее частым показанием для кесарева сечения являлась тяжелая ПЭ. Преобладающими перинатальными патологиями среди невакцинированных беременных, переболевших НКИ, стали недоношенность и респираторный дистресс-синдром новорожденного и дыхательная недостаточность, в группе иммунизированных пациенток данные неонатальные осложнения отсутствовали [30].

Помимо доказательства позитивного влияния вакцинации на течение и исход гестации, в литературе встречаются и противоречивые данные. При изучении акушерских и перинатальных исходов у беременных, вакцинированных от НКИ комбинированной векторной вакциной на этапе прекоцепции и антенатально [31], в группу исследования включены 77 женщин, из которых 32 были вакцинированы за 1–3 месяца до зачатия, а 45 — на 22–34-й неделе беременности. Последние имели отягощенный соматический анамнез, что и послужило показанием к проведению иммунизации во время беременности. Группу сравне-

ния составили 100 беременных пациенток, не вакцинированных от НКИ.

Результаты исследования показали, что среди иммунизированных пациенток чаще встречались осложнения беременности, такие как угроза прерывания (10%, в группе сравнения ее не было), истмико-цервикальная недостаточность, требующая хирургической коррекции и назначения прогестероновой поддержки (35,1 и 17%), угроза преждевременных родов (16,8 и 5%), а также ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности (32,4 и 3%). Частота аномалий родовой деятельности, несвоевременного излития околоплодных вод и кесарева сечения была также выше в группе вакцинированных.

Состояние новорожденных в обеих группах было удовлетворительным, а антропометрические характеристики — сопоставимыми.

Полученные отрицательные результаты данного исследования сами авторы связывают с возможным наличием у выбранных пациенток исходной предрасположенности к развитию акушерских осложнений и заявляют о необходимости проведения дополнительных исследований в этой области.

Сомнения беременных в необходимости вакцинации во время гестации, в том числе против COVID-19, связаны с недостатком данных о безопасности вакцин, так как первоначально беременные и кормящие женщины исключены из клинических исследований препаратов, а также имеются недостаток информации и дезинформация о рисках, связанных с вакцинацией [7]. В связи с этим доля беременных, вакцинированных на прегравидарном этапе или во время гестации, крайне мала.

Например, изучение темпов вакцинации беременных женщин проводилось в Сибирском федеральном округе [31]. Отмечены увеличение количества вакцинированных беременных с 4185 (4,8%) до 8318 (9,7%), рост частоты вакцинации непосредственно во время беременности: до 22 недель беременности — с 0,7 до 1,3%, после 22 недель — с 1,6 до 4,4%. Доля иммунизированных (то есть вакцинированных или перенесших COVID-19 в течение 6 месяцев) беременных женщин составила 23,9%. Но несмотря на повышение количества пациенток, вакцинированных во время гестации, такая доля иммунизированных слишком мала для формирования коллективного иммунитета и снижения материнской смертности от НКИ в ближайшее время.

Дальнейшие исследования динамики вакцинации беременных в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах за период с 29 октября по 24 декабря 2021 года показали, что доля беременных, вакцинированных до 22 недель гестации, возросла в 2,1 раза (с 0,7 до 1,5% всех пациенток, состоящих на учете по беременности), а после 22 недель — в 3,7 раза (с 1,5 до 5,5%). Отмечалось также увеличение доли женщин, вакцинированных на прегравидарном этапе, более чем в 2 раза (с 4,2 до 9,5%).

Однако авторы указывают на тот факт, что несмотря на увеличение доли вакцинированных во время гестации, доля иммунизированных беременных (перенесших НКИ в течение 6 месяцев и вакцинированных) продолжает оставаться недостаточной для формирования коллективного иммунитета [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день недостаточно убедительных данных о влиянии вакцинопрофилактики НКИ препаратами, зарегистрированными в РФ, на течение гестации, развитие аку-

шерских осложнений и перинатальные исходы. Однако нет доказательств того, что зарегистрированные в РФ вакцины представляют опасность для беременных женщин или плода. В ходе изучения репродуктивной токсичности отечественной комбинированной векторной вакцины на животных не выявлено отрицательное влияние на течение беременности, эмбриональное развитие и пренатальное развитие потомства. Небольшие исследования, имеющиеся на данный момент, также не показывают негативное действие вакцинации на состояния потомства при рождении.

Вакцинация на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности является эффективной мерой профи-

лактики тяжелого течения НКИ, гестационных и перинатальных осложнений и не воздействует негативно на организм матери.

Однако недостаточность достоверных данных об эффективности и безопасности применения во время гестации вакцин, зарегистрированных в РФ, способствует распространению ложной информации о вакцинопрофилактике COVID-19 в популяции беременных женщин. Это обуславливает настороженность пациенток по отношению к вакцинации. Для решения указанной проблемы необходимы дальнейшие исследования в области применения российских вакцин.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ефимова Е.Б. — разработка дизайна, редактирование текста рукописи; Дулаева Е.В. — написание и редактирование текста рукописи; Кравцова О.Н. — 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: Efimova, E.B. — development of the design, editing of the text of the manuscript; Dulaeva, E.V. — writing and editing of the text of the manuscript; Kravtsova, O.N. — writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Ефимова Екатерина Борисовна / Efimova, E.B. — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского. eLIBRARY.RU SPIN: 8035-8731. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>. E-mail: katerinabrandt@yahoo.ru

Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. <https://orcid.org/0000-0002-9813-057X>. E-mail: ev_rjzantseva@mail.ru

Кравцова Ольга Николаевна / Kravtsova, O.N. — аспирант акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского. <https://orcid.org/0009-0007-1553-3968>. E-mail: kozina.97@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Синчихин С.П., Брагина Г.С., Паршина О.В., Степанян Л.В. и др. COVID-19 у беременных в свете актуальных данных. *Гинекология*. 2022;24(3):206–11. Sinchikhin S.P., Bragina G.S., Parshina O.V., Stepanyan L.V. et al. Current state of COVID-19 in pregnancy. *Gynecology*. 2022;24(3):206–11. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201671
2. Kimberlin D.W., Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020;323(18):1788–9. DOI: 10.1001/jama.2020.4868
3. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2021;31(5):1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208
4. Juliá-Burchés C., Martínez-Varea A. An update on COVID-19 vaccination and pregnancy. *J. Personal. Med.* 2023;13(5):797. DOI: 10.3390/jpm13050797
5. Jamieson D.J., Rasmussen S.A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2):177–86. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054
6. Huntley B.J.F., Huntley E.S., Di Mascio D., Chen T. et al. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2020;136(2):303–12. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004010
7. Morgan J.A., Biggio J.R. Jr, Martin J.K., Mussarat N. et al. Pregnancy outcomes in patients after completion of the mRNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination series compared with unvaccinated patients. *Obstet. Gynecol.* 2023;141(3):555–62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005072
8. Hantoushzadeh S., Shamshirsaz A.A., Aleyasin A., Nouri B. et al. Maternal death due to COVID-19 disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(1):109.e1–16. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.030
9. Кунешко Н.Ф., Ким В.В. Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на развитие, течение и исход беременности. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022;3:22–7. Kunesheko N.F., Kim V.V. The impact of past coronavirus infection on the development, course and outcome of pregnancy. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research*. 2022;3:22–7. (in Russian)
10. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю. и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:81–7. Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu. et al. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:81–7. (in Russian). DOI 10.18565/aig.2021.7.81-86
11. Долгушина Н.В., Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Иванец Т.Ю. и др. Влияние отечественной комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на овариальный резерв и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:115–22. Dolgushina N.V., Dovgan A.A., Drapkina Yu.S., Ivanets T.Yu. et al. The effect of the russian combined vector vaccine against the novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 on ovarian reserve and menstrual function in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;4:115–22. (in Russian). DOI 10.18565/aig.2022.4.115-122
12. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(7):823–9. DOI: 10.1111/aogs.13867
13. Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю., Рыжакова Л.Н. и др. Ассоциация гуморального иммунного статуса и параметров тромбодинамики после вакцинации Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3295. Drapkina O.M., Berns S.A., Gorshkov A.Yu., Ryzhakova L.N. et al. Association of humoral immunity status and thrombodynamics after vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3295. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3295
14. Alzamora M.C., Paredes T., Saceres D., Webb C.M. et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020;37(8):861–5. DOI: 10.1055/s-0040-1710050

15. Dong L., Tian J., He S., Zhu C. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846–8. DOI: 10.1001/jama.2020.4621
16. Ефимова Е.Б., Новикова С.В., Дулаева Е.В., Чечнева М.А. и др. Показатели гемостаза у беременных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(1):47–55. Efimova E.B., Novikova S.V., Dulaeva E.V., Chechneva M.A. et al. Haemostatic parameters in pregnant women with a new coronavirus infection COVID-19. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(1):47–55. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20232301147
17. Mendoza M., Garcia-Ruiz I., Maiz N., Rodo C. et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374–80. DOI: 10.1111/1471-0528.16339
18. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun*. 2020;11(1):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
19. Sathiya R., Rajendran J., Sumathi S. COVID-19 and preeclampsia: overlapping features in pregnancy. *Rambam Maimonides Med. J*. 2022;13(1):e0007. DOI: 10.5041/RMMJ.10464
20. Gray K.J., Bordt E.A., Atyeo C., Deriso E. et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2021;225(3):303.e1–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.023
21. Goldshtein I., Nevo D., Steinberg D.M., Rotem R.S. et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA*. 2021;326(8):728–35. DOI: 10.1001/jama.2021.11035
22. Hui L., Marzan M.B., Rolnik D.L., Potenza S. et al. Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19-vaccinated women: a multicenter cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2023;228(5):585.e1–16. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.10.040
23. Hadj Hassine I. COVID-19 vaccines and variants of concern: a review. *Rev. Med. Virol*. 2022;32(4):e2313. DOI: 10.1002/rmv.2313
24. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Bresee J.S. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg. Infect. Dis*. 2008;14(1):95–100. DOI: 10.3201/eid1401.070667
25. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
26. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I. et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–81. (in Russian). DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
27. Сухих Г.Т., Долгушина Н.В., Шмаков Р.Г., Климов В.А. и др. Исходы беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:5–8. Sukhikh G.T., Dolgushina N.V., Shmakov R.G., Klimov V.A. et al. Pregnancy outcomes after maternal COVID-19 vaccination during pregnancy: preliminary. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:5–8. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.11.5-8
28. Яворская С.Д., Дмитриенко К.В., Орлова Д.В., Долгова Н.С. и др. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток, вакцинированных от COVID-19 в прегравидарный период и во время беременности. *Вестник ДГМА*. 2023;2(47):35–41. Yavorskaya S.D., Dmitrienko K.V., Orlova D.V., Dolgova N.S. et al. Obstetric and perinatal outcomes of patients vaccinated against COVID-19 in the preconception period and during pregnancy. *Bulletin of the DSMA*. 2023;2(47):35–41. (in Russian)
29. Елгина С.И., Мигулько Д.А., Кадашников К.В., Третьякова С.В. и др. Влияние вакцинации против COVID-19 на исходы беременности и родов. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2023;4(95):31–4. Elgina S.I., Migulko D.A., Kadashnikova K.V., Tretyakova S.V. et al. The effect of vaccination against COVID-19 on pregnancy and childbirth outcomes. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2023;4(95):31–4. (in Russian). DOI: 10.24412/2686-7338-2023-4-31-34
30. Артымук Н.В., Парфёнова Я.А., Тачкова О.А. Динамика вакцинации беременных против COVID-19 в Сибирском федеральном округе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 86–91. Artyuk N.V., Parfenova Ya.A., Tachkova O.A. Trends of vaccination against COVID-19 among pregnant women in Siberia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 86–91. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-1-86-91
31. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Парфёнова Я.А., Фролова Н.И. Мониторинг вакцинации беременных против COVID-19 в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. *Акушерство и гинекология*. 2022;5:53–8. Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Parfenova Ya.A., Frolova N.I. Monitoring of COVID-19 vaccination in pregnant women of Siberia and the Russian Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;5:53–8. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.5.53-58

Поступила / Received: 09.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.02.2024

Местная терминальная анестезия в гинекологии: эффективные стратегии обезболивания

Д.А. Борис¹✉, И.А. Аполихина^{1, 2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ эффективности и безопасности применения местной терминальной анестезии в гинекологической практике на примере двух клинических наблюдений.

Основные положения. Местная терминальная анестезия представляет собой эффективный и безопасный метод обезболивания, широко применяемый в современной гинекологической практике при выполнении различных диагностических и лечебных манипуляций. Данный метод предполагает нанесение местного анестетика непосредственно в область вмешательства, что позволяет достичь адекватного уровня обезболивания без общей анестезии. Такая стратегия обладает рядом преимуществ, среди которых отсутствие необходимости в сложной предоперационной подготовке, низкий риск серьезных осложнений, связанных с общей анестезией, и значительное сокращение времени восстановления после процедуры. Эффективность местной терминальной анестезии обусловлена селективным действием анестетика на нервные окончания в области применения, что обеспечивает временную утрату чувствительности в обрабатываемой зоне. Описанные клинические наблюдения подтверждают возможность безопасного и результативного использования местной терминальной анестезии в гинекологической практике.

Заключение. Применение местной терминальной анестезии обеспечивает эффективное обезболивание при минимальном риске осложнений, уменьшении времени восстановления и сохранении сознания пациентки, что делает этот метод предпочтительным при многих амбулаторных процедурах.

Ключевые слова: местная анестезия, терминальная анестезия, гинекологические манипуляции, влагалище, вульва.

Для цитирования: Борис Д.А., Аполихина И.А. Местная терминальная анестезия в гинекологии: эффективные стратегии обезболивания. Доктор.Ру. 2025;24(5):74–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-74-78

Local Permeation Anaesthesia in Gynaecology: Efficient Pain Management Strategies

D.A. Boris¹✉, I.A. Apolikhina^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Analysis of the effectiveness and safety of local terminal anesthesia in gynecological practice using the example of two clinical observations.

Key points. Local terminal anesthesia is an effective and safe method of anesthesia, widely used in modern gynecological practice in the performance of various diagnostic and therapeutic manipulations. This method involves the application of local anesthetic directly into the area of intervention, which allows to achieve an adequate level of anesthesia without general anesthesia. This strategy has several advantages, including the absence of the need for complex preoperative preparation, low risk of serious complications associated with general anesthesia, and a significant reduction in recovery time after the procedure. The effectiveness of local terminal anesthesia is due to the selective action of the anesthetic on the nerve endings in the area of application, which provides a temporary loss of sensation in the treated area. The described clinical observations confirm the possibility of safe and effective use of local terminal anesthesia in gynecological practice.

Conclusion. The use of local terminal anesthesia provides effective anesthesia with minimal risk of complications, decreased recovery time and preservation of the patient's consciousness, which makes this method preferable for many outpatient procedures.

Keywords: local anesthesia, terminal anesthesia, gynecological manipulations, vagina, vulva.

For citation: Boris D.A., Apolikhina I.A. Local permeation anaesthesia in gynaecology: efficient pain management strategies. Doctor.Ru. 2025;24(5):74–78 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-74-78

ВВЕДЕНИЕ

История попыток снизить болевые ощущения при операциях длится многие века. В XX веке, благодаря достижениям в таких областях, как иммуногистохимия, нейрофармакологи-

гия и нейрофизиология, достигнуты значительные успехи в понимании механизмов возникновения и передачи боли. Это позволило идентифицировать ключевые рецепторы и процессы, участвующие в ее формировании [1].

✉ Борис Даяна Амоновна / Boris, D.A. — E-mail: dayana_boris@mail.ru

С развитием медицины и внедрением малоинвазивных хирургических техник, а также эстетических процедур с использованием аппаратных и инъекционных методик появилась необходимость совершенствования методов обезболивания.

Анестетики можно разделить на две основные категории: общие и местные. Их различия заключаются в механизме действия, цели использования и влиянии на организм [2].

Общие анестетики приводят к полной утрате сознания и обезболиванию всего тела. Они применяются при хирургических операциях, требующих глубокого расслабления мышц и отсутствия двигательной реакции у пациента. Вводятся ингаляционным способом (через дыхательные пути) или внутривенно, что обеспечивает быстрое наступление эффекта.

Механизм их действия основан на влиянии преимущественно на центральную нервную систему, угнетении активности нейронов и нарушении проводимости нервных импульсов. Они усиливают действие тормозных нейромедиаторов, таких как γ -аминомасляная кислота, и/или блокируют действие возбуждающих медиаторов, например глутамата. Это приводит к снижению уровня сознания и потере чувствительности к боли.

Однако следует помнить, что общая анестезия сопряжена с рядом потенциальных рисков. При использовании общих анестетиков требуется тщательный мониторинг жизненно важных функций пациента, поскольку они могут влиять на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [3, 4].

При проведении различных манипуляций и малых хирургических вмешательств зачастую достаточно местной анестезии. Местная анестезия обеспечивает временное обезболивание в ограниченной области, при этом сохраняется сознание пациента и сводятся к минимуму риски, связанные с общей анестезией [5]. Такой подход снижает вероятность системного эффекта и серьезных осложнений, уменьшает длительность восстановительного периода и затраты на процедуру.

Местные анестетики блокируют проведение нервных импульсов на уровне периферической нервной системы. Раздражение больше не вызывает повышение проницаемости мембраны для ионов натрия (Na^+) и калия (K^+), что приводит к стабилизации мембраны [6]. Это предотвращает возникновение и распространение потенциалов действия, что способствует временной утрате чувствительности в зоне использования анестетика. Под действием местных анестетиков происходит сначала утрата болевой, затем температурной, тактильной, проприоцептивной чувствительности [6, 7].

Требования к препаратам, применяемым для местной анестезии, высоки: достаточная эффективность и продолжительность анестезирующего эффекта, низкая аллергичность и минимальный риск системных токсических реакций, кратчайшие сроки наступления местного анестезирующего действия и его обратимость, а также, что немаловажно, простота и удобство применения.

Существует три основных типа местной анестезии: терминальная (поверхностная), инфильтрационная и регионарная. Они различаются по месту достигаемой блокады нервных проводников и методам ее создания [8].

Местная анестезия является стандартной процедурой перед проведением ряда гинекологических манипуляций и перед использованием высокоэнергетических методов воздействия, таких как лазер или радиоволна, на область вульвы и влагалища. В отличие от общей, местная анестезия не вызывает дополнительные риски, и не требуется при-

влечение анестезиолога для введения препарата [9–11]. Однако инфильтрационная анестезия с использованием игл и последующим введением препарата в некоторых случаях может вызывать сильную боль, что приводит к неприятным сенсорным и эмоциональным ощущениям у пациента, снижающим его готовность к операции/манипуляции, а в некоторых случаях — даже к отказу от лечения.

Терминальная анестезия имеет ряд преимуществ, так как анальгезирующий эффект наступает при непосредственном контакте с вызывающим анестезию агентом. Кремы с местным анестетиком обеспечивают обезболивающий эффект при нанесении на поверхность кожи или слизистых оболочек, блокируя нервные окончания кожи за счет проникающего действия [12]. Кроме того, следует отметить, что современные терминальные анестезирующие средства имеют низкий риск системного токсического действия в связи с клинически доказанным низким уровнем системной абсорбции [12, 13].

Биодоступность и продолжительность действия анестетика зависят от условий среды (рН, характеристик местного кровотока), а также его свойств (липофильности, т. е. способности проникать через липидную оболочку нейронов; концентрации активного вещества, аффинности к белкам-рецепторам на поверхности мембран клеток), формы выпуска (гель, мазь, эмульсия).

Несомненным преимуществом местных терминальных анестетиков является и сокращение периода реабилитации в связи с тем, что они опосредованно блокируют выброс нейромедиаторов, синтез провоспалительных простагландинов, снижая тем самым выраженность сосудистых реакций в очаге оксидативного стресса. В результате реконвалесценция протекает на фоне минимальных метаболических изменений в области поражения [13, 14].

Актуальным для практикующих гинекологов остается вопрос выбора эффективных и безопасных топических местных анестетиков, широко представленных на фармакологическом рынке.

Крем ЭМЛА (EMLA — eutetic mixture of local anesthetics — эвтетическая смесь местных анестетиков) обладает рядом уникальных преимуществ перед другими местными топическими анестетиками, используемыми в гинекологии. Крем ЭМЛА представляет собой комбинированный препарат для местной терминальной анестезии, содержащий амидные анестетики лидокаин (25 мг/г) и прилокаин (25 мг/г). Комбинация двух компонентов в эвтетической форме выпуска («жидкое масло в воде») обеспечивает синергический эффект, что приводит к более глубокой и продолжительной анестезии с температурой плавления ниже комнатной и абсорбцией в 6 раз выше, чем у монокомпонентных препаратов.

Широкий спектр показаний к применению позволяет использовать крем на коже и слизистых, что делает его универсальным средством для различных гинекологических процедур, включая лазерные и радиоволновые вмешательства [15].

Быстрое начало действия препарата, которое наблюдается уже через 5–10 минут при нанесении на слизистые оболочки и через 30–60 минут после нанесения на кожу, дает возможность оперативно приступить к процедуре без длительного ожидания.

Удобство применения данного крема заключается в простоте его нанесения и отсутствии необходимости в специальных инструментах или навыках для правильного использования. Оклюзионная повязка, наложенная

совместно с кремом при нанесении его на кожу, усиливает проникновение активных веществ и повышает эффективность анестезии.

Минимальный риск системных побочных эффектов обусловлен локальным действием препарата, что значительно снижает вероятность возникновения таких нежелательных реакций, как головокружение, тошнота или уменьшение артериального давления, по сравнению с таковой при введении инъекционных анестетиков. Отсутствие необходимости в инъекциях исключает дополнительный источник боли и страха у пациенток.

Крем можно использовать при различных процедурах в гинекологии, он обеспечивает надежную анестезию и комфорт для пациенток во время этих манипуляций. Доступность и экономичность препарата делают его удобным выбором для многих клиник и пациенток [15].

Возможности применения местных анестетиков в гинекологии достаточно широки: поверхностная анестезия кожи перед инъекциями, взятием крови, венепункцией и другими подобными процедурами; анестезия кожи перед малыми хирургическими вмешательствами, такими как удаление родинок, папиллом и других кожных образований вульвы; анестезия слизистых оболочек половых органов перед различными манипуляциями, включая кольпоскопию, биопсию шейки матки и лечение эрозий, а также подготовка к лазерным и радиоволновым процедурам в гинекологии [16, 17].

Преимущество нанесения крема перед лазерными и радиоволновыми процедурами — минимизация дискомфорта. Крем эффективно устраняет болевые ощущения, связанные с лазерными и радиоволновыми процедурами, что делает их более комфортными. Пациентка остается в сознании, что повышает доверие к врачу и снижает стресс. Быстрое начало действия анестезии позволяет оперативно приступить к процедуре без длительного ожидания, а короткий период восстановления способствует быстрому возвращению к обычной жизни.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка 28 лет обратилась с запросом на коррекцию гиперпигментации и незначительных текстурных изменений кожи в области вульвы. После тщательного обследования и обсуждения возможных вариантов лечения было принято решение о проведении лазерной фототерапии с использованием CO_2 -лазера.

Для минимизации болевых ощущений за 1 час до процедуры на обрабатываемую область нанесли крем ЭМЛА. На пораженную область наложили окклюзионный перевязочный материал для обеспечения более глубокого проникновения анестетика. Перед началом лазерного воздействия кожа была очищена антисептическим раствором.

Во время лазерной процедуры пациентка сообщила о минимальном дискомфорте и почти полном отсутствии болевых ощущений, что свидетельствует о высокой эффективности предварительной анестезии с использованием крема ЭМЛА. Процедура выполнена без каких-либо осложнений, включая аллергические реакции или дерматиты.

На контрольном осмотре через 14 дней отмечалось значительное улучшение состояния кожи: гиперпигментация уменьшилась, улучшилась текстура кожи, что подтвердилось клинической оценкой и субъективными отзывами пациентки, которая высоко оценила достигнутый результат и низкую выраженность боли во время процедуры (рис. 1–3).

Рис. 1. До процедуры и нанесения крема с местным анестетиком. *Здесь и далее иллюстрации авторов*
Fig. 1. Before the procedure and application of a local anesthetic cream. *Illustrations by authors*

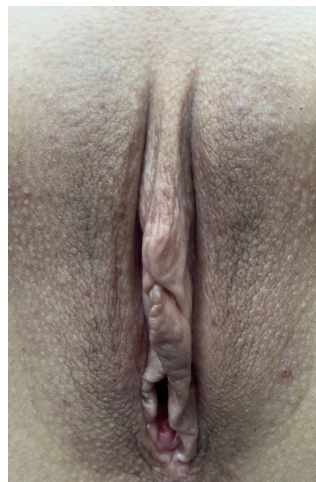


Рис. 2. До процедуры, но после нанесения крема с местным анестетиком
Fig. 2. Before the procedure, but after application of a local anesthetic cream

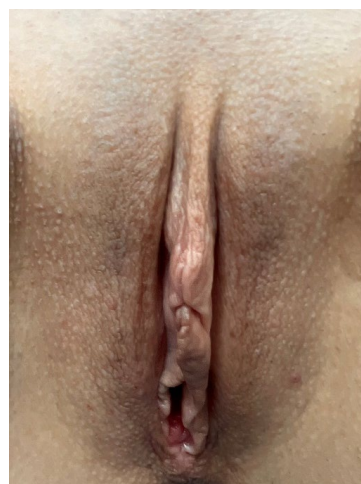


Рис. 3. После процедуры
Fig. 3. After the procedure



В данном клиническом случае применение местного анестетика перед лазерной фототерапией в области вульвы оказалось очень эффективным в снижении болевых ощущений и улучшении общего опыта пациентки. Описанное клиническое наблюдение подтверждает возможность безопасного и результативного использования указанного анестетика в гинекологической практике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Местные анестетики можно применять и при инъекциях в область влагалища у пациенток с синдромом широкого влагалища и стрессовым недержанием мочи (СНМ).

Синдром широкого влагалища и СНМ — распространенные патологии у женщин, оказывающие негативное влияние на качество жизни. Одним из методов их терапии является инъекционная коррекция тканей влагалища с использованием различных филлеров и биостимуляторов. Значительный дискомфорт во время процедуры может снизить приверженность пациенток к лечению, поэтому использование местных анестетиков может быть более целесообразным.

Пациентка 45 лет обратилась с жалобами на СНМ и ощущение широкого влагалища, что значительно снижало качество ее жизни. После комплексного обследования поставлен диагноз: *Слабость мышц тазового дна, синдром широкого влагалища и СНМ*. Для их коррекции предложен курс инъекционной терапии с применением гиалуроновой кислоты.

В связи с возможной болезненностью процедуры было решено ввести крем вагинально: 5 г крема ввели в область влагалища за 20 минут до планируемой инъекции. Это позволило создать необходимую анестезию и минимизировать потенциальный дискомфорт.

После ожидания действия местного анестетика влагалище было очищено антисептиком. Инъекции производились с помощью иглы 25G. Процедура заняла около 30 минут.

Во время инъекционной терапии пациентка чувствовала себя комфортно, сообщила о минимальных неприятных ощущениях и отсутствии выраженной боли, что подтверждало эффективность предварительного применения крема. Процедура прошла без осложнений; отсутствовали аллергические реакции и инфекционные осложнения.

На контрольном осмотре через 4 недели наблюдалось значительное улучшение состояния: эпизоды недержания мочи практически исчезли, ощущения во время полового контакта улучшились на фоне сужения входа во влагалище. Пациентка была удовлетворена результатами лечения и отметила повышение качества жизни.

В данном клиническом случае продемонстрированы безопасность и эффективность введения местного анестетика ЭМЛА вагинально перед инъекционным лечением синдрома широкого влагалища и СНМ. Такой подход позволяет существенно повысить комфорт пациенток и уменьшить боль во время процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крем с местным анестетиком является эффективным и безопасным средством для обеспечения местной анестезии перед различными медицинскими процедурами, проводимыми врачом-гинекологом. Благодаря своему составу и механизму действия, он помогает снизить болевые ощущения и повысить комфорт пациенток во время манипуляций, сохранить сознание и сократить время восстановления после процедуры.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Борис Д.А. — разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Аполихина И.А. — разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 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: Boris, D.A. — article design development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Apolikhina, I.A. — article design development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «АСПЕН ХЭЛС», что не повлияло на собственное мнение авторов.
The article was prepared with the support of the ASPEN HEALTH LLC.; however, which did not influence the authors own opinion.

Информированное согласие / Consent for publication

От пациенток получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев.
A written informed voluntary consent was received from the patients to publish a description of the clinical cases.

Об авторах / About the authors

Борис Даяна Амоновна / Boris, D.A. — к. м. н., врач-акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4832-0643. <http://orcid.org/0000-0002-0387-4040>. E-mail: dayana_boris@mail.ru
Аполихина Инна Анатольевна / Apolikhina, I.A. — д. м. н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 6282-7435. <http://orcid.org/0000-0002-4581-6295>. E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Мороз Б.Б., ред. Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции. М.: Медицина;

- 2001: 354–89. Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L. Pain: physiological and pathophysiological aspects. In: Moroz B.B., ed. Current aspects of pathologic physiology. Selected lectures. M.: Medicine; 2001. 354–89.

2. Rokyta R. Patofyziologie bolesti a její klinické aplikace [Pathophysiology of pain and its clinical application]. *Cas Lek Cesk.* 2018;157(2):57–61. (in Czech)
3. Morriss W.W., Enright A.C. The anesthesia workforce crisis revisited. *Anesth. Analg.* 2023;136(2):227–9. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006189
4. Rezniczek G.A., Hecken J.M., Rehman S., Dogan A. et al. Syringe or mask? Loop electrosurgical excision procedure under local or general anesthesia: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(6):888.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.041
5. Abu-Zaid A., Baradwan S., Abuzaid M., AlSghan R. et al. EMLA (lidocaine-prilocaine) cream for pain relief during hysterosalpingography: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2023;26(5):978–86. DOI: 10.1080/14647273.2022.2040748
6. Neis F., Wallwiener D., Henes M., Krämer B. et al. Opinion paper: gynecological surgery in local anesthesia? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022;306(4):1063–8. DOI: 10.1007/s00404-022-06572-7
7. Karasahin K.E. Using lidocaine as an additional topical local anesthetic agent in gynecological procedures. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010;89(12):1614. DOI: 10.3109/00016349.2010.513431
8. Сатюков Е.В., Шурманова Е.И. Виды местной анестезии. Молодежь и наука. 2019;2:40. Satyukov E.V., Shurmanova E.I. Types of local anesthesia. *Youth and Science.* 2019;2:40.
9. Morciano A., Marzo G., Caliendo D., Schiavi M.C. et al. Local anesthesia for Altis single incision sling in women with stress urinary incontinence. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2023;32(4):207–12. DOI: 10.1080/13645706.2023.2220382
10. Albazee E., Sayad R., Alnifise M., Al-Anzi A. et al. Efficacy of lidocaine local anesthesia on pain perception during amniocentesis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2022;19(4):327–32. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.99404
11. De Silva P.M., Carnegy A., Smith P.P., Clark T.J. Local anaesthesia for office hysteroscopy: a systematic review & meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;252:70–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.062
12. Abbas A.M., Mohamed A.A., Mattar O.M., El Shamy T. et al. Lidocaine-prilocaine cream versus local infiltration anesthesia in pain relief during repair of perineal trauma after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):1064–71. DOI: 10.1080/14767058.2018.1512576
13. Hirsch M., Tariq L., Duffy J.M. Effect of local anesthetics on postoperative pain in patients undergoing gynecologic laparoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021;28(10):1689–98. DOI: 10.1016/j.jmig.2021.04.024
14. Stefanidis K., Paschopoulos M., Dusias B., Adonakis G. et al. A randomized study of local or general anesthesia for laser conization of the cervix. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1998;261(2):75–8. DOI: 10.1007/s004040050202
15. Росюк Е.А. Местная анестезия при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве. Уральский медицинский журнал. 2024;23(1):141–50. Rosyuk E.A. Local anesthesia during operations on the cervix, vagina, and vulva. *Ural Medical Journal.* 2024;23(1):141–50. (in Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-141-150
16. Wang Y., Chen Q., Liu Z., Chen Y. et al. Analgesia efficacy of lidocaine transfused by a novel disposable injectable cervical dilator during intrauterine device removal procedure: a randomized clinical trial. *Contraception.* 2024;135:110439. DOI: 10.1016/j.contraception.2024.110439
17. Rangatchew F., Schoelzer L., Drzewiecki K.T., Holmgaard R. EMLA cream in burns: a systematic review of safety, analgesic efficacy, and effects on burn pathophysiology. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2024;95:386–401. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.04.001

Поступила / Received: 13.04.2025

Принята к публикации / Accepted: 13.05.2025

Гиперандрогенизм в постменопаузе: этиология, диагностика и выбор менопаузальной гормональной терапии

Д.И. Бурчаков ✉

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать данные, имеющиеся в литературе, об этиологии, диагностике и лечении синдрома гиперандрогении у женщин в постменопаузе.

Основные положения. Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой клиническую проблему, которую часто игнорируют из-за ошибочного представления о том, что после менопаузы гиперандрогенные состояния встречаются редко. В настоящем обзоре рассматриваются этиология, диагностика и лечение избытка андрогенов у женщин в постменопаузе, диагностические и лечебные подходы.

Заключение. Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой сложную клиническую проблему, при которой требуются тщательная дифференциальная диагностика и индивидуальный подход к лечению для обеспечения оптимального ведения пациенток и повышения качества их жизни.

Ключевые слова: гиперандрогенизм, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Бурчаков Д.И. Гиперандрогенизм в постменопаузе: этиология, диагностика и выбор менопаузальной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2025;24(5):79–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-79-85

Postmenopausal Hyperandrogenism: A Review of Etiology, Diagnosis, and Approaches to Menopausal Hormone Therapy

D.I. Burchakov ✉

Privolzhsky Research Medical University; Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize the data available in the literature on the etiology, diagnosis, and treatment of hyperandrogenism syndrome in postmenopausal women.

Key points. Hyperandrogenism in postmenopause represents a clinical problem that is often overlooked due to the misconception that hyperandrogenic conditions are rare after menopause. This review examines the etiology, diagnosis, and treatment of androgen excess in postmenopausal women, as well as diagnostic and therapeutic approaches.

Conclusion. Hyperandrogenism in postmenopause represents a complex clinical problem that requires careful differential diagnosis and an individualized approach to treatment to ensure optimal patient management and improve quality of their life.

Keywords: hyperandrogenism, postmenopause, menopausal hormone therapy.

For citation: Burchakov D.I. Postmenopausal hyperandrogenism: a review of etiology, diagnosis, and approaches to menopausal hormone therapy. Doctor.Ru. 2025;24(5):79–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-79-85

В период менопаузального перехода и постменопаузы по мере перестройки эндокринной системы у женщины наблюдается снижение активности половых гормонов. Согласно классификации STRAW+10, менопауза — это последняя менструация. Она знаменует окончание периода менопаузального перехода и начало постменопаузы [1].

Дефицит эстрогенов вызывает патологические симптомы, связанные с менопаузой, в частности приливы жара. По данным исследования Women's Health Initiative, в котором приняли участие 60 027 женщин, приливы жара встречаются у 75% пациенток в период менопаузального перехода и у 60% в постменопаузе [2]. Частичная компенсация системного дефицита эстрогенов под прикрытием гестагенов лежит в основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

На фоне дефицита эстрогенов происходит постепенное снижение уровней андрогенов, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Частичное высвобождение андрогенов может приводить к появлению клинической картины ги-

перандрогенизма в постменопаузе [3, 4]. Распространенность гиперандрогенных состояний в этом возрасте составляет около 7–10%, однако они требуют от врача умения и готовности их дифференцировать.

Гиперандрогенизм — клиническое состояние, для которого характерны гирсутизм и другие симптомы. В постменопаузе он может возникать на фоне сохраняющейся активности лютеинизирующего гормона, стимулирующего выработку андрогенов. В то же время на фоне снижения секреции ГСПГ и резкого уменьшения выработки эстрогенов повышается доля свободных андрогенов в крови. Это и порождает соответствующую клиническую картину [5]. Ее можно рассматривать как функциональную гиперандрогению, но в значительном количестве случаев состояние женщин улучшается при применении МГТ за счет коррекции выраженного эстрогенодефицита и повышения уровня ГСПГ.

В ряде случаев гиперандрогенизм в постменопаузе говорит о дебюте более серьезного заболевания, например андро-

✉ Бурчаков Денис Игоревич / Burchakov D.I. — E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

ген-продуцирующей опухоли надпочечников. Такие опухоли обычно имеют злокачественную природу и требуют хирургического лечения для спасения жизни пациента [3].

В настоящем обзоре мы опишем принципы клинической и лабораторной диагностики, которые позволяют различать причины избытка андрогенов, подробнее остановимся на различных гиперандрогенных заболеваниях и рассмотрим логику выбора МГТ при данной патологии.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Диагностика гиперандрогенизма в постменопаузе основана на данных анамнеза и клинической картине, а также на результатах лабораторных исследований и визуализации [6]. Как и в целом в гинекологической эндокринологии, определение уровней тех или иных гормонов следует проводить, только построив гипотезу. В соответствии с результатами анализов эту гипотезу следует либо отвергнуть, либо подтвердить.

Клинико-анамнестический этап

При осмотре и опросе женщины целесообразно задать четыре вопроса.

1. Когда произошел дебют гиперандрогенизма: в пременопаузе (репродуктивном возрасте), перименопаузе или постменопаузе?

2. Насколько быстро развивались симптомы гиперандрогенизма?

3. Насколько выражены эти симптомы и есть ли у женщины признаки вирилизации?

4. Есть ли у женщины признаки избыточной секреции других гормонов: стигмы гиперкортицизма, симптомы избытка соматотропного гормона?

Позднее начало и быстрое развитие симптомов вирилизации с высокой вероятностью указывают на андроген-секретирующую опухоль. Медленное развитие вирилизации в перименопаузе и постменопаузе характерно для гипертекоза яичников, а более раннее начало и медленное прогрессирование гиперандрогенизма без вирилизации — для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) и гиперандрогенизма на фоне ожирения.

Классические симптомы избытка андрогенов: гирсутизм, акне и алопеция. Гирсутизм — достаточно надежный признак для клинической оценки выраженности гиперандрогенизма. Необходимо отличать гирсутизм, то есть рост волос в андроген-зависимых зонах, от гипертрихоза.

Оценку гирсутизма можно проводить по модифицированной шкале Ферримана — Галвея. Следует при этом учитывать этнические особенности женщины, а также то, что шкала Ферримана — Галвея не валидирована для пациенток в постменопаузе.

Гирсутизм — независимый признак гиперандрогенизма, поскольку локализация роста волос прямо указывает на их стимул. Акне — еще один характерный симптом избытка андрогенов, но в силу отсутствия общепринятых и значительных индивидуальных различий их следует рассматривать как дополнительный симптом. Для избытка андрогенов, особенно выраженного, характерна алопеция. Потерю волос можно оценивать по шкале Людвига [7].

К симптомам вирилизации относят выраженный гирсутизм и алопецию, акне, изменение тембра голоса, атрофию молочных желез, повышение мышечной массы и увеличение клитора. Подчеркнем, что значение имеют и выраженность вирилизации, и скорость ее развития. В целом, чем быстрее и чем грубее

изменения, тем больше вероятность наличия андроген-секретирующей опухоли.

Лабораторные методы

В этом разделе дана краткая характеристика роли различных гормонов в диагностике гиперандрогенизма без оценки уровней пролактина, соматотропного гормона, гормонов щитовидной железы и гипофиза. Их содержание можно определять при дифференциальной диагностике гиперандрогенизма, но только при наличии оснований. Например, оценка уровня гонадотропных гормонов гипофиза целесообразна при диагностике СПКЯ в пременопаузе, но в постменопаузе, когда уровень фолликулостимулирующего гормона значительно повышен, проведение этих анализов имеет другое значение.

Исследование уровня общего тестостерона — это метод первой линии для оценки избытка андрогенов у женщин. Следует учитывать, что современные автоматизированные методы измерения уровня общего тестостерона дают высокий разброс референсных значений. Проблемы измерения связаны с его низкой концентрацией у женщин и структурным сходством с другими циркулирующими андрогенами. Оптимальную точность обеспечивают методы иммунологического анализа с использованием специфических моноклональных антител против тестостерона и жидкостная хроматография в сочетании с tandemной масс-спектрометрией. К сожалению, они не стандартизированы и тоже имеют ряд недостатков [8].

Исследование содержания свободного тестостерона предпочтительно для оценки недостатка андрогенов у мужчин и, вероятно, у женщин. У пациенток с СПКЯ без клинических признаков избытка андрогенов определение уровня свободного тестостерона является методом второй линии подтверждения гиперандрогенизма.

ГСПГ — это белок, синтезируемый в печени. Он поддерживает циркулирующий уровень тестостерона, защищая его от метаболической инактивации. Не исключено, но пока достоверно не известно, что ГСПГ может выступать в качестве транспортера тестостерона до ядерных рецепторов. Низкие уровни ГСПГ (< 26 нмоль/л) при нормально-высоком содержании тестостерона (в верхней половине референсного интервала) подтверждают гиперандрогенизм. На основании уровней ГСПГ и общего тестостерона рассчитывается индекс свободных андрогенов (ИСА). Его диагностическая ценность ограничена, поскольку пока модель связи тестостерона с ГСПГ разработана недостаточно. Чем ниже уровень ГСПГ, тем менее точно ИСА коррелирует со свободным тестостероном [9].

Андростендион (А4) — предшественник тестостерона и эстрогена. Его роль в диагностике гиперандрогенизма неоднозначна. Например, у пациенток с СПКЯ повышение концентраций тестостерона и А4 служит предиктором резистентности к инсулину. В постменопаузе анализ на А4, как и на все другие доступные андрогены и метаболиты андрогенов, является обязательным только при диагностическом поиске опухоли.

Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) — метаболит дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Оба эти андрогена активно синтезируются в надпочечниках. ДГЭАС — более стабильный показатель, поскольку его период полураспада достигает 10 часов (против 15–30 минут у ДГЭА). Поэтому определение уровня ДГЭАС обязательно для оценки вклада надпочечников в избыток андрогенов.

17-гидроксипрогестерон (17-ОНР, гидроксипрогестерон) — второстепенный стероидный гормон, слабый агонист рецепторов прогестерона. Он синтезируется в надпочечниках и гонадах и служит одним из звеньев стероидного биосинтеза. В диагно-

стике гиперандрогенизма 17-ОНР в первую очередь нужен для поиска нВДКН. Его уровень также может быть повышен при андроген-секретирующей опухоли яичника совместно с содержанием А4¹.

Дигидротестостерон (ДНТ) – активная форма тестостерона. Его концентрация в крови низкая, поскольку конверсия происходит в тканях-мишенях тестостерона. ДНТ используется в диагностике идиопатического гирсутизма. Некоторые авторы полагают, что термин «идиопатический» не вполне верен и что корректнее обозначать его как нормоандрогенный гирсутизм [10].

Визуализация

Ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников может быть целесообразно для диагностики причин яичникового гиперандрогенизма. Поскольку опухоли яичников бывают небольшими, на них могут указать асимметрия яичников или признаки гиперваскуляризации при доплеровском цветовом картировании. Отсутствие опухоли, по данным УЗИ, не исключает ее наличие полностью, поэтому при возможности следует использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) как более информативный метод.

В отличие от опухоли гипертекоз яичников обычно проявляется как диффузное двустороннее увеличение стромы яичников без гиперваскуляризации. Средний объем яичника при гипертекозе достигает 10 см³. При СПКЯ в постменопаузе яичники часто увеличены, но не до таких размеров [11–13].

Для диагностики опухолей надпочечников предпочтителен метод компьютерной томографии. В случае если одновременно необходимо исключить эндогенный гиперкортицизм, проводится МРТ гипофиза или применяются различные методы поиска эктопической секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) [14].

ОПУХОЛЕВЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА

Андроген-секретирующие опухоли надпочечников

Доброкачественные аденомы надпочечников разделяют на несекретирующие (инциденталомы) и секретирующие, которые могут вызвать клиническую картину избытка андрогенов. Карциномы надпочечников — злокачественные опухоли, примерно в 25% случаев приводящие к выраженному гиперандрогенизму и вирилизации [15]. Заболеваемость составляет 1–2 случая на миллион населения в год. Для карциномы надпочечников характерно бимодальное распределение по возрасту: первый пик приходится на 5 лет, второй — на четвертое и пятое десятилетие жизни [16].

Аденомы надпочечников обычно продуцируют значительное количество андрогенных прогормонов (ДГЭА и ДГЭАС), часто секретируют глюкокортикоиды, реже — тестостерон. В одном исследовании по андроген-секретирующим аденомам надпочечников показано, что только в 21 из 801 случая новообразования секретируют исключительно андрогены [17].

Карциномы надпочечников лабораторно также проявляются повышением содержания ДГЭА и ДГЭАС. Концентрация последнего может вдвое превышать верхнюю границу референсного диапазона. Уровни тестостерона и А4 у женщин могут быть повышены до мужских значений. В ряде случаев отмечается ко-секреция кортизола, который создает клиническую картину синдрома Кушинга в дополнение к гиперандрогенизму [8].

При подозрении на андроген-секретирующую опухоль необходимо визуализировать надпочечники. С помощью компьютерной томографии обычно удается обнаружить одностороннее образование. Аденомы достигают в размерах 2,5 см, тогда как аденокарциномы обычно крупнее, от 4 до 21 см. Размер сам по себе не является достаточным для диагностики, потому что 8–13,5% аденокарцином имеют размер менее 5 см [18, 19]. Для более глубокой дифференциальной диагностики существуют специальные методы и молекулярные маркеры [20].

Вирилизующие опухоли яичников

Опухоли яичников, которые продуцируют андрогены, включают андробластомы, текомы и опухоли из клеток гранулезы [21]. Около 25% этих опухолей встречаются после менопаузы, и в совокупности их доля, по разным оценкам, составляет от 5 до 8% всех опухолей яичников [22, 23]. В редких случаях избыточная секреция андрогенов связана с метастазами нейроэндокринных опухолей.

Клиническая картина вирилизующих опухолей зависит от вовлеченных в процесс клеток и секретируемых ими гормонов. Андробластомы секретируют преимущественно андрогены и в 50% случаев проявляются выраженным гиперандрогенизмом с дефеминизацией и затем маскулинизацией. Встречаются такие яркие симптомы, как клиторомегалия, гипоплазия молочных желез. В постменопаузе наблюдаются алопеция, изменение голоса [23, 24].

Для андробластом характерны повышение уровня тестостерона до мужских референсных значений, сопутствующее увеличение содержания А4 и 17-ОНР при нормальных уровнях гормонов надпочечников (кортизола и ДГЭАС).

Текомы и опухоли из клеток гранулезы преимущественно секретируют эстрогены, что может привести к кровотечениям в постменопаузе, гиперплазии или раку эндометрия. Отмечается ко-секреция антимюллерова гормона, ингибина В [25–27].

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА

Синдром поликистозных яичников

Распространенность СПКЯ у женщин репродуктивного возраста составляет от 8 до 13% в зависимости от применяемых критериев [28, 29]. Подробное обсуждение критериев диагностики СПКЯ выходит за рамки нашего обзора. Достаточно будет сказать, что специфических критериев диагностики СПКЯ в постменопаузе не существует, в связи с чем рекомендуется учитывать нарушения ритма менструаций и гиперандрогенизм в анамнезе [30]. Показано, что женщины с гиперандрогенизмом на момент постановки диагноза СПКЯ имеют более стойкие симптомы избытка андрогенов [31].

У женщин с СПКЯ менопауза наступает в среднем на два года позже. По мере снижения уровней андрогенов в постменопаузе клиническая картина СПКЯ может сглаживаться. При этом распространенность гирсутизма у женщин с СПКЯ в постменопаузе остается высокой (33 против 4%) [32].

СПКЯ рассматривают как относительно мягкую форму избытка андрогенов, поскольку уровень тестостерона в крови обычно находится у верхней границы референсного диапазона. В то же время у этих женщин снижен уровень ГСПГ и, как следствие, повышено содержание свободного тестостерона. В постменопаузе концентрация тестостерона редко превышает 2 нмоль/л [33, 34].

В пременопаузе СПКЯ вносит значительный вклад в нарушение фертильности. В постменопаузе СПКЯ — это в первую оче-

¹ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2024. 35 с.

редь метаболическое заболевание, прогрессия которого значительно усиливается при ожирении [8, 35]. Абдоминальное ожирение вызывает резистентность к инсулину и вторичную гиперинсулинемию. Избыток инсулина стимулирует выработку андрогенов яичниками синергично с лютеинизирующим гормоном [36] и ингибирует выработку ГСПГ, тем самым повышая активность андрогенов [37]. В свою очередь, тестостерон усиливает липолиз в висцеральной жировой ткани и снижает плотность капилляров в мышцах [35], тем самым увеличивая резистентность к инсулину.

Сочетание СПКЯ и абдоминального ожирения дает яркий клинический фенотип, который может сохраняться, несмотря на снижение уровней андрогенов в постменопаузе.

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

ВДКН — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. ВДКН возникает из-за дефицита ферментов синтеза андрогенов в надпочечниках (описаны 7 форм). В 90% случаев ВДКН обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы из-за мутации кодирующего его гена (*CYP21A1*). ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на классические (вирильная и сольтерная) и неклассическую формы. Вирильную и сольтерную ВДКН обычно диагностируют в младенчестве или раннем возрасте из-за выраженной вирилизации или угрожающих жизни последствий дефицита калия и натрия [38, 39].

нВДКН обычно диагностируют у женщин в более старшем возрасте, когда у них возникают мягкие симптомы избытка андрогенов, в том числе гирсутизм, нарушения менструального цикла и фертильности. Симптомы нВДКН очень похожи на симптомы СПКЯ. Для этих заболеваний вирилизация нехарактерна. В постменопаузе течение нВДКН может усугубиться, поэтому при гиперандрогенизме в постменопаузе эту форму следует исключать. По существующим оценкам, нВДКН может быть причиной от 1 до 10% случаев гиперандрогенизма у женщин [40].

Диагностика нВДКН заключается в определении уровня 17-ОНР. Забор крови проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7-го дня), при аменорее — в любой день. Нормальными считаются показатели менее 6 нмоль/л, или менее 2 нг/мл, но референсные значения могут варьировать в разных лабораториях.

Если базальный уровень 17-ОНР превышает 30 нмоль/л, или 10 нг/мл, диагноз считается подтвержденным. Если его уровень находится в «серой» зоне (6–30 нмоль/л, или 2–10 нг/мл), то следует рассмотреть проведение пробы с аналогами АКТГ [8, 41]. Окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы.

Перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование точечных мутаций, специфичных для неклассической формы. Для подтверждения диагноза необходимо, чтобы были выявлены одновременно две мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо две разные мутации в гетерозиготном положении)².

Гипертекоз яичников (синдром Френкеля)

Гипертекоз яичников — неопухолевое заболевание, для которого характерны двусторонняя пролиферация и лютеинизация стромы яичников. Гипертекоз рассматривают как тяжелую форму СПКЯ. Точная этиология неизвестна, но, судя по

доступным данным, связана с повышенными уровнями гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона. Гипертекоз приводит к активной выработке тестостерона стромальными клетками и выраженному гиперандрогенизму [42]. Из-за повышенной секреции эстрогенов такие женщины оказываются в группе риска развития гиперплазии эндометрия [11].

Распространенность гипертекоза — 9,3% среди женщин с гиперандрогенизмом в постменопаузе [43].

Клинически гипертекоз проявляется как постепенно нарастающая вирилизация с признаками инсулинорезистентности, в частности с негроидным акантозом. Наблюдаются значительное увеличение концентраций тестостерона и эстрадиола при относительно нормальных уровнях андрогенов надпочечников, нормальное или сниженное отношение содержания лютеинизирующего гормона к уровню фолликулостимулирующего, отрицательная проба с кломифеном [44].

Значительно повышение концентрации тестостерона вынуждает проводить дифференциальную диагностику с вирилизующими опухолями яичников. Предложен порог отсечки 10 нмоль/л [13], поскольку при его превышении с большей вероятностью диагностируется андробластома.

Объем яичников обычно превышает 10 см³, что не является нормой для постменопаузы, поэтому при интерпретации результатов УЗИ следует учитывать стадию старения репродуктивной системы женщины.

Эндогенный гиперкортицизм

Эндогенный гиперкортицизм обусловлен избыточной выработкой глюкокортикоидов. Этиологически она может быть вызвана одной из трех причин. У 80–85% пациентов развивается опухоль гипофиза, продуцирующая АКТГ (болезнь Иценко — Кушинга). Избыток АКТГ приводит к гиперплазии надпочечников и стойкому повышению содержания кортизола в крови и других жидкостях.

В 10–20% случаев эндогенный гиперкортицизм связан с первичной патологией надпочечников. В 5–10% случаев причиной становится выработка АКТГ карциноидной опухолью внегипофизарной локализации. Это может быть медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромоффинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т. д.) [45, 46]. Распространенность болезни Иценко — Кушинга составляет 39,1 случая на 1 млн в год. В редких случаях гиперкортицизм может быть экзогенным, например при избыточном употреблении лекарственных глюкокортикоидов.

Клинически эндогенный гиперкортицизм проявляется классическим комплексом симптомов — лунообразное лицо, абдоминальное ожирение, стрии, слабость проксимальных мышц, гипертензия, нарушения углеводного обмена, нарушения цикла в пременопаузе и различные нейropsychологические симптомы. Около 50% женщин с эндогенным гиперкортицизмом также имеют признаки гиперандрогенизма вследствие избыточной секреции андрогенов надпочечников (А4, ДГЭА, ДГЭАС). Из-за снижения активности ГСПГ может отмечаться повышение ИСА. Симптомы гиперандрогенизма при эндогенном гиперкортицизме обычно мягкие или умеренные и не ведут к вирилизации.

Диагностика эндогенного гиперкортицизма заключается в определении повышенной активности кортизола и уточнении сохранности обратной связи в гипоталамо-гипофизарной оси. Уровень кортизола следует определять только в моче или

² Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). Клинические рекомендации...

случае, поскольку его уровень в крови лабилен и неинформативен. Может быть также целесообразно проведение малой пробы с дексаметазоном. При подозрении на эндогенный гиперкортицизм требуется тщательное обследование профильным специалистом ввиду опасности заболевания для жизни пациентки [14, 45].

Лекарственный гиперандрогенизм

Ятрогенный гиперандрогенизм связан с избыточным применением или злоупотреблением андрогенными препаратами. В практике встречаются случаи гиперандрогенизма вплоть до вирилизации, связанные с применением тестостерона и ДГЭА по поводу сниженного полового влечения или по другим показаниям. Иногда женщины используют препараты тестостерона для борьбы с менопаузальными симптомами, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний [47].

Другой пример — лечение препаратами вальпроевой кислоты, которая применяется при эпилепсии. Вальпроевая кислота повышает риск формирования фенотипа, похожего на СПКЯ. Механизм этого действия связывают с прямой стимуляцией выработки андрогенов в яичниках. Анаболический стероид даназол может индуцировать гирсутизм [48]. При злоупотреблении анаболиками у женщины может развиться вирилизация [49].

Потеря волос на фоне приема лекарственных средств иногда происходит и без андрогенного действия. Как побочный эффект потеря волос описана у препаратов, влияющих на щитовидную железу (пропилтиоурацила, амиодарона). Телогеновую алопецию могут вызывать амфетамины, бромкриптин, глибенкламид, гепарин, леводопа, метопролол, пропранолол, эналаприл. К анагеновой алопеции способно привести токсическое воздействие радиации, таллия, ртути, метотрексата, циклофосфамида [50].

Гипертрихоз может возникать и как таковой, и его следует дифференцировать с гирсутизмом, то есть андроген-зависимым ростом волос. К лекарственным средствам, вызывающим в некоторых случаях гипертрихоз, относят ацетазоламид, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин, эритропоэтин, миноксидил, пеницилламин, ретиноевую кислоту, стрептомицин и глюкокортикоиды [50].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМЕ

Наличие любого заболевания в постменопаузе вызывает ряд вопросов о возможности использования МГТ. Допустимо ли ее применять при данном заболевании? Какие действующие вещества следует предпочесть? Есть ли у них обоснованные преимущества? В этом разделе мы ответим на эти вопросы в контексте гиперандрогенизма в постменопаузе.

Гиперандрогенизм в большинстве случаев не ограничивает начало и длительность МГТ. Женщины с нВДКН, СПКЯ, гиперандрогенизмом на фоне ожирения и с функциональным гиперандрогенизмом в постменопаузе могут применять МГТ на общих основаниях. Исключение составляют пациентки с опухолями из клеток полового тяжа, при которых МГТ использовать нельзя. Эта позиция отражена в российских критериях приемлемости назначения МГТ [51].

Выбор гестагена в составе менопаузальной гормональной терапии при гиперандрогенизме

Препараты для МГТ и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) часто включают одинаковые или похожие молекулы, что создает путаницу, в результате которой в кли-

нической практике встречаются неверные назначения. Иногда препараты МГТ ошибочно рекомендуют еще в пременопаузе, когда для их приема нет показаний. С другой стороны, иногда КОК с эстрадиолом назначают вплоть до нескольких лет после менопаузы.

Следует помнить, что КОК и МГТ — принципиально разные виды лекарственной терапии. КОК — это препараты, в которых главную роль играет прогестин, синтетический гестаген, аналог прогестерона. Его применяют в дозе, способной подавить овуляцию. Эстрогенный компонент в составе КОК нужен для контроля цикла. Некоторые компоненты, например этинилэстрадиол, могут усиливать эффект прогестина, увеличивая экспрессию рецепторов к нему.

В составе МГТ ведущую роль играет эстрогенный компонент. Согласно клиническим рекомендациям, следует использовать его минимально эффективную дозу. Гестаген в составе МГТ нужен для безопасности и контроля эндометрия [52]. Поэтому при отсутствии матки международные и национальные клинические рекомендации предписывают назначать «чистые» эстрогены (только эстрогены), за исключением случаев наличия в анамнезе эндометриоза.

Основные гестагены в составе менопаузальной гормональной терапии

В клинической практике в Российской Федерации чаще всего применяют МГТ с одной из трех молекул гестагена: дидрогестероном, прогестероном и дроспиреноном.

Напомним, что все гестагены обладают способностью связываться с несколькими группами рецепторов и оказывать ряд эффектов. Среди них андрогенный или антиандрогенный, глюкокортикоидный, антиминералокортикоидный. Эффекты отличаются по силе и могут быть клинически значимыми или не имеющими значения. При гиперандрогенизме применение гестагенов с андрогенной активностью, к примеру левоноргестрела, может требовать дополнительного обоснования.

Дидрогестерон — это биоидентичный стереоизомер прогестерона. За счет своей структуры он уверенно связывается с рецепторами прогестерона и оказывает выраженный гестагенный эффект. При этом другие системы он практически не затрагивает, поскольку не активирует их рецепторы и не вызывает соответствующие эффекты. Дидрогестерон — наиболее селективный гестаген из доступных в составе МГТ. Отмечены метаболические преимущества дидрогестерона благодаря его высокой селективности и биоидентичности.

Прогестерон, в свою очередь, воздействует практически на все системы, как сам, так и через свои метаболиты. Некоторые из них, в том числе аллопрегнанолаон, влияют на рецепторы нейромедиаторов, в частности γ -аминомасляной кислоты. Широкий спектр эффектов прогестерона при МГТ можно охарактеризовать двояко. С одной стороны, они дополняют системные эффекты эстрадиола и способны оказывать положительное действие, особенно на нервную систему. С другой стороны, метаболизм прогестерона индивидуален и зависит от генетических и других факторов (например, от состояния микробиоты), поэтому эффекты прогестерона в составе МГТ не всегда предсказуемы. Избыточная активность прогестерона в отношении рецепторов глюкокортикоидов может негативно влиять на углеводный и жировой обмен. Требуется обоснование назначения и применения прогестерона в составе МГТ и более внимательное наблюдение за пациентками.

Дроспиренон — это аналог спиронолактона, обладающий гестагенной активностью. Для дроспиренона характерны антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты.

В составе КОК дроспиренон деятельно активен в отношении акне и симптомов предменструального синдрома. В составе МГТ используется меньшая доза дроспиренона, что снижает его собственную эффективность. Антиандрогенный эффект дроспиренона в составе МГТ номинально интересен, но на практике может привести к избыточному снижению активности андрогенов. Дело в том, что уровни андрогенов в постменопаузе снижаются медленно, значительно медленнее, чем концентрации эстрогенов. Поэтому, за исключением описанных выше синдромальных форм, гиперандрогенизм в постменопаузе обычно связан с изменением соотношения эстрогенов и андрогенов. Следовательно, ведущую роль в восстановлении этого баланса будет играть именно эстрогенный компонент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой сложную клиническую проблему, при нем необходимы тщательная дифференциальная диагностика и индивидуальный подход к лечению.

Несмотря на общее снижение уровней андрогенов после менопаузы, у некоторых женщин может развиваться относительный или абсолютный гиперандрогенизм, что требует внимания клиницистов. Причины гиперандрогенизма в постменопаузе разнообразны и включают как опухолевые (андроген-секретирующие опухоли надпочечников и яичников), так и неопухолевые (СПКЯ, НВДКН, гипертекоз яичников) состояния.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Бурчаков Денис Игоревич / Burchakov D.I. — врач-эндокринолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9083-9434. <https://doi.org/0000-0001-9081-9041>. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4(4):267–72.
2. Szmulowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E., Howard B.V. et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(6):603–10. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182014849
3. Zaman A., Rothman M.S. Postmenopausal hyperandrogenism: evaluation and treatment strategies. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021;50(1):97–111. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.12.002
4. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022;25(2):109–17. DOI: 10.1080/13697137.2021.1915273
5. Tutzer M., Winnykamien I., Davila Guardia J., Castelo-Branco C. Hyperandrogenism in post-menopausal women: a diagnosis challenge. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(1):23–5. DOI: 10.3109/09513590.2013.850661
6. Rothman M.S., Wierman M.E. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011;75(2):160–4. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x
7. Fabbrocini G., Cantelli M., Masarà A., Annunziata M.C. et al. Female pattern hair loss: a clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int. J. Womens Dermatol.* 2018;4(4):203–11. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001
8. Hirschberg A.L. Approach to investigation of hyperandrogenism in a postmenopausal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(5):1243–53. DOI: 10.1210/clinem/dgac673
9. Keevil B.G., Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019;190:207–11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.008
10. Unluhizarci K., Hacioglu A., Taheri S., Karaca Z. et al. Idiopathic hirsutism: is it really idiopathic or is it misnomer? *World J. Clin. Cases*. 2023;11(2):292–8. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i2.292
11. Krug E., Berga S.L. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet. Gynecol.* 2002;99(5 pt2):893–7. DOI: 10.1016/S0029-7844(01)01588-5
12. Alsamarai S., Adams J.M., Murphy M.K., Post M.D. et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(12):4961–70. DOI: 10.1210/jc.2009-0839
13. Yance V.R.V., Marcondes J.A.M., Rocha M.P., Barcellos C.R.G. et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;177(1):93–102. DOI: 10.1530/EJE-17-0111
14. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Болезнь Иценко — Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55–77. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55–77. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201561255-77
15. Cordera F., Grant C., van Heerden J., Thompson G. et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*. 2003;134(6):874–80; discussion 880. DOI: 10.1016/S0039-6060(03)00410-0
16. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J. Urol.* 2003;169(1):5–11. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64023-2
17. Moreno S., Montoya G., Armstrong J., Leteurtre E. et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery*. 2004;136(6):1192–8. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.046
18. Walz M.K., Metz K.A., Theurer S., Myland C. et al. Differentiating benign from malignant adrenocortical tumors by a single morphological parameter—a clinicopathological study on 837 adrenocortical

- neoplasias. *Indian J. Surg. Oncol.* 2020;11(4):705–10. DOI: 10.1007/s13193-020-01205-4
19. Stojadinovic A., Brennan M.F., Hoos A., Omeroglu A. et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod. Pathol.* 2003;16(8):742–51. DOI: 10.1097/01.MP.0000081730.72305.81
 20. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D. et al. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4):567–76. DOI: 10.1111/his.12283
 21. Fleckenstein G., Sattler B., Hinney B., Wuttke W. et al. Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie.* 2001;24(3):286–91. DOI: 10.1159/000055094
 22. Markopoulos M.C., Kassi E., Alexandraki K.I., Mastorakos G. et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(2):R79–91. DOI: 10.1530/EJE-14-0468
 23. Gui T., Cao D., Shen K., Yang J. et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli — Leydig cell tumors. *Gynecol. Oncol.* 2012;127(2):384–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.114
 24. Muscat C., Calleja-Aguis J. Review on Sertoli — Leydig cell tumours of the ovary. *Discov. Med.* 2024;36(181):234–47. DOI: 10.24976/Discov.Med.202436181.22
 25. Healy D.L., Burger H.G., Mampers P., Jobling T. et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(21):1539–42. DOI: 10.1056/NEJM199311183292104
 26. Rey R., Sabourin J.C., Venara M., Long W.Q. et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum. Pathol.* 2000;31(10):1202–8. DOI: 10.1053/hupa.2000.18498
 27. Sekkate S., Kairouani M., Serji B., Tazi A. et al. Ovarian granulosa cell tumors: a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2013;11:142. DOI: 10.1186/1477-7819-11-142
 28. Carmina E., Guastella E., Longo R.A. Advances in the diagnosis and treatment of PCOS. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(36):5508–14. DOI: 10.2174/1381612822666160719105808
 29. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):112–27. Adamyany L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R. et al. Clinical guidelines “Polycystic Ovary Syndrome”. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):112–27. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12874
 30. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(12):4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
 31. Cheng V., Doshi K.B., Falcone T., Faiman C. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr. Pract.* 2011;17(2):e21–5. DOI: 10.4158/EP10138.CR
 32. Forslund M., Schmidt J., Brännström M., Landin-Wilhelmsen K. et al. Reproductive hormones and anthropometry: a follow-up of PCOS and controls from perimenopause to older than 80 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(2):421–30. DOI: 10.1210/clinem/dgaa840
 33. Sharma A., Kapoor E., Singh R.J., Chang A.Y. et al. Diagnostic thresholds for androgen-producing tumors or pathologic hyperandrogenism in women by use of total testosterone concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2018;64(11):1636–45. DOI: 10.1373/clinchem.2018.290825
 34. Meun C., Franco O.H., Dhana K., Jaspers L. et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1622–30. DOI: 10.1210/jc.2017-02421
 35. Hirschberg A.L. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health. (Lond.).* 2009;5(5):529–40; quiz 541–2. DOI: 10.2217/whe.09.39
 36. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
 37. Xing C., Zhang J., Zhao H., He B. Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int. J. Womens Health.* 2022;14:91–105. DOI: 10.2147/IJWH.S344542
 38. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4043–88. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
 39. Ishii T., Kashimada K., Amano N., Takasawa K. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2022;31(3):116–43. DOI: 10.1297/cpe.2022-0009
 40. Carmina E., Dewailly D., Escobar-Morreale H.F., Kelestimur F. et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum. Reprod. Update.* 2017;23(5):580–99. DOI: 10.1093/humupd/dmx014
 41. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(2):453–62. DOI: 10.1210/jc.2003-031122
 42. Meczekalski B., Szeliga A., Maciejewska-Jeske M., Podfigurna A. et al. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(8):677–82. DOI: 10.1080/09513590.2021.1903419
 43. Elhassan Y.S., Idkowiak J., Smith K., Asia M. et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(3):1214–23. DOI: 10.1210/jc.2017-02426
 44. Cussen L., McDonnell T., Bennett G., Thompson C.J. et al. Approach to androgen excess in women: clinical and biochemical insights. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2022;97(2):174–86. DOI: 10.1111/cen.14710
 45. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
 46. Fleseriu M., Auchus R., Bancos I., Ben-Shlomo A. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
 47. Зайдиева Я.З. Гиперандрогения у женщин в постменопаузе: клинические формы и дифференциальная диагностика. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(4):89–94. Zaidieva Ya.Z. Hyperandrogenism in postmenopausal women: clinical forms and differential diagnosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(4):89–94. (in Russian)
 48. Zotter Z., Veszeli N., Csuka D., Varga L. et al. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014;9:205. DOI: 10.1186/s13023-014-0205-6
 49. Vorona E., Nieschlag E. Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(4):476–88. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02810-9
 50. Azziz R., ed. Androgen excess disorders in women. Humana Press; 2006. 488 p.
 51. Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дедов И.И. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ. Проблемы эндокринологии. 2023;69(5):115–36. Shlyakhto E.V., Sukhikh G.T., Serov V.N., Dedov I.I. et al. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):115–36. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13394
 52. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(suppl.1):3–63. DOI: 10.1080/13697130500148875

Поступила / Received: 14.04.2025

Принята к публикации / Accepted: 15.05.2025

«Болевые точки» цервикального скрининга: что может помочь?

А.И. Буйнякова^{1, 2} ✉

¹ АО «Интелмед»; Россия, г. Санкт-Петербург

² Центр клинических исследований X7 Clinical Research; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Показать преимущества инновационного оптико-электронного метода скрининга рака шейки матки.

Основные положения. Несмотря на все меры по ранней диагностике и профилактике рака шейки матки, показатели заболеваемости и смертности по-прежнему остаются высокими, имеется тенденция к росту заболеваемости данной грозной патологией с визуальным расположением опухоли. С 1980 года официально зарегистрирован оптико-электронный метод скрининга заболеваний шейки матки. С начала использования прибора в диагностических целях были проведены многочисленные международные исследования, в которых доказано, что чувствительность оптико-электронного скрининга рака шейки матки на аппарате TruScreen не уступает чувствительности жидкостной цитологии, а по специфичности в ряде случаев он даже превосходит рутинный скрининговый метод. По чувствительности TruScreen лишь незначительно уступает тестированию на вирус папилломы человека (ВПЧ), а по специфичности ВПЧ-тесты в связи с транзитным характером инфекции и, в ряде случаев, с самоизлечением пациенток показывают значительно более низкие результаты. TruScreen уменьшает количество ошибочных диагнозов cervical intraepithelial neoplasia (CIN) и эффективно предсказывает отсутствие CIN у женщин с зоной трансформации шейки матки II и III типов, тем самым снижая частоту эндоцервикального curettage.

Заключение. Оптико-электронная технология должна по праву занять свое место в диагностике предраковых и раковых заболеваний шейки матки. Быстрота ответа и безболезненность метода делают пациенток более приверженными к диспансеризации и профилактическим осмотрам. Оптико-электронная технология может быть незаменимой при отсутствии лабораторной инфраструктуры. Мобильность и простота использования позволяют привлечь средний медицинский персонал и врачей общей практики для максимального охвата женского населения диспансеризацией и профилактическими осмотрами.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, оптико-электронная технология.

Для цитирования: Буйнякова А.И. «Болевые точки» цервикального скрининга: что может помочь? Доктор.Ру. 2025; 24(5): 86–92. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-86-92

“Pain Points” of Cervical Screening: What Can Help?

A.I. Buiniakova^{1, 2}

¹ IMSystems; Saint Petersburg, Russian Federation

² Clinical Research Center X7 Clinical Research; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the advantages of an innovative optical-electron method of cervical cancer screening.

Key points. Despite all measures for early diagnosis and prevention of cervical cancer, the morbidity and mortality rates are still high, and there is a tendency to increase the incidence of this formidable pathology with visually located tumors. Since 1980 the optical-electronic method of cervical cancer screening has been officially registered. Since the beginning of the use of the device for diagnostic purposes, numerous international studies have been conducted, in which it has been proved that the sensitivity of the TruScreen optoelectronic cervical cancer screening is not inferior to that of liquid cytology, and in terms of specificity in some cases it even surpasses the routine screening method. TruScreen is only slightly inferior to human papillomavirus (HPV) testing in terms of sensitivity, while HPV tests show significantly lower results in terms of specificity due to the transient nature of the infection and, in some cases, self-cure. TruScreen reduces misdiagnoses of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and effectively predicts the absence of CIN in women with cervical transformation zone types II and III, thereby reducing the incidence of endocervical curettage.

Conclusion. Optical-electronic technology should rightfully take its place in the diagnosis of precancerous and cancerous diseases of the cervix. The rapidity of response and painlessness of the method will make patients more committed to medical check-ups and preventive examinations. Optoelectronic technology can be indispensable in the absence of laboratory infrastructure. The mobility and ease of use will attract nurses and general practitioners to maximize the coverage of the female population with dispensary and preventive examinations.

Keywords: cervical cancer, screening, optical-electronic technology.

For citation: Buiniakova A.I. “Pain points” of cervical screening: what can help? Doctor.Ru. 2025;24(5):86–92. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-86-92

Скрининг (от англ. screening — просеивание) — обследование условно здоровых людей, направленное на выявление возможных заболеваний. Скрининг должен быть доступным, простым в исполнении, недорогим, безопасным, и его результаты должны быть воспроизводимыми. При таких условиях специфичность используемых методов значимо уступает чувствительности. Это значит, что в группу людей с результатами, выходящими за пределы нормы, будут включены пациенты с различными другими патологиями (низкая специфичность), а также небольшое коли-

чество здоровых людей (высокая чувствительность) в силу индивидуальных особенностей организма.

Скрининг рака шейки матки (РШМ) в большинстве стран мира существует с 1950-х годов. В России скрининг активно применяется с начала создания централизованных цитологических лабораторий, согласно Приказу Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976 года «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований» [1].

Задачами скрининга РШМ являются снижение заболеваемости и смертности от данной патологии [2]. Однако диагно-

✉ Буйнякова Анна Игоревна / Buiniakova, A.I. — E-mail: a.buiniakova@intelmed.ru

стическая ценность цитологического метода скрининга РШМ сильно варьирует — по данным различных авторов, от 26 до 98% [3–5].

Согласно Приказу Минздрава РФ № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», удовлетворительным считается скрининг при охвате 80% и более здоровых женщин профилактическими осмотрами и диспансеризацией. В 2024 году диспансеризацию и профилактические осмотры прошли почти 75% взрослого населения страны, то есть целевые цифры были практически достигнуты¹. Однако даже в странах с развитыми скрининговыми программами как минимум 30% женщин не проходят регулярный скрининг по разным причинам [6].

По экспертным прогнозам проекта GLOBOCAN, к 2050 году ожидается рост заболеваемости РШМ на 50%, что свидетельствует о необходимости коррекции стратегии активного его выявления и лечения на ранних стадиях². Но при условии соблюдения настоящей программы скрининга предполагаемое количество новых случаев РШМ в России с 2020 по 2045 год в возрастной группе у женщин до 85 лет, по предварительным расчетам, должно уменьшиться с 18,4 до 11,6 тысяч.

Прогноз, на первый взгляд, хороший, если не учитывать тот факт, что в среднем с впервые выявленным РШМ не проживут и 1 года после постановки диагноза около 13% пациенток

(каждая восьмая) вне зависимости от стадии заболевания. При этом много лет РШМ стабильно занимает первое место среди причин смерти пациенток самого активного молодого возраста (до 39 лет) (рис. 1).

В России в 2023 году в ходе активного скрининга выявлены лишь 36,9% случаев РШМ, то есть около 60% случаев диагностированы при самостоятельном обращении женщины к специалисту, и в 40% случаев пациентки уже имели распространенное заболевание III и IV стадии³. В связи с этим рекомендуется незамедлительное внедрение оптимизированных алгоритмов активного скрининга, профилактики и своевременного лечения патологии шейки матки.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА С ШЕЙКИ МАТКИ

Неадекватное взятие материала с шейки матки для цитологического исследования является причиной 2/3 ложно негативных результатов (аномальный эпителий не попадает в препарат). Неправильно произведенный забор материала для онкоцитологического исследования значительно снижает чувствительность метода. В 1/3 случаев при недостаточной квалификации цитолога может быть выставлен неправильный диагноз [7].

Развитие автоматизированной технологии жидкостной цитологии началось с 1996 года (ThinPrep 2000), в результате чувствительность метода по сравнению с таковой традиционной цитологии повысилась с 62,5 до 72,9% при жидкостной цитологии [8, 9].

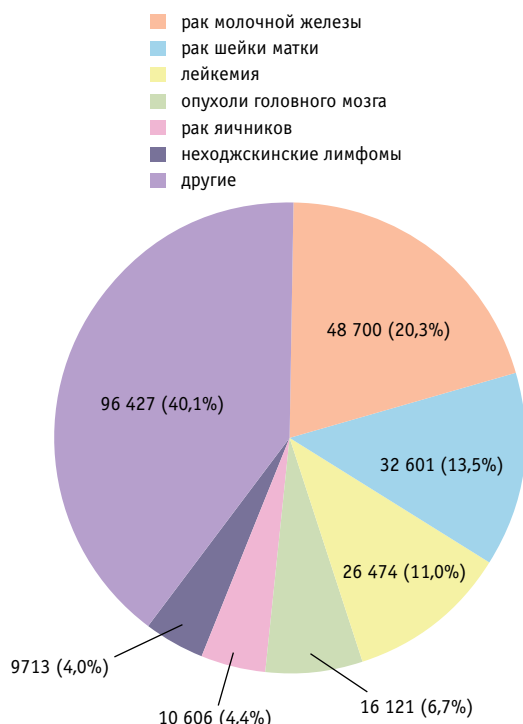
С введением искусственного интеллекта (ИИ) чувствительность метода значительно возросла. При использовании ИИ патология выявляется в 3–8 раз чаще, чем в ходе исследований без применения ИИ [10]. Однако в связи с высокой стоимостью таких технологий применение их в большинстве клиник недоступно, и цитологическое исследование проводится в нашей стране в 95% лабораторий вручную на всех этапах цитологической диагностики [11]. ИИ подсказывает врачу-цитологу варианты патологии и предупреждает о возможности пропустить ее на данном образце, но не является основой для постановки диагноза, и за каждым заключением стоят компетенция и опыт врача.

Поскольку вопрос о квалификации цитологов на сегодняшний день стоит очень остро, в 2023 году Минтруд разработал профстандарт для клинического цитолога. Принятие профстандарта «Врач-клинический цитолог» призвано повысить качество профессиональной подготовки специалистов, выполняющих цитологическую диагностику заболеваний. Но данный процесс займет еще очень много времени.

С 1980 года официально зарегистрирован оптико-электронный метод скрининга заболеваний шейки матки [12]. Первым о пользе и возможностях оптико-электронного прибора сообщил М. Coppers в 1994 году [13, 14]. С начала использования прибора в диагностических целях были проведены многочисленные международные исследования, в которых доказано, что чувствительность оптико-электронного скрининга РШМ на аппарате TruScreen не уступает чувствительности жидкостной цитологии, а по специфичности в ряде случаев он даже превосходит рутинный скрининговый метод (табл. 1).

Рис. 1. Причины смерти пациенток в возрасте до 39 лет (n = 240 642) (Global Cancer Observatory: World, 2022)

Fig. 1. Causes of death in female patients under 39 years of age (n = 240 642) (Global Cancer Observatory: World, 2022)



¹ Профосмотры и диспансеризацию в 2024 году прошли более 82 млн россиян. URL: <https://объясняем.пф/articles/news/profosmotry-i-dispanserizatsiyu-v-2024-godu-proshli-bolee-82-mln-rossiyan/> (по материалам Совещания с членами Правительства от 18.02.2025) (дата обращения — 15.05.2025).

² Global Cancer Observatory: World (2022). URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

³ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность результатов скрининга на аппарате TruScreen и при использовании жидкостной цитологии

Table 1. Sensitivity and specificity of TruScreen and liquid cytology screening results

Год	Страна	Авторы	Количество пациенток в исследовании	TruScreen		Жидкостная цитология	
				чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
2024	Китай	Y. Yang и соавт. [15]	489	76,2	72,2	45,5	94,8
2023	Китай	H. Liu и соавт. [16]	997	88,24	58,76	47,06	70,1
2023	Китай	L. Luo и соавт. [17]	318	85,92	38,46	16,9	92,31
2022	Австралия	J. Vet и соавт. [18]	506	72,0	71,0	81,0	95,0
2022	Китай	Y. Zhao и соавт. [19]	1319	87,2	70,5	73,9	43,4
2022	Китай	Z. Chen и соавт. [20]	476	73,18	84,52	62,69	90,46
2022	Китай	Y. Wei и соавт. [21]	458	83,78	78,86	72,97	55,58
2021	Китай	F. Chen и соавт. [22]	974	90,9	75,5	82,5	44,0
2019	Китай	Q. Weihong и соавт. [23]	1030	91,0	81,25	69,6	73,75
2020	Китай	K. Yanan и соавт. [24]	192	96,7	70,19	76,67	53,38
2020	Китай	Y. Huang и соавт. [25]	683	75,0	85,8	39,58	45,98

Как видно из *таблицы 1*, практически во всех исследованиях чувствительность оптико-электронного метода диагностики заболеваний шейки матки сравнима с таковой жидкостной цитологии и варьирует от 72 до 96,7%, а показатель специфичности варьирует в пользу как жидкостной цитологии, так и метода диагностики на аппарате TruScreen.

Данные исследования положены в основу утверждения обновленных клинических рекомендаций 2024 года «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», где указано, что оптико-электронная диагностика в условиях отсутствия лабораторной инфраструктуры может полностью заменить цитологическое исследование.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА — ТЕСТ И ОПТИКО-ЭЛЕКТРОННЫЙ СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Согласно современным представлениям, наиболее перспективной стратегией в цервикальном скрининге считается типирование вируса папилломы человека (ВПЧ), поскольку он является признанным этиологическим фактором РШМ [26, 27]. С 2017 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и гинекологические сообщества Европы изменили подход к скринингу РШМ и поставили на первое место выявление носительства ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) [28].

В международных рандомизированных исследованиях Swedescreen, ROBASCAM, ARTISTIC, NTCC, ATHENA доказано, что обнаружение ВПЧ-ВКР — это эффективный инструмент скрининга [29].

Однако в нашей стране еще не во всех регионах местное здравоохранение производит тестирование на ВПЧ за счет ОМС, и данное исследование приходится оплачивать самой пациентке, если она заинтересована в своем здоровье. В связи с изменением парадигмы скрининга РШМ на первоначальное выявление ВПЧ-ВКР ученые сравнили чувствительность и эффективность теста на ВПЧ с результатами оптико-электронной диагностики на аппарате TruScreen. В *таблице 2* приведены результаты исследований, позволяющих сравнить методы и их вклад в скрининг РШМ.

При сравнении результатов исследования на TruScreen и теста на ВПЧ для выявления cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1+ и более высокой степени поражения эпителия шейки матки были получены следующие результаты. По чувствительности TruScreen незначительно уступает тестированию на ВПЧ, а по специфичности ВПЧ-тесты в связи с транзиторным характером инфекции и, в ряде случаев, с самоизлечением пациенток показывают значительно более низкие результаты.

Далее по аналогии с ко-тестированием с помощью жидкостной цитологии и теста на ВПЧ (наиболее эффективный метод скрининга РШМ в рутинной практике) попытались совместить тестирование на аппарате TruScreen и ВПЧ-ВКР анализ. Китайские ученые провели крупнейшее исследование в период с 2018 по 2021 год. В нем приняла участие 15 661 женщина в возрасте старше 21 года. Результаты этой работы положены в основу национальных клинических рекомендаций КНР по диагностике и лечению РШМ [32].

Таблица 2. Чувствительность и специфичность результатов скрининга на аппарате TruScreen и теста на вирус папилломы человека

Table 2. Sensitivity and specificity of TruScreen screening and human papillomavirus test results

Год	Страна	Авторы	Количество пациенток в исследовании	TruScreen		Тест на вирус папилломы человека	
				чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
2024	Китай	Y. Yang и соавт. [15]	489	76,2	72,2	93,9	34,7
2023	Китай	H. Liu и соавт. [16]	997	88,24	58,76	94,12	36,08
2022	Австралия	J. Vet и соавт. [18]	506	72	71	88	76
2022	Китай	Y. Zhao и соавт. [19]	1319	87,2	70,5	92,3	17,0
2021	Китай	Y. Wei и соавт. [21]	458	83,78	78,86	89,19	50,59
2021	Китай	F. Chen и соавт. [22]	974	90,9	75,5	98	10,2
2021	Китай	Z. Wang и соавт. [30]	301	96,3	46,4	59,3	74,1
2020	Китай	K. Yanan и соавт. [24]	192	96,67	70,19	96,67	19,55
2019	Китай	B. Wang и соавт. [31]	315	82,76	76,67	75,86	43,33

По данным исследования, чувствительность только TruScreen при CIN2+ составила 87,5%, что значительно выше, чем у жидкостной цитологии (66,5%). Чувствительность TruScreen в сочетании с тестом на ВПЧ-ВКР достигла 98,4%, что также выше, чем у сочетания теста на ВПЧ-ВКР с жидкостной цитологией (95,9%).

У ВПЧ-положительных пациенток TruScreen имел чувствительность 81,3%, тогда как 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 распределения 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 специфичность TruScreen — 92,6%, а жидкостной цитологии — только 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 жидкостная цитология, что позволяет с высокой точностью выявить пациенток с CIN2+ и своевременно начать лечение с благоприятным прогнозом.

Наши коллеги из КНР попытались также сравнить кольпоскопию и TruScreen [33]. Небольшое исследование, куда вошли всего 283 пациентки, показало, что чувствительность и специфичность оптико-электронной технологии составили 71,8 и 72,6% соответственно, а кольпоскопии — 69 и 62,3% соответственно. Таким образом, можно заключить, что TruScreen не уступает кольпоскопии, но поскольку это еди-

ничная работа, а кольпоскопия не является основной в скрининге РШМ и применима только как диагностический метод в случае выявления патологически измененных результатов цитологического теста или сочетания цитологического и ВПЧ-теста, требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

ОСОБАЯ ГРУППА — ЖЕНЩИНЫ С ЗОНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ III ТИПА

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по диагностике и лечению интраэпителиальной неоплазии, эктропиона или эрозии шейки матки, рекомендуется получить эндоцервикальный образец для патолого-анатомического исследования биопсийного материала матки в дополнение к кольпоскопии, если при кольпоскопии не удается полностью визуализировать зону трансформации (ЗТ)⁴. Доказано, что около 30% случаев РШМ встречаются у женщин старше 60 лет, а смертность в этой возрастной группе составляет около 70% из-за поздней диагностики.

Тестирование на ВПЧ имеет более высокие чувствительность и специфичность при выявлении CIN у пожилых женщин, тогда как у цитологического исследования чрезвычайно низкая чувствительность (около 13–30%). Это в первую очередь связано с тем, что у женщин в постменопаузе из-за гормональных изменений ЗТ, где развиваются предраковые поражения, находится высоко в цервикальном канале, и поэтому недоступна для надлежащего обследования и получения адекватного материала для цитологического исследования. Но встречается и гиподиагностика CIN3 плоского эпителия на фоне атрофии [7].

Первоначально все исследования TruScreen были направлены на доказательство, что применение метода оптико-электронного сканирования при скрининге РШМ не уступает

⁴ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2024. 35 с.

жидкостной цитологии и ВПЧ-тестированию. Но в процессе обработки данных и с учетом сложности забора материала для исследования и постановки диагноза при наличии у пациентки ЗТ III типа стали прицельно изучать результаты использования TruScreen при различных типах ЗТ. Удалось выявить следующую закономерность: TruScreen уменьшает количество ошибочных диагнозов CIN и эффективно предсказывает отсутствие CIN у женщин с ЗТ шейки матки II и III типов, тем самым снижая частоту эндоцервикального curettage [34].

Позднее те же исследователи более углубленно изучили влияние ЗТ на результаты исследования на TruScreen. В работе приняли участие 483 пациентки. Специфичность при обследовании с помощью TruScreen для выявления CIN1+, CIN2+, CIN3+ составила 77,1% (95% доверительный интервал (ДИ): 70,4–82,7%), 66,7% (95% ДИ: 61,5–71,5%), 62,7% (95% ДИ: 57,8–67,4%), все эти показатели были значительно выше, чем показатели теста на ВПЧ-ВКР ($p < 0,001$). TruScreen имел также высокую чувствительность (68 против 52%, $p > 0,05$) и значительно более высокую специфичность (70 против 48,5%, $p < 0,05$) и отрицательное прогностическое значение (89,6 против 73,3%, $p < 0,05$) у женщин с ЗТ шейки матки II и III типов, чем при ЗТ I типа, при выявлении CIN2+.

Авторы сделали вывод, что TruScreen является эффективным методом триажного скрининга для цитологии шейки матки у женщин с atypical squamous cells and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), особенно у пациенток с неполным типом ЗТ шейки матки [35].

В другом исследовании при выявлении high-grade squamous intraepithelial lesion+ (HSIL+) у пациенток с ЗТ III типа чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение устройства TruScreen составили 72,29, 67,59, 13,86 и 97,13% соответственно, что значительно выше, чем чувствительность (51,16%, $p = 0,029$), специфичность (59,59%, $p = 0,001$), положительное (7,94%, $p = 0,016$) и отрицательное прогностическое значение (94,71%, $p = 0,049$) для ЗТ I и II типов. Точность диагноза TruScreen сопоставима с таковой у цитологии, а у пациенток с ЗТ III типа она даже выше, утверждают авторы [36].

АДЕНОКАРЦИНОМА И TRUSCREEN

Плоскоклеточный РШМ надежно диагностируется цитологически. В развитых странах заболеваемость плоскоклеточным РШМ снижается, тогда как распространенность аденокарцином растет, особенно среди молодых женщин, и составляет 7–17%. Диагностика аденокарциномы шейки матки, особенно ранняя, представляет серьезную проблему. Цитологическое исследование имеет ограниченные возможности в диагностике аденокарциномы шейки матки: поражения желез часто расположены в цервикальном канале, из них труднее получить адекватный материал для цитологического исследования, предраковые поражения желез и аденокарциному эндоцервикального типа сложно обнаружить цитологически, потому что атипия может быть слабо выражена или отсутствовать, также нет четких критериев для определения по кольпоскопической картине предракового поражения желез [37].

В польском исследовании доказано, что специфичность TruScreen составила 82%, чувствительность — 63% при LSIL/CIN1 и 85% при HSIL/CIN2+ и плоскоклеточной карциноме. В данном исследовании показано, что оптико-электронный метод позволяет даже выявить в 1 из 4 случаев аденокарциному, хотя он более подходит для плоскоклеточной карциномы шейки матки в связи со строением зонда. На кончике

ручного портативного зонда крепится одноразовый сенсор с минимальным диаметром 6 мм. На гипертрофированной шейке матки и зияющем цервикальном канале для осмотра доступны нижние отделы эктоцервикса и зона крипт [38].

ПОЛЬЗА ОПТИКО-ЭЛЕКТРОННОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Установлено, что основными причинами игнорирования скрининга РШМ являются дискомфорт во время гинекологического осмотра, страх положительного результата и отсутствие свободного времени [39]. Обследование на аппарате TruScreen, согласно инструкции, проводится перед всеми другими процедурами путем мягкого прикосновения к ЗТ шейки матки. В процессе обследования применяются электрические и световые сигналы разной длины. В них присутствует красный спектр, способный проникать до сосудистого и базального слоев эпителия шейки матки, а это значит, что есть возможность поймать патологические изменения еще на доклинической стадии заболевания, когда визуально или при осмотре на кольпоскопе при увеличении картинки в микроскопе патологические очаги на слизистой шейки матки еще могут быть не видны, а цитологический материал может быть скудным и не попасть в препарат.

Обучение работе на приборе TruScreen могут пройти врач общей практики, фельдшер, акушерка или медицинская сестра гинекологического кабинета. Метод неинвазивный, легкость применения и наличие ИИ позволяют исключить человеческий фактор и субъективность ответа. Сам аппарат, осуществляя измерения в каждой точке по всей ЗТ и на стыке эпителиев, сравнивает полученный результат с базой данных от патологии до нормы 10 000 пациенток разных этнических групп. В зависимости от навыка оператора, работающего на аппарате, а также размеров ЗТ исследование занимает 2–4 минуты. Ответ — «норма» или «аномалия».

Далее пациентку направляют по алгоритму клинического обследования в рамках клинических рекомендаций и согласно местным нормативным документам. Данная методика в связи с имеющимися многолетними результатами скрининга РШМ и накопленным опытом уже используется для распределения пациенток по дальнейшим алгоритмам обследования и лечения.

Выше упоминалось, что с 2017 года, по рекомендации ВОЗ, во многих странах перешли на ВПЧ-тест для скрининга РШМ. Но остается вопрос об экономическом аспекте скрининговых программ, которые должны быть низкобюджетными.

В исследовании В.И. Игнатьевой и соавт. [40] проанализированы затраты и исходы только у мероприятий, направленных на выявление рака молочной железы (РМЖ), РШМ и колоректального рака. Показаны эффективность программ скрининга и затраты на скрининг. Рассмотрены две группы женщин: прошедшие диспансеризацию и пациентки из рутинной практики; расчет проводился за период с 2019 по 2022 год.

При моделировании сценария «рутинная практика» в течение 29 лет (до конца жизни пациенток) в когорте РШМ умерли 1532 женщины и потеряны 36 454 года жизни. Медицинские затраты составили 1221,82 млн руб., затраты в связи с выплатами по инвалидности были значительно ниже — 832,90 млн руб. В отличие от случаев РМЖ, так как пациентки с РШМ значительно моложе, ущерб ВВП превышает прямые затраты и составляет 9778,30 млн руб.

При проведении диспансеризации количество смертей сокращается до 1481, а количество потерянных лет жизни — до 34 720. Наиболее выражено сокращение затрат, связанных

с выплатами по инвалидности, — на 23%, ущерб ВВП уменьшается почти на 10%. Снижение медицинских затрат, как и при РМЖ, менее выражено — 4%. Данные при РШМ рассчитывались на основе результатов цитологического скрининга.

Однако, опираясь на мировой опыт и зная о чувствительности и эффективности традиционной и жидкостной цитологии, коллектив авторов из ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Минобрнауки России провел исследование, которое убедительно показывает более высокую (на 25%) экономическую эффективность ВПЧ-скрининга, чем у традиционного цитологического исследования, используемого еще во многих лабораториях, о чем было сказано выше (95%). Авторы предлагают усовершенствовать скрининг за счет ВПЧ-теста [41].

При этом следует упомянуть, что сочетание TruScreen и теста на ВПЧ-ВКР имеет максимальную эффективность, а его чувствительность приближается к 98,4%, что выше, чем у сочетания теста на ВПЧ-ВКР с жидкостной цитологией (95,9%) [32].

Специфичность TruScreen тоже высока. При CIN2+ она 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 — только 89,5%.

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 / Buiniakova, A.I. — к. м. н., онколог, главный врач Центра клинических исследований X7 Clinical Research; советник генерального директора по медицинским вопросам АО «Интелмед». E-mail: a.buiniakova@intelmed.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. *Практическая онкология*. 2002;3(3):156–65. Novik V.I. Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening. *Practical Oncology*. 2002;3(3):156–65. (in Russian)
2. Sehnal B., Sláma J. What next in cervical cancer screening? *Ceska Gynkol*. 2020;85(4):236–43.
3. Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D., Fedewa S.A. et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin*. 2019;69(3):184–210. DOI: 10.3322/caac.21557
4. Peterson E.B., Ostroff J.S., DuHamel K.N., D'Agostino T.A. et al. Impact of provider-patient communication on cancer screening adherence: a systematic review. *Prev. Med*. 2016;93 96–105. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.09.034
5. Artyuk N.V., Marochko K.V. Predictive value of different diagnostic methods for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Lietuvos Akušerija ir Ginekologija*. 2017;20(3):222–7.
6. Адамян Л.В. Рак шейки матки: современные подходы к раннему выявлению и лечению. По материалам научно-практической конференции «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки». Медицинский форум. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(4). Adomyan L.V. Cervical cancer: modern approaches to early detection and treatment. According to the materials of the scientific-practical conference "World Cancer Day: attention to detail, or on guard of cervical protection". *Medical forum. Effective Pharmacotherapy*. 2025;21(4). (in Russian). URL: https://umedp.ru/articles/rak_sheyki_matki_sovremennye_podkhody_k_rannemu_vyavleniyu_i_lecheniyu_nauchnoprakticheskaya_konfer.html?ysclid=mb8z8x5u8j564035099 (дата обращения — 15.05.2025).
7. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Ошибки цитологической диагностики заболеваний шейки матки. *Новости клинической цитологии*. 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. (in Russian). DOI: 10.24411/1562-4943-2020-10103
8. 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)
9. 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
10. Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологический метод в ранней диагностике рака шейки матки: эволюция, принципы, технологии, перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(2):49–55. Bayandina N.N., Slavnova E.N. A cytological method in the early diagnosis of cervical cancer: evolution, principles, technologies, prospects. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(2):49–55. (in Russian). DOI: 10.17116/onkolog20231202149
11. Ong D.S.Y., Poljak M. Smartphones as mobile microbiological laboratories. *Clin. Microbiol. Infect*. 2020;26(4):421–4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.026
12. Salazar-Campos J.E., González-Enciso A., Díaz-Molina R., Lara-Hernández M.E. et al. Cervicouterine cancer screening — TruScreen vs. conventional cytology: pilot study. *J. Cytol*. 2018;35(3):143–8. DOI: 10.4103/JOC.JOC_111_17
13. Coppleson M., Reid B.L., Skladnev V.N., Dalrymple J.C. An electronic approach to the detection of pre-cancer and cancer of the uterine cervix: a preliminary evaluation of Polarprobe. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1994;4(2):79–83. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1994.04020079.x
14. Bornstein J., Bentley J., Böse P., Girardi F. et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet. Gynecol*. 2012;120(1):166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c

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 жидкостная цитология, а это позволяет с высокой точностью выявить пациенток уже с CIN2+ и своевременно начать лечение с благоприятным прогнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование оптико-электронной технологии при скрининге РШМ помогает не пропустить изменения в эпителии шейки матки на доклинической стадии. Метод эффективен при ЗТ III типа, что позволяет избежать ненужных инвазивных диагностических процедур. В сочетании с тестом на ВПЧ-ВКР он имеет более высокие чувствительность и специфичность, чем ко-тестирование с применением теста на ВПЧ и жидкостной цитологии. Кроме того, применение оптико-электронной технологии скрининга РШМ экономически выгодно.

Быстрота ответа и безболезненность метода сделают пациенток более приверженными к диспансеризации и профилактическим осмотрам. Оптико-электронная технология может быть незаменимой при отсутствии лабораторной инфраструктуры. Мобильность и простота использования позволят привлечь средний медицинский персонал и врачей общей практики для максимального охвата женского населения диспансеризацией и профилактическими осмотрами.

15. 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
16. Liu H. et al. Study on the role of TruScreen screening technology in cervical cancer screening. *Reprod. Med. J.* 2023;32(8). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
17. Luo L., Zhang J. The value of TruScreen (an artificial intelligence cervical cancer screening system) in high-risk HPV positive patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2023;50(10):206. DOI: 10.31083/j.ceog5010206
18. Vet J., 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. DOI: 10.31083/j.ejgo4302027
19. Zhao Y. et al. Accuracy of TruScreen in the early diagnosis of cervical precancerous lesions in outpatients in Sichuan Province. *J. Cancer Control Treat.* 2022;35(2). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
20. Chen Z. et al. The clinical value of TruScreen in cervical cancer screening. *Shangdong Med.* 2022;6(22). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
21. 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
22. Chen F., Zhao Y., Li T., Chen W. et al. The clinical value of TruScreen for early diagnosis of cervical cancer and precancerous lesions — a hospital-based multicenter study. *Chinese J. Pract. Gynecol. Obstet.* 2021;37(3):348–52. DOI: 10.19538/j.fk2021030118
23. Weihong Q. et al. Clinical observation of cervical cancer screening system TruScreen in 1030 cases. *Electronic J. Pract. Gynecol. Endocrinol.* 2019;6(31). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
24. Yanan K. et al. Comparison study in hospital opportunistic screening for cervical cancer. *Chin. J. Clin. Obstet. Gynecol.* 2020;21(6). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
25. Huang Y., Huang R., Liu J. Clinical analysis of TruScreen and LBC in cervical cancer screening. *Fujian Med. J.* 2020;42(3). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
26. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018; 320(7):674–86. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
27. Ogilvie G.S., van Niekerk D., Krajden M., Smith L.W. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV focal randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(1):43–52. DOI: 10.1001/jama.2018.7464
28. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., Bosch F.X. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br. J. Cancer.* 2020;123(4):510–17. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9
29. Sasaki Y., Iwanari O., Arakawa I., Moriya T. et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017;27(3):523–9. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000898
30. Wang Z., Kang Y., Yu F., Zhong F.H. et al. TruScreen detection of cervical tissues for high-risk human papillomavirus-infected women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Future Oncol.* 2021;17(10):1197–207. DOI: 10.2217/fon-2020-0928
31. Wang B., Ma Q., Zhao X. et al. Application value of TCT, HPV and TruScreen in screening cervical disease. *J. Pract. Obstet. Gynecol.* 2019;35(11). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
32. Chen F., Zhang G., Cui M., Zhang Y. et al. Evaluation of the effectiveness of an all powered optoelectronic technology in cancer screening. In: *TruScreen International Virtual Symposium with Australia, China, Zimbabwe, Saudi Arabia and the Russian Federation.* 2023. URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
33. Zhu B. et al. A comparative study of photoelectric screening system Truscreen and colposcopy in cervical lesions screening. *Chinese J. Family Planning Gynecol.* 2022;14(11). URL: <https://www.listcorp.com/asx/tru/truscreen-group-limited/news/annual-report-to-shareholders-3052529.html> (дата обращения — 15.05.2025).
34. Yang X., He L., Xiao X., Yan L. et al. Effectiveness of TruScreen for detecting CIN2+ 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
35. Yang X., He L., Xiao X., Yan L. et al. Significant specificity of TruScreen in cervical cytology of ASC and LSIL women with incomplete cervical transformation zone type during COVID-19 post-pandemic in China: a prospective study. *Avtorea.* 05.04.2024. URL: https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publicationstatus/192373/preprint_pdf/e15a7b631ff9bd6f185567322d751425.pdf (дата обращения — 15.05.2025). DOI: 10.22541/au.170667174.47188565/v1
36. Xiao F., Sui L. Evaluation of a real-time optoelectronic method for the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in patients with different transformation zone types. *Sci. Rep.* 2024;14(1):27220. DOI: 10.1038/s41598-024-78773-w
37. Mancini S., Ravaoli A., Giuliani O., Vattiato R. et al. Incidence and survival trends of cervical adenocarcinoma in Italy: cytology screening has become more effective in down staging the disease but not in detecting its precursors. *Int. J. Cancer.* 2017;140(1):247–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30435>
38. Suchonńska 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
39. Марочко К.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. Возможность применения устройств для самозабора в выявлении вируса папилломы человека высокого риска. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018;3(3):78–83. Marochko K.V., Arty-muk N.V., Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. Using vaginal self-sampling devices for detection of high-risk human papillomavirus. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018;3(3):78–83. (in Russian)
40. Игнатьева В.И., Концевая А.В., Калинина А.М., Дроздова Л.Ю. и др. Социально-экономическая эффективность мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний при диспансеризации. *Профилактическая медицина.* 2024;27(1):36–44. Ignatyeva V.I., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Drozdova L.Yu. et al. Socio-economic efficiency of the early cancer detection during the medical checkup. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(1):36–44. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed20242701136
41. Ольхов И.Г., Гришина Н.К., Лузанов О.А. Методические подходы к оценке экономической эффективности применения ВПЧ-тестирования и цитологического обследования при оказании медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». *Проблемы социальной гигиены, общественного здоровья и истории медицины.* 2025;33(1):48–52. Olkov I.G., Grishina N.K., Luzanov O.A. The methodological approaches to evaluation of economical efficiency of application of HPV-testing and cytological examination under provision of medical care on “Obstetrics and Gynecology” profile. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2025;33(1):48–52. (in Russian). DOI: 10.32687/0869-866X-2025-33-1-48-52 ■

Современные подходы к лечению рвоты беременных: обзор клинических рекомендаций

И.И. Баранов¹, Н.И. Клименченко¹ ✉, Е.М. Лимонова¹, А.И. Робертус²

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить актуальные подходы к лечению рвоты беременных на основании современных клинических рекомендаций.

Основные положения. Тошнота, рвота, снижение аппетита и изменение вкусовых ощущений — частые спутники беременности. Такие расстройства встречаются у 80–90% женщин. В большинстве случаев они не требуют медицинского вмешательства. Однако у некоторых пациенток развивается тяжелая рвота (*hyperemesis gravidarum*). Это состояние опасно для матери и плода, поэтому требуется его активное лечение.

Заключение. Анализ российских и международных рекомендаций по медикаментозному лечению рвоты беременных показал согласованность и приверженность к единым подходам к выбору терапии, основанным на принципах ее безопасности, этапности и индивидуализации.

Ключевые слова: тошнота и рвота беременных, чрезмерная рвота беременных, осложнения беременности, клинические рекомендации, комбинация доксиламина и пиридоксина.

Для цитирования: Баранов И.И., Клименченко Н.И., Лимонова Е.М., Робертус А.И. Современные подходы к лечению рвоты беременных: обзор клинических рекомендаций. Доктор.Ру. 2025;24(5):93–100. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-93-100

Modern Approaches to the Treatment of Vomiting in Pregnant Women: Review of Clinical Recommendations

I.I. Baranov¹, N.I. Klimenchenko¹ ✉, E.M. Limonova¹, A.I. Robertus²

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate current approaches to the treatment of vomiting in pregnant based on modern clinical guidelines.

Key points. Nausea, vomiting, decreased appetite and changes in taste sensations are frequent companions of pregnancy. Such disorders occur in 80–90% of women. In most cases, they do not require medical intervention. However, some patients develop severe vomiting (*hyperemesis gravidarum*). This condition is dangerous for both the mother and the fetus, so it requires active treatment.

Conclusion. The analysis of Russian and international approaches to the treatment of vomiting in pregnant women shows adherence to uniform principles of therapy and good consistency in the recommendations for choosing treatment based on the principle of safety, step-by-step and individualization.

Keywords: vomiting, nausea, *hyperemesis gravidarum*, pregnancy complications, clinical recommendations, combination of doxylamine and pyridoxine.

For citation: Baranov I.I., Klimenchenko N.I., Limonova E.M., Robertus A.I. Modern approaches to the treatment of vomiting in pregnant women: review of clinical recommendations. Doctor.Ru. 2025;24(5):93–100. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-93-100

Диспепсические расстройства развиваются у 80–90% беременных, проявляясь тошнотой, рвотой, снижением аппетита и изменением вкусовых ощущений. Большинство женщин не нуждаются в медикаментозном лечении, однако у некоторых пациенток возникает рвота различной степени тяжести вплоть до чрезмерной (*hyperemesis gravidarum*), что требует активной терапии из-за риска тяжелых осложнений как у женщины, так и у плода [1].

Рвота наблюдается в основном в первой половине беременности и обычно начинается между четвертой и седьмой неделями, достигает пика примерно на девятой неделе и проходит к 20-й неделе у 90% женщин [2]. Лечебная тактика при рвоте определяется субъективным состоянием пациентки и клинико-лабораторными отклонениями. При этом врачебные сообщества многих стран выбирают разные алгоритмы лечения, что во многом обусловлено трудностями полу-

чения доказательных данных и ограничениями применения лекарственных средств в I триместре беременности.

Рвота беременных легкая или умеренная (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) происходит более 3–5 раз сутки, сопровождается диспепсическими расстройствами, нарушениями лабораторных показателей, снижением качества жизни женщины и, как правило, требует проведения терапии [3, 4].

Чрезмерная рвота — тошнота и рвота беременных (ТРБ) крайне тяжелой степени с длительным течением, потерей массы тела пациентки более 5% от исходной и с выраженными электролитными нарушениями и обезвоживанием. Она наблюдается у 0,3–3,6% беременных и становится показанием для госпитализации в стационар [5].

Чрезмерная рвота определяется в первую очередь субъективными признаками: невозможностью нормально

✉ Клименченко Наталья Ивановна / Klimenchenko, N.I. — E-mail: n_klimenchenko@oparina4.ru

принимать пищу и жидкости, снижением работоспособности, слабостью. К объективным критериям относят обезвоживание и потерю массы тела, лабораторные отклонения являются дополнительными для постановки диагноза. Внимание как самой пациентки, так и врача к субъективным симптомам способствует более раннему и эффективному выявлению этого осложнения беременности и началу терапии [6].

У 3% пациенток рвота может сохраняться и в III триместре. У 10% женщин с чрезмерной рвотой симптомы наблюдаются на протяжении всей беременности [7].

Необходимо отметить, что мероприятия по диагностике и лечению ТРБ входили в клинические рекомендации «Нормальная беременность» 2023 года (и более ранние), а в декабре 2024 года были утверждены отдельные клинические рекомендации «Чрезмерная рвота беременных», разработчик — Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)¹.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

Дисфункция центральной нервной системы

Ведущим патогенетическим механизмом в развитии ТРБ является дисфункция центральной нервной системы (ЦНС), которая характеризуется нарушением регуляции деятельности внутренних органов на фоне гормональной перестройки. При этом преобладают процессы возбуждения в подкорковых структурах ЦНС, в том числе в ретикулярной формации и центрах регуляции продолговатого мозга, в которых располагаются рвотный, вазомоторный, дыхательный и слюноотделительные центры, а также ядра обонятельной системы мозга. Данные нарушения во многом определяют и выбор лечебной тактики, медикаментозной терапии.

Гиперпродукция хорионического гонадотропина человека

В ряде случаев рвота беременных связана с гиперпродукцией некоторых изоформ хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [8]. Так, при многоплодии и трофобластических заболеваниях с высоким уровнем ХГЧ рвота беременных возникает чаще и протекает в более тяжелой форме [9].

Генетические факторы

В последние годы появляются данные о роли генетической предрасположенности, обусловленной полиморфизмом/мутацией двух генов: *GDF15* (гена фактора дифференцировки роста 15) и *IGFBP7* (гена инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок). Факторы, кодируемые этими генами, вовлечены в процесс плацентации и связаны с регулированием

аппетита [10]. При повышенной чувствительности к *GDF15*, который в этом случае вырабатывается в плаценте, возникают отвращение к еде, тошнота, рвота и потеря массы тела.

Установлена ассоциация между активацией гена фактора *GDF15* в плаценте и гиперпродукцией ХГЧ в первой половине беременности. Обнаружена также взаимосвязь уровня циркулирующего *GDF15* у пациенток со рвотой во II триместре и рецидивов рвоты при последующих беременностях [11–13]. В клинических рекомендациях по лечению ТРБ Королевского общества акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) 2024 года ведущую роль в появлении ТРБ отводят именно повышенной чувствительности к гуморальному фактору рвоты — *GDF15* [14]. Прослежена связь между дефицитом карнитин-пальмитоил-трансферазы I в печени (митохондриального фермента), который может проявляться во время беременности, и развитием рвоты [15]. Описаны случаи семейного гестационного гипертиреоза, вызванные мутацией рецептора тиреотропина, гиперчувствительного к ХГЧ [16].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Определенное значение имеют особенности функционирования желудочно-кишечного тракта вследствие расслабления сфинктера пищевода, что приводит к появлению рефлюкс-эзофагита или усилению симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во время беременности [17].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Для определения степени тяжести рвоты беременных в ряде клинических рекомендаций предлагается использование индекса Роудса, который изначально применялся у пациентов, проходящих химиотерапию [18, 19]. На его основе был разработан более короткий опросник — уникальный опросник рвоты при беременности (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis, PUQE) для оценки степени тяжести рвоты и эффективности терапии [20–23]. Индекс PUQE уже много лет является ведущим во многих клинических рекомендациях в мире.

Экспертами в США предложена шкала HyperEmesis Level Prediction SCORE (шкала прогнозирования рвоты), которая доступна в виде онлайн-калькулятора и в виде мобильного приложения. Эта шкала оценивает степень тошноты, рвоты, характер мочеиспускания, количество выпитой жидкости, эффективность медикаментозного лечения [24].

Классификация рвоты беременных, рекомендованная в Российской Федерации, основана на данных клинической картины и физикального обследования, общем состоянии, лабораторных параметрах, она приведена в новых клинических рекомендациях (табл. 1) [25].

Таблица 1. Клиническая классификация рвоты беременных [25]

Table 1. Clinical classification of vomiting in pregnant women [25]

Симптомы	Степень тяжести рвоты		
	легкая	умеренная	тяжелая (чрезмерная)
Частота рвоты в сутки	3–5 раз	6–10 раз	11–20 раз и чаще (вплоть до непрерывной)
Общее состояние	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Средней тяжести/тяжелое
Частота сердечных сокращений	80–90	90–100	Свыше 100

¹ Чрезмерная рвота беременных. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ); 2024. 50 с.

Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120–110	110–100	Ниже 100
Снижение массы тела в неделю	1–3 кг (до 5% исходной массы)	3–5 кг (1–1,5 кг в неделю, 6–10% исходной массы)	Свыше 5 кг (2–3 кг в неделю, свыше 10% исходной массы)
Повышение температуры тела до 38°C	Отсутствует	Наблюдается редко	Наблюдается часто (у 35% больных)
Иктеричность склер и кожных покровов	Отсутствует	У 5–7% больных	У 20–30% больных
Анемия	–	+	++
Гипербилирубинемия	Отсутствует	21–40 мкмоль/л	21–60 мкмоль/л
Гиперферментемия (повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы)	–	++	До 300 ЕД/л
Сухость кожных покровов	+	++	+++
Стул	Ежедневно	Один раз в 2–3 дня	Задержка стула
Диурез, мл	900–800	800–700	Менее 700
Поражение центральной нервной системы	Головная боль, головокружение, слабость +	Головная боль, головокружение, слабость, сонливость, раздражительность ++	Бред, кома, эйфория +++

Примечание: +, ++, +++ — степени выраженности.
Note: +, ++, +++ — degree of manifestation.

Кроме тошноты и рвоты, у беременных могут наблюдаться следующие сопутствующие симптомы и лабораторные признаки: изменение ощущений вкуса и запаха, слюнотечение, изжога, отрыжка, вздутие живота, апатия, сонливость, нарушение зрения, кетонурия, обезвоживание, усиление депрессии и тревожности [26].

Согласно новым клиническим рекомендациям «Чрезмерная рвота беременных» 2024 года, дополнительные критерии диагноза чрезмерной рвоты: повышение гематокрита, уровней гемоглобина, сывороточного креатинина, амилазы в крови; метаболический алкалоз или ацидоз, снижение уровня мочевины в крови, электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия), кетонурия, связанная с голоданием (не связанная с тяжестью чрезмерной рвоты), потеря массы тела не менее 5% исходной, спутанность сознания, нистагм или атаксия [27].

При отсутствии своевременного и адекватного лечения возможно развитие тяжелых жизнеугрожающих состояний: энцефалопатии Гайе — Вернике; тяжелых электролитных нарушений, в первую очередь гипокалиемии; разрыва селезенки, пищевода; пневмоторакса [7]; острой почечной недостаточности с тубулярным некрозом, психических нарушений [28].

Женщины с чрезмерной рвотой и низкой прибавкой массы тела во время беременности (менее 7 кг за беременность) имеют повышенный риск преждевременных родов (относительный риск — 3,0, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,9–4,3) и низкой массы тела новорожденного (менее 2500 г) (относительный риск — 2,8, 95% ДИ: 1,7–4,3) [29, 30].

Женщинам с тяжелой рвотой, у которых симптомы сохраняются до конца II или III триместра, следует рекомендовать мониторинг состояния плода.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

Международные рекомендации по терапии ТРБ базируются на принципах поэтапного, индивидуализированного и

мультидисциплинарного подхода с акцентом на безопасности матери и плода. Широко применяются немедикаментозные методы, такие как модификация питания, и особое место занимают профилактика осложнений (энцефалопатии Гайе — Вернике) и психосоциальная поддержка.

Как показали последние исследования, наиболее эффективно начало терапии при появлении первых симптомов диспепсии у беременных, что не только обеспечивает уменьшение их выраженности, но и предупреждает чрезмерную рвоту. При легкой или умеренной рвоте возможно проведение терапии амбулаторно, в дневном стационаре — при невозможности перорального приема препаратов; госпитализация для стационарного лечения рекомендуется при неэффективности предыдущих этапов [31].

Лечение в дневном стационаре возможно при отсутствии экстрагенитальной патологии и других осложнений беременности. Показания для госпитализации: продолжающиеся тошнота и рвота, обезвоживание, снижение массы тела более 5% от исходной на фоне терапии; сопутствующая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, эпилепсия, тиреотоксикоз и др.).

Немедикаментозная терапия

На первом этапе проводится консультирование беременных по модификации образа жизни, питания [7].

Рекомендуются соблюдение диеты, режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек, перегрева, влажности, резкого света, запахов; частое дробное питание (каждые 1–2 часа) маленькими порциями мягкой и сухой пищи, а также исключение острой, копченой, жирной, грубой, горячей пищи. Пациенткам стоит употреблять любую безопасную при беременности пищу, которая им нравится. Белковая пища и сухие крекеры уменьшают тошноту и рвоту при беременности².

Встречается рекомендация включения в пищевой рацион имбиря для облегчения симптомов тошноты и рвоты [32].

² Чрезмерная рвота беременных. Клинические рекомендации...

Ранее многие систематические обзоры отметили эффективность и безопасность перорального применения имбиря при ТРБ [33]. Однако в последующем были получены доказательные данные об отсутствии эффекта от приема препаратов, содержащих этот растительный экстракт.

Беременным с рвотой нужно выпивать не менее 2000 мл жидкости в день, преимущественно щелочное питье: минеральная вода без газа (гидрокарбонатные минеральные воды), жидкости комнатной температуры или прохладные [34].

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия противорвотными средствами должна быть назначена при неэффективности модификации питьевого и пищевого режима [35, 36]. Следует информировать пациенток о том, что польза противорвотных препаратов превышает потенциальные риски при рациональном выборе лекарственных средств.

При выборе медикаментозной терапии рвоты беременных большинство врачебных сообществ рекомендуют поэтапный подход — определены препараты первой, второй, третьей линии. Необходимо отметить, что последовательность назначения лекарственных средств различается в зависимости от имеющегося опыта, мнения ведущих экспертов, данных литературы.

В таблице 2 сопоставляются рекомендации по медикаментозной терапии Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), RCOG и POAG.

Полученные в последние годы результаты многоцентровых рандомизированных исследований позволили RCOG изменить рекомендации по ведению беременных с тошнотой и рвотой 2016 года и выпустить в 2024 году следующую версию — Green-top Guideline No. 69, в ней пересмотрена медикаментозная терапия, в частности первая линия [14].

Объединяющий принцип современных международных рекомендаций — начало медикаментозного лечения рвоты беременных с монотерапии препаратами, безопасными для матери и плода, с доказанной эффективностью и отсутствием или с минимальными побочными эффектами [14].

Препараты первой линии — те, при приеме которых не выявлено повышение риска врожденных пороков развития плода или других неблагоприятных исходов беременности. К этой группе относятся антигистаминные препараты, а также комбинация пиридоксина и доксиламина, фенотиазины.

Возможно на первом этапе терапии применение комбинации препаратов из разных фармакологических групп и разных путей введения⁴.

В качестве препаратов первой линии для лечения рвоты беременных легкой и умеренной степени POAG рекомендует пиридоксин, и при его неэффективности — комбинацию пиридоксина с антигистаминным препаратом системного действия (антагонистом H_1 -рецепторов) доксиламином⁵. Рекомендуемая доза пиридоксина при монотерапии составляет 10–25 мг перорально 3–4 раза в день⁶. При неэффективности пиридоксина следует перорально принимать комби-

Таблица 2. Рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, American College of Obstetricians and Gynecologists и Royal College of Obstetricians and Gynaecologists по терапии тошноты и рвоты беременных [14, 33]³

Линия терапии	Российское общество акушеров-гинекологов	American College of Obstetricians and Gynecologists	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
Первая линия	Пиридоксин 10–25 мг 3–4 раза в день. При неэффективности: доксиламин 12,5 мг + пиридоксин 10–25 мг 3–4 раза в день. При острых/длительных приступах: дименгидрамин 25–50 мг перорально или внутривенно (в/в) 10–50 мг каждые 4–6 ч, дименгидринат ректально 50–100 мг каждые 4–6 ч	Пиридоксин в виде монотерапии или в комбинации с доксиламином	Доксиламин/пиридоксин 20/20 мг на ночь, при необходимости добавлять по 10/10 мг утром и в обед. Циклизин 50 мг 8 ч. Прохлорперазин 5–10 мг 6–8 ч (или 3 мг буквально; 12,5 мг 8 ч внутримышечно (в/м) или в/в; 25 мг ректально). Прометазин 12,5–25 мг 4–8 ч. Хлорпромазин 10–25 мг 4–6 ч
Вторая линия	Тиамин 25–50 мг 3 раза в день перорально или 100 мг 3 раза в день в/в 100 мг/сут. Метоклопрамид 5–10 мг каждые 8 ч перорально или в/в. Ондансетрон 4 мг каждые 8 ч или 8 мг каждые 12 ч перорально, в/в 8 мг 15 мин каждые 12 ч	Дименгидринат, дифенгидрамин, прохлорперазин, прометазин	Метоклопрамид 5–10 мг 8 ч перорально, в/м, в/в, подкожно. Домперидон 10 мг 8 ч перорально, 30 мг 12 ч ректально. Ондансетрон 4 мг 8 ч или 8 мг 12 ч перорально, 8 мг 15 мин 12 ч в/в, 16 мг ректально
Третья линия	Глюкокортикостероиды (ГКС): метилпреднизолон 16 мг 3 раза в сутки (48 мг/сут) 3 дня перорально или в/в. Алифатические производные фенотиазина: прометазин 12,5–25 мг каждые 4 ч в/в, в/м, перорально или ректально; хлорпромазин в/м, в/в 10–25 мг каждые 4 ч; перфеназин 4–24 мг/сут внутрь	Метоклопрамид, ондансетрон, прометазин, триметобензамид, хлорпромазин	ГКС: гидрокортизон 100 мг 2 раза в сутки в/в, затем преднизолон 40–50 мг/сут внутрь с постепенным снижением дозы

³ Чрезмерная рвота беременных. Клинические рекомендации...

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

нацию доксиламина с пиридоксинам [37]. Необходимо отметить, что данное сочетание в последние 10 лет постепенно входит в международные клинические рекомендации именно как терапия первой линии.

В настоящее время в России зарегистрирован комбинированный препарат пиридоксина с доксиламином Дуоника, он показан для применения у женщин старше 18 лет для лечения тошноты и рвоты в период беременности, начиная с 2 таблеток на ночь, с добавлением при необходимости 1 таблетки утром и 1 таблетки в обед, максимально 4 таблетки в сутки. Комбинация пиридоксина с доксиламином признана безопасной и эффективной в многочисленных масштабных исследованиях [37]. Такая терапия может проводиться амбулаторно, что важно в связи с широким распространением ТРБ.

При острых и/или длительных приступах тошноты и рвоты при беременности рекомендовано применение антигистаминных препаратов дифенгидрамина внутривенно (в/в) или глубоко внутримышечно (в/м) 10–50 мг в разовой дозе, дименгидрината — ректально 50–100 мг [38].

Вторая линия терапии — это первоначально внутривенная регидратация (при невозможности потребления достаточного количества жидкости перорально) и внутримышечное введение витаминов группы В, в некоторых рекомендациях инфузионную терапию относят к третьей линии [39]. Однако, как показывают практика и данные последних исследований, более раннее проведение регидратации позволяет избежать усугубления симптомов рвоты беременных.

При внутривенной регидратации обязателен контроль содержания электролитов [31]. В настоящее время не вырабатаны доказательные рекомендации об оптимальных режимах и составе препаратов для регидратации. Но поскольку у большинства пациенток наблюдаются гипонатриемия, гипохлоремия и гипокалиемия, целесообразно использовать физиологический раствор (0,9% NaCl) и хлорид калия или другие солевые растворы. Общий объем инфузионной терапии составляет 1000–3000 мл/сут.

Рекомендуется введение кристаллоидов — носителей резервной щелочности — в среднем в течение 3–5 дней в зависимости от степени обезвоживания и массы тела больной под контролем артериального давления, уровней электролитов (калия, натрия, хлоридов), гематокрита.

Не следует использовать инфузии декстрозы (глюкозы) для восполнения жидкости. Растворы, содержащие декстрозу, могут провоцировать появление энцефалопатии Гайе — Вернике при дефиците тиамин. При дефиците тиамин наблюдаются тахикардия, слабость и снижение глубоких сухожильных рефлексов [39], в последующем развивается энцефалопатия Гайе — Вернике.

Энцефалопатия Гайе — Вернике потенциально может приводить к смертельному исходу, но при своевременной медицинской помощи обратима [40]. Полная ремиссия наблюдается только в 29% случаев. В последующем может сформироваться стойкая неврологическая инвалидность [40, 41]. Для профилактики энцефалопатии Гайе — Вернике назначают тиамин (витамин В1) в дозе 100–200 мг в сутки [4, 40, 41].

Рекомендуется при длительной и/или тяжелой рвоте сочетание различных путей введения препаратов: парентерального, энтерального или ректального⁷.

Метоклопрамид — стимулятор моторики желудочно-кишечного тракта — при подкожном введении был эффективен у 89,3% женщин. Метоклопрамид может применяться отдельно или в сочетании с другими противорвотными средствами. В рекомендациях RCOG 2024 года отмечено, что именно из-за риска экстрапирамидных эффектов метоклопрамид следует использовать в качестве терапии второй линии, а внутривенные дозы вводить медленными болюсными инъекциями в течение не менее 3 минут, чтобы свести их к минимуму [14]. Метоклопрамид назначают только на краткий срок [42].

Ондансетрон — блокатор серотониновых 5HT₃-рецепторов. Ондансетрон вызывает меньше побочных реакций, и он более эффективен, чем метоклопрамид, в уменьшении симптомов сильной рвоты⁸. Одной из возможных побочных реакций является запор, что необходимо учитывать при назначении препарата [43]. Нужно отметить, что в РФ метоклопрамид и ондансетрон не имеют официальных показаний для лечения ТРБ у беременных.

Третья линия терапии назначается при отсутствии эффекта от предыдущих этапов. Глюкокортикостероиды системного действия эффективны у пациенток с неукротимой рвотой. Эти препараты следует применять только в рефрактерных случаях⁹.

Ранее сообщалось о том, что использования глюкокортикостероидов следует избегать в течение I триместра до 10 недели беременности из-за возможного повышенного риска расщепления нёба плода (при приеме метилпреднизолона). В последующем эти данные были опровергнуты. Показано, что прием глюкокортикостероидов в I триместре не связан с повышением риска врожденных пороков развития (расщепления нёба, пороков сердца, гипоспадии) [37, 44]. Однако эти данные получены в исследовании только около 3500 случаев, поэтому эффекты глюкокортикостероидов в I триместре изучены хуже, чем у других противорвотных препаратов [36].

Женщины, принимающие глюкокортикостероиды, должны проходить обязательное обследование на наличие гестационного сахарного диабета.

Препараты центрального действия

Препараты центрального действия — алифатические производные фенотиазина: антагонисты дофаминовых, гистаминовых, серотониновых рецепторов (прометазин в дозе 50–250 мг/в сутки в/в или в/м, хлорпромазин в/м или в/в 0,15–0,6 мг в сутки и перфеназин в дозе 4–24 мг в сутки внутрь) могут быть рекомендованы для лечения неукротимой рвоты при отсутствии эффекта от проводимой терапии [14]¹⁰.

Эти препараты RCOG рекомендуются в качестве средств первой линии для лечения рвоты беременных. В РФ производные фенотиазина противопоказаны беременным и могут применяться только по жизненным показаниям по решению врачебного консилиума. Они вводятся перорально и парентерально в виде внутримышечных, внутривенных инъекций и ректальных свечей¹¹.

Парентеральное питание

При невозможности энтерального питания назначаются растворы для парентерального питания: растворы декстрозы, аминокислот и жировые эмульсии. Коллоидные раство-

⁷ Чрезмерная рвота беременных. Клинические рекомендации...

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

ры применяются при выраженной гипопроотеинемии (содержании белка менее 50 г/л) — 5–10% раствор альбумина до 200–400 мл в сутки. Рекомендовано предварительное введение высокой дозы тиамина (100 мг) парентерально перед инфузией декстрозы (особенно при гипонатриемии) с целью профилактики энцефалопатии Гайе — Вернике при тиамин-дефицитном состоянии [45].

Энтеральное кормление

В некоторых случаях при чрезмерной/неукротимой рвоте может быть назначено энтеральное кормление через назогастральный, назодуоденальный или назоюнональный зонд, через интестинальный зонд или через эндоскопически установленную чрескожную гастростому или еюностому [46]. Состояние беременных может значительно улучшаться в течение 48 ч, но постоянная отрыжка и рвота способны смещать зонд. Парентеральное питание используется, когда энтеральное питание невозможно. Нежелательно длительное парентеральное питание в связи с повышенным инфекционным и тромботическим риском [47–49].

Ингибиторы протонной помпы могут применяться у женщин с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, эзофагитом или гастритом¹².

ПРОФИЛАКТИКА

Симптомы рвоты иногда рецидивируют после выписки из стационара, в связи с чем беременные женщины могут быть госпитализированы повторно, поэтому при выписке важно рекомендовать продолжение приема препаратов, наиболее безопасной и эффективной в этих случаях является комбинация пиридоксина и доксиламина, которую можно применять и во II и III триместрах.

Доказано, что у женщин, перенесших рвоту беременных, выше риск (24–80%) ее повторения при последующих беременностях [50], в связи с чем целесообразно более раннее начало профилактики. При профилактическом приеме противорвотных препаратов до появления симптомов риск рецидива и тяжелого течения ниже [51].

Тромбопрофилактика

Пациенткам с чрезмерной рвотой следует назначать тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином или компрессионным трикотажем. У таких женщин повышен риск венозных тромбоэмболических осложнений (коэффициент риска — 2,5; 95% ДИ: 2,0–3,2) [52]. Канадское исследование показало, что скорректированное отношение шансов развития тромбоза глубоких вен составляет 4,4 (95% ДИ: 2,4–8,4) [53]. Тромбопрофилактику можно отменить после излечения¹³.

Комбинации препаратов

Во многих современных клинических рекомендациях комбинации 2–3 различных препаратов применяются при неэффективности монотерапии ввиду их синергического действия [43]. Наиболее эффективным терапевтическим

сочетанием при лечении ТРБ является комбинация доксиламина и пиридоксина. Препараты, имеющие в составе эти компоненты, разрешены к применению у беременных во многих странах (Великобритании, США, Канаде, ЕС, Бразилии и др.), они дают значимый лечебный эффект за достаточно короткое время [43].

Получено большое количество данных о безопасности доксиламина и пиридоксина. В ряде исследований показано, что комбинация доксиламина и пиридоксина значительно более эффективна, чем пиридоксин в виде монотерапии [54]. Препарат, содержащий 10 мг сукцината доксиламина и 10 мг гидрохлорида пиридоксина, доступен в Канаде с 1979 года, в США — с 2013 года, в России — с 2024 года.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 256 женщин комбинация доксиламина и пиридоксина способствовала статистически значимо большему снижению выраженности симптомов, по индексу PUQE, через 14 дней терапии, чем в группе плацебо (средняя разница: –0,90; 95% ДИ: от –1,55 до –0,25; $p = 0,006$) [55].

Ведущие мировые сообщества акушеров-гинекологов (ACOG, Общество акушеров и гинекологов Канады и другие) рекомендуют применение комбинированных препаратов, содержащих пиридоксин и доксиламин, в качестве терапии ТРБ первой линии. В России проведено открытое рандомизированное сравнительное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности комбинированного препарата Дуоника, содержащего пиридоксин и доксиламин. Изучена фармакокинетика препарата после приема пищи, оценены его основные фармакокинетические показатели в сравнении с таковыми референтного препарата Dicletin (таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг пиридоксина + 10 мг доксиламина, Duchesnay Inc., Канада) [56].

В результате проведенного анализа установлено, что границы 90% ДИ для отношений средних геометрических значений показателей AUC(0–t) и C_{max} доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата сравниваемых препаратов находились в пределах границ, установленных регуляторными требованиями и протоколом исследования (80–125%), что подтверждает их биоэквивалентность. Оба препарата хорошо переносились, за время проведения исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления [56].

В рекомендации RCOG в отношении первой линии препаратов для лечения тошноты и рвоты у беременных в 2024 году включили комбинацию доксиламина и пиридоксина с замедленным высвобождением [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ российских и международных рекомендаций по медикаментозному лечению рвоты беременных показал согласованность и приверженность к единым подходам к выбору терапии, основанным на принципах ее безопасности, этапности и индивидуализации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Баранов И.И., Клименченко Н.И., Робертус А.И. — написание и финальное редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Лимонова Е.М. — подбор источников литературы.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Authors' contributions: Baranov, I.I., Klimentchenko, N.I., Robertus, A.I. — writing and final editing of the article's text, manuscript approval; Limonova, E.M. — search and selection of the literature data.

¹³ Чрезмерная рвота беременных. Клинические рекомендации...

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Founding source

Статья подготовлена при поддержке АО «Валента Фарм», что не повлияло на собственное мнение авторов.
The article was prepared with the support of the company Valenta Pharm; however, it has not influenced the authors' own opinion.

Об авторах / About the authors

Баранов Игорь Иванович / Baranov, I.I. — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru
Клименченко Наталья Ивановна / Klimenchenko, N.I. — к. м. н., старший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8556-3251. E-mail: n_klimenchenko@oparina4.ru
Лимонова Елизавета Михайловна / Limonova, E.M. — ординатор 2-го года отделения патологии беременности ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3936-1056. <https://orcid.org/0009-0007-8960-4829>. E-mail: Limoninskay@gmail.com
Робертус Александра Игоревна / Robertus, A.I. — к. б. н., доцент кафедры фармации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 3102-7513. <https://orcid.org/0000-0001-6589-5245>. E-mail: spirea@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gadsby R., Rawson V., Dziadulewicz E., Rousseau B. et al. Nausea and vomiting of pregnancy and resource implications: the NVP Impact Study. *Br. J. Gen. Pract.* 2019;69(680):e217–23. DOI: 10.3399/bjgp18X700745
- Gadsby R., Barnie-Adshad A.M., Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br. J. Gen. Pract.* 1993;43(371):245–8. Erratum in: *Br. J. Gen. Pract.* 1993;43(373):325.
- Brown H.L. Nausea and vomiting of pregnancy. *Contemp. Ob. Gyn.* 2016;61(4):48–50.
- Kramer J., Bowen A., Stewart N., Muhajarine N. Nausea and vomiting of pregnancy. *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.* 2013;38(1):21–7. DOI: 10.1097/NMC.0b013e3182748489
- Gadsby R., Ivanova D., Trevelyan E., Hutton J.L. et al. Nausea and vomiting in pregnancy is not just 'morning sickness': data from a prospective cohort study in the UK. *Br. J. Gen. Pract.* 2020;70(697):e534–9. DOI: 10.3399/bjgp20X710885
- Jansen L.A.W., Koot M.H., Van't Hooft J., Dean C.R. et al. The Windsor definition for hyperemesis gravidarum: a multistakeholder international consensus definition. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;266:15–22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.004
- Garg R., Sanjay, Das V., Usman K. et al. Spontaneous pneumothorax: an unusual complication of pregnancy — a case report and review of literature. *Ann. Thorac. Med.* 2008;3(3):104–5. DOI: 10.4103/1817-1737.41915
- Joshi A., Chadha G., Narayanan P. From discomfort to distress: a critical analysis of hyperemesis gravidarum in the emergency room. *Cureus.* 2023;15(8):e44004. DOI: 10.7759/cureus.44004
- Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;167(3):648–52. DOI: 10.1016/s0002-9378(11)91565-8
- Fejzo M.S., Sazonova O.V., Sathirapongsasuti J.F., Hallgrimsdóttir I.B. et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat. Commun.* 2018;9(1):1178. DOI: 10.1038/s41467-018-03258-0
- Fejzo M., Arzy D., Tian R., MacGibbon K. et al. Evidence GDF15 plays a role in familial and recurrent hyperemesis gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(09):866–70. DOI: 10.1055/a-0661-0287
- Fejzo M., Rocha N., Cimino I., Lockhart S. et al. Fetically-encoded GDF15 and maternal GDF15 sensitivity are major determinants of nausea and vomiting in human pregnancy. *bioRxiv [Preprint]*. 2023;2023.06.02.542661. DOI: 10.1101/2023.06.02.542661
- Fejzo M.S., MacGibbon K.W., First O., Quan C. et al. Whole-exome sequencing uncovers new variants in GDF15 associated with hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2022;129(11):1845–52. DOI: 10.1111/1471-0528.17129
- Nelson-Piercy C., Dean C., Shehmar M., Gadsby R. et al. The management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG.* 2024;131(7):e1–30. DOI: 10.1111/1471-0528.17739
- Veenendaal M.V.E., van Abeelen A.F.M., Painter R.C., van der Post J.A.M. et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(11):1302–13. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x
- Tan A., Foran T., Henry A. Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting. *Aust. Fam. Physician.* 2016;45(8):564–8.
- Depue R.H., Bernstein L., Ross R.K., Judd H.L. et al. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(5):1137–41. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90126-8
- Rhodes V.A., McDaniel R.W. The index of nausea, vomiting, and retching: a new format of the index of nausea and vomiting. *Oncol. Nurs. Forum.* 1999;26(5):889–94.
- Rhodes V.A., Watson P.M., Johnson M.H. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs.* 1984;7(1):33–41.
- Koren G., Boskovic R., Hard M., Maltepe C. et al. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186(5 suppl. understanding):S228–31. DOI: 10.1067/mob.2002.123054
- Koren G., Piwko C., Ahn E., Boskovic R. et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J. Obstet. Gynaecol.* 2005;25(3):241–4. DOI: 10.1080/01443610500060651
- Lacasse A., Rey E., Ferreira E., Morin C. et al. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198(1):71.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.051
- Ebrahimi N., Maltepe C., Bournissen F.G., Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009;31(9):803–7. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34298-0
- MacGibbon K.W., Kim S., Mullin P.M., Fejzo M.S. HyperEmesis Level Prediction (HELP Score) identifies patients with indicators of severe disease: a validation study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(1):90–8. DOI: 10.1055/a-1309-1997
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1080 с. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: national leadership*. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2022. 1080 p. (in Russian)
- Ezberci İ., Güven E.S.G., Ustüner I., Sahin F.K. et al. Disability and psychiatric symptoms in hyperemesis gravidarum patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;289(1):55–60. DOI: 10.1007/s00404-013-2934-5
- Koot M.H., Grooten I.J., Post J.A.M.V., Bais J.M.J. et al. Ketouria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;254:315–20. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.014

28. Mitchell-Jones N., Gallos I., Farren J., Tobias A. et al. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(1):20–30. DOI: 10.1111/1471-0528.14180
29. Fiaschi L., Nelson-Piercy C., Gibson J., Szatkowski L. et al. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2018;32(1):40–51. DOI: 10.1111/ppe.12416
30. Petry C.J., Ong K.K., Beardsall K., Hughes I.A. et al. Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):133. DOI: 10.1186/s12884-018-1786-1
31. Jarvis S., Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*. 2011;342:d3606. DOI: 10.1136/bmj.d3606
32. Koren G., Hankins G.D.V., Clark S., Caritis S.N. et al. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(5):664–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.186
33. Erick M., Cox J.T., Mogensen K.M. ACOG Practice Bulletin 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018;131(5):935. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002604
34. Smith J.A., Fox K.A., Clark S.M. Nausea and vomiting of pregnancy: treatment and outcome. *UptoDate* 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome#H21389680> (дата обращения — 15.04.2025).
35. Figueroa Gray M., Hsu C., Kiel L., Dublin S. Getting through the day: a pilot qualitative study of U.S. women's experiences making decisions about anti-nausea medication during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):475. DOI: 10.1186/s12884-018-2093-6
36. Widnes S.F., Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216(4):375–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.007
37. Monograph U. Use of ondansetron in pregnancy. 2019.
38. Jennings L.K., Mahdy H. Hyperemesis gravidarum [Internet]. *StatPearls*. 2022.
39. Pacei F., Tesone A., Laudi N., Laudi E. et al. The relevance of thiamine evaluation in a practical setting. *Nutrients*. 2020;12(9):2810. DOI: 10.3390/nu12092810
40. Hayakawa S., Nakajima N., Karasaki-Suzuki M., Yoshinaga H. et al. Frequent presence of *helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am. J. Perinatol.* 2000;17(5):243–8. DOI: 10.1055/s-2000-10005
41. Niemeijer M.N., Grooten I.J., Vos N., Bais J.M.J. et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(2):150.e1–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.02.012
42. Regan L.A., Hoffman R.S., Nelson L.S. Slower infusion of metoclopramide decreases the rate of akathisia. *Am. J. Emerg. Med.* 2009;27(4):475–80. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.03.044
43. Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J. et al. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018;31(18):2492–505. DOI: 10.1080/14767058.2017.1342805
44. Grooten I.J., Vinke M.E., Roseboom T.J., Painter R.C. A systematic review and meta-analysis of the utility of corticosteroids in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Nutr. Metab. Insights*. 2015;8(suppl.1):23–32. DOI: 10.4137/NMI.S29532
45. O'Brien B., Relyea M.J. Use of indigenous explanations and remedies to further understand nausea and vomiting during pregnancy. *Health Care Women Int.* 1999;20(1):49–61. DOI: 10.1080/073993399245953
46. Bustos M., Venkataramanan R., Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy — what's new? *Auton. Neurosci.* 2017;202:62–72. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.05.002
47. Basirat Z., Moghadamnia A.A., Kashifard M., Sarifi-Razavi A. The effect of ginger biscuit on nausea and vomiting in early pregnancy. *Acta Med. Iran.* 2009;47(1):51–6.
48. Vandraas K.F., Vikanes A.V., Vangen S., Magnus P. et al. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes—a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG*. 2013;120(13):1654–60. DOI: 10.1111/1471-0528.12429
49. Koch K.L. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186(5 suppl. understanding):S198–203. DOI: 10.1067/mob.2002.122598
50. Nijsten K., Dean C., van der Minnen L.M., Bais J.M.J. et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(9):1636–43. DOI: 10.1111/aogs.14197
51. O'Hara M. Experience of hyperemesis gravidarum in a subsequent pregnancy. *MIDIRS Midwifery Digest*. 2017;27:309–18.
52. Sanghvi U., Thankappan K.R., Sarma P.S., Sali N. Assessing potential risk factors for child malnutrition in rural Kerala, India. *J. Trop. Pediatr.* 2001;47(6):350–5. DOI: 10.1093/tropej/47.6.350
53. Liu S., Rouleau J., Joseph K.S., Sauve R. et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009;31(7):611–20. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34240-2
54. Pope E., Maltepe C., Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: a matched, controlled cohort study. *J. Clin. Pharmacol.* 2015;55(7):809–14. DOI: 10.1002/jcph.480
55. Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy. *Drug Ther. Bull.* 2019;57(3):38–41. DOI: 10.1136/dtb.2018.000053
56. Шохин И.Е., Носков С.М., Глобенко А.А., Багаева Н.С. и др. Исследование фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дуоника после приема пищи в сравнении с оригинальной комбинацией доксиламина и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;2:3–11. Shohin I.E., Noskov S.M., Globenko A.A., Bagaeva N.S. et al. Study of pharmacokinetic parameters and safety of the drug Duonica in comparison with the original combination of doxylamine and pyridoxine under fed conditions. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2024;2:3–11. (in Russian). DOI: 10.37489/2587-7836-2024-2-3-11 ■

Поступила / Received: 06.05.2025

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2025

Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения

Л.А. Марченкова ¹, Н.В. Котенко¹, Е.Н. Карева^{2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; Россия, г. Москва

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

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать данные об оптимальных формах доставки молекулы ресвератрола, его дозировках, биодоступности, комбинированных схемах приема и возможных побочных эффектах при использовании для замедления старения у женщин в период менопаузы.

Основные положения. Ежегодно в Российской Федерации более 1 млн женщин вступают в менопаузу. Климактерический синдром как комплекс вазомоторных, психоэмоциональных, опорно-двигательных нарушений вследствие дефицита эстрогенов приводит к снижению качества жизни женщин старше 45 лет. В рамках обзорной статьи проведена оценка современных негормональных методов коррекции климактерического синдрома. Среди нового поколения фитоэстрогенов значимо выделяется транс-ресвератрол, нами рассмотрены мультитаргетные свойства молекулы с позиции замедления старения.

Заключение. Применение фитоэстрогенов имеет широкие возможности в персонализированной менопаузальной фитотерапии. Стратегия повышения биодоступности новых технологий фитотерапии способна очень эффективно влиять на эстрогенодефицитные состояния женщин. Транс-ресвератрол в сублингвальной форме представляет собой уникальное решение для коррекции климактерического синдрома благодаря высокой биодоступности, в такой форме он минует печеночный метаболизм. Способность транс-ресвератрола модулировать эстроген-зависимые пути, подавлять окислительный стресс и системное воспаление позволяет эффективно уменьшать выраженность вазомоторных симптомов, улучшать когнитивные функции и замедлять инволюционные процессы. Сублингвальное введение обеспечивает быстрое достижение терапевтических концентраций и потенцирует геропротекторные эффекты транс-ресвератрола, что делает данную форму препарата перспективной для комплексной антивозрастной терапии у женщин в менопаузе.

Ключевые слова: фитоэстрогены, климактерический синдром, постменопауза, транс-ресвератрол, геропротекторный эффект.

Для цитирования: Марченкова Л.А., Котенко Н.В., Карева Е.Н. Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения. Доктр.Ру. 2025;24(5):101–109. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109

Alternative Therapy of Menopausal Syndrome from the Perspective of Comprehensive Aging Prevention

L.A. Marchenkova¹ , N.V. Kotenko¹, E.N. Kareva^{2,3}

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize data on optimal forms of delivery of the resveratrol molecule, its dosages, bioavailability, combined regimens and possible side effects when used to slow down aging in women during the menopausal transition.

Key points. Every year in the Russian Federation, more than 1 million women enter menopause. Climacteric syndrome as a complex of vasomotor, psychoemotional, musculoskeletal disorders due to estrogen deficiency leads to a decrease in the quality of life of women over 40 years old. Within the framework of the review article, an assessment of modern non-hormonal methods for correcting climacteric syndrome was carried out. Among the new generation of phytoestrogens, trans-resveratrol stands out significantly; we considered the multitarget properties of the molecule from the standpoint of slowing down aging.

Conclusion. The use of phytoestrogens has wide possibilities in personalized menopausal phytotherapy, the strategy of increasing the bioavailability of new phytotherapy technologies is able to influence estrogen-deficient conditions of women with greater efficiency. Trans-resveratrol in sublingual form is a unique solution for the correction of climacteric syndrome due to its high bioavailability, in this form it bypasses liver metabolism. The ability of trans-resveratrol to modulate estrogen-dependent pathways, suppress oxidative stress and systemic inflammation allows to effectively reduce the severity of vasomotor symptoms, improve cognitive functions and slow down involutional processes. Sublingual administration ensures rapid achievement of therapeutic concentrations and potentiates geroprotective effects, which makes this form of the drug promising for complex anti-aging therapy in women in menopause.

Keywords: phytoestrogens, menopausal syndrome, postmenopause, trans-resveratrol, geroprotective effect.

For citation: Marchenkova L.A., Kotenko N.V., Kareva E.N. Alternative therapy of menopausal syndrome from the perspective of comprehensive aging prevention. Doctor.Ru. 2025;24(5):101–109. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109

 Марченкова Лариса Александровна / Marchenkova, L.A. — E-mail: lr-march@rambler.ru

Ожидаемая продолжительность жизни человека значительно возросла. По данным Росстата, средний возраст жизни женщин в России в 2023 году составлял 77,8 года. Эти сведения имеют прогностический характер, так почти половину жизни женщины проводят в постменопаузе. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года, в России он колеблется от 49 до 51 года [1].

У женщин в Российской Федерации наблюдается множество менопаузальных симптомов. Согласно результатам опроса РОСГЭМ, женщины в России сталкиваются с климактерическим синдромом средней и тяжелой степени гораздо чаще, чем считалось ранее [2].

Имеют значение ятрогенные формы менопаузы, которые могут быть вызваны лечением онкологических заболеваний или двусторонней сальпингоовариэктомией и наступить до среднего возраста естественной менопаузы [1]¹. Внезапное падение уровня эстрогена при ятрогенной менопаузе способно привести к быстрому возникновению вазомоторных симптомов. Примерно у 1% женщин репродуктивного возраста во всем мире наблюдается преждевременная недостаточность яичников, а примерно у 2–7,6% женщин наступает ранняя менопауза в возрасте от 40 до 45 лет, что требует своевременной диагностики и лечения для обеспечения долгосрочного здоровья [1].

Качество жизни после менопаузы может значительно снизиться. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39 до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35 до 60%. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в России остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43%.

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы вульвовагинальной атрофии или генитоуринарный менопаузальный синдром. Медицинские специалисты, занимающиеся вопросами менопаузального перехода и здорового старения женщин, должны качественно проводить диагностику состояний, связанных с менопаузой, устранять симптомы и предоставлять первичные профилактические рекомендации в отношении хронических состояний, таких как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [1]².

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»

В многонациональном проспективном анкетном опросе 7164 женщин в возрасте 45–55 лет (1005 из Великобритании, 1005 из Франции, 1007 из Германии, 1003 из Италии, 1033 из Польши, 1008 из Испании, 1103 из Австралии) проводилась оценка восприятия менопаузального перехода и необходимости участия и поддержки для повышения качества жизни. В наблюдательных исследованиях зафиксировано множество симптомов у женщин в период менопаузального перехода. Эти симптомы всегда негативно влияют на параметры качества жизни, связанные со здоровьем. Помимо культур-

ных различий, факторы, способные влиять на менопаузальный опыт, включают генетику, основное состояние здоровья, диету, стресс, социально-экономический статус, занятость и статус отношений [3].

В связи с этим врач-гинеколог, который принимает пациенток с климактерическими проявлениями, должен соблюдать необходимую последовательность действий для коррекции симптомов. Важны диагностический скрининг овариального резерва, менопаузальных проявлений в виде вазомоторных симптомов, когнитивной дисфункции и расстройства настроения, атрофических изменений слизистых, а также оценка личного и семейного анамнеза, образа жизни женщины. Следует учитывать анамнез и риски сердечно-сосудистых заболеваний, проводить онкологический скрининг рака молочных желез (РМЖ), органов малого таза, прямой кишки, проверять минеральную плотность костной ткани (МПКТ), выявляя остеопороз и риски переломов, и определять антропометрические параметры с учетом риска саркопении [3]³.

Нарушение женской сексуальной функции со снижением либидо в контексте модели и исследовательской структуры мультиморбидности является манифестирующим состоянием, предшествующим хроническим болезням женщин, таким как кардиометаболические, респираторные, почечные, неврологические и ревматические заболевания. В связи с этим важным диагностическим этапом становится оценка сексуального функционирования женщины, включающего шесть основных составляющих: половое влечение, чувствительность, возбудимость, лубрикация, оргастичность, удовлетворенность половой жизнью, дискомфорт/боль при коитусе или после него [4].

Для коррекции климактерического состояния необходимо ориентироваться на стратегии превентивности, персонализации, предиктивности и парсипативности (4П-медицина подразумевает включающий профилактику заболеваний комплексный подход, индивидуализацию рекомендаций, оценку рисков и ориентацию на мотивированность пациента в вопросах сохранения здоровья) [5].

Коррекция симптомов менопаузы должна включать⁴:

- предоставление информации о последствиях менопаузы;
- обсуждение изменения образа жизни;
- обсуждение потребностей в контрацепции у женщин в перименопаузе;
- принятие совместного с женщиной решения о наиболее подходящем терапевтическом вмешательстве с учетом преимуществ и рисков, личных потребностей и образа жизни.

Рекомендации по изменению образа жизни могут оказать значительное влияние на климактерические симптомы и стать самодостаточным фактором уменьшения выраженной или полного исчезновения ранних менопаузальных проявлений (вазомоторных симптомов, когнитивных и депрессивных расстройств, лабильности психоэмоционального состояния, нарушения сна) (табл.).

Первой линией коррекции долгосрочных симптомов менопаузы считается менопаузальная гормональная терапия

¹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. 85 с.

² Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации. 2022. 92 с.

³ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз...

⁴ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

Таблица. Рекомендации по образу жизни для коррекции симптомов менопаузы и профилактики хронических заболеваний, связанных со старением и менопаузой. Адаптировано по клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021⁵

Table. Lifestyle recommendations for the correction of menopausal symptoms and the prevention of chronic diseases associated with aging and menopause. Adapted from the clinical guidelines “Menopause and climacteric state in women”, 2021

Коррекция питания	Дотация витаминов и минералов	Физическая активность	Психологическая релаксация
Повышение доли моно- и полиненасыщенных жирных кислот, сложных углеводов, белковых продуктов	• Кальций. • Хелатные формы железа, магния. • Жирорастворимые витамины (D, K2, E, A). • Водорастворимые витамины группы B. • Фитострогены при остаточной вазомоторной или другой климактерической симптоматике (транс-ресвератрол)	• Аэробные упражнения (≥ 150 мин в неделю умеренных или 75 мин в неделю интенсивных). • Высокоинтенсивный интервальный тренинг для укрепления мышц (> 2 раз в неделю). • Сокращение сидячего образа жизни	• Соблюдение режима сна. • Уменьшение стресса. • Контроль триггеров вазомоторных симптомов (употребления острой пищи и кофе, курения). • Техники релаксации (глубокое дыхание, управляемая визуализация, прогрессивная мышечная релаксация)

(МГТ). Общеизвестно, что МГТ — это наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения климактерических расстройств, являющийся основой поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни [6].

Для женщин, у которых наступает менопауза после 45 лет, МГТ — терапия первой линии для коррекции ранних симптомов менопаузы (в первую очередь, приливов, неврологических симптомов и снижения либидо) как во время перименопаузы, так и после менопаузального перехода. Возможно назначение МГТ женщинам, у которых наблюдаются преимущественно симптомы вульвовагинальной атрофии (низкодозированных местных препаратов эстрогена или дегидроэпиандростерона) [2].

Рекомендовано назначение МГТ всем женщинам, у которых выявлены преждевременная недостаточность яичников или ранняя менопауза, если нет противопоказаний, по крайней мере до возраста естественной менопаузы.

МГТ можно рассматривать для лечения постменопаузального остеопороза, особенно если присутствуют климактерические симптомы и клинические факторы риска остеопороза и патологических переломов [2]⁶. МГТ имеет оптимальный баланс пользы/риска у женщин в перименопаузе или постменопаузе в течение 10 лет с момента последней менструации [2]⁷. МГТ, начатая в течение 10 лет после менопаузы, связана с уменьшением прогрессирования атеросклероза [6]. Согласно постанализу исследования Women's Health Initiative Study, своевременный старт пероральной МГТ способствовал снижению смертности от всех причин на 31% [7].

Современные схемы гормонотерапии, соответствующие уровню надежности А («надежные или непротиворечивые научные доказательства») или уровню В («недостаточно надежные или противоречивые научные доказательства») [2]⁸:

- системная МГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации эстрогенов с прогестагенами, наиболее эффективный метод лечения вазомоторных симптомов; предпочтительны низкодозированные и ультра-низкодозированные системные эстрогены, которые имеют наиболее благоприятный профиль безопасности;
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, моксонидин и габапентин снижают выраженность вазомоторных симптомов и являются альтернативой МГТ;
 - терапия локальными эстрогенами рекомендуется при изолированных симптомах вагинальной атрофии;
 - единственный негормональный препарат, одобренный Food and Drug Administration для лечения вазомоторных симптомов, — пароксетин;
 - селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ЭР), которые можно использовать в сочетании с терапией эстрогенами для защиты эндометрия у женщин в постменопаузе, могут быть назначены при противопоказаниях или непереносимости прогестагенов;
 - лечение фитоэстрогенами и растительными лекарственными средствами; в сочетании с модификацией образа жизни в коррекции климактерических расстройств может являться альтернативной терапией при противопоказаниях к МГТ;
 - неэстрогеновые препараты на водной или силиконовой основе с добавлением гиалуроновой кислоты и фитоэкстрактов; смазки или увлажнители могут быть рекомендованы для облегчения проявлений диспареунии, уменьшения выраженности вульвовагинальной атрофии и симптоматической терапии генитоуринарного менопаузального синдрома.
- Монотерапия прогестагенами нецелесообразна.

⁵ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

⁶ Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации...

⁷ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

⁸ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации...

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Минимизация рисков МГТ обусловлена учетом абсолютных и относительных противопоказаний, адекватным обследованием пациенток и правильной трактовкой диагностических данных.

Абсолютными противопоказаниями к назначению МГТ являются кровотечения из половых путей неясного генеза, РМЖ и рак эндометрия, острый гепатит и опухоли печени, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергические реакции на компоненты препарата, кожная порфирия. Относительные противопоказания связаны с наличием миомы матки, эндометриоза, мигрени, венозного тромбоза и эмболии в анамнезе, семейной гипертриглицеридемии, желчнокаменной болезни, эпилепсии и рака яичников в анамнезе.

Оценивая состояние здоровья женщины перед назначением МГТ, необходимо учитывать возраст, стадию репродуктивного старения, длительность постменопаузы, наличие ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, хронических заболеваний печени, мигрени, дислипидемии. Кроме того, следует обращать внимание на такие факторы, как курение, неконтролируемая гипертензия, отягощенный личный или семейный анамнез по венозным тромбозам, отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, гестационный сахарный диабет), повышенный риск РМЖ, коллагеноз и эпилепсия [9, 10]⁹.

Альтернативная и дополнительная терапия

Показания к применению альтернативной терапии — абсолютные противопоказания к МГТ, сочетание относительных противопоказаний, отказ пациентки от гормонотерапии, климактерический синдром легкой и средней тяжести, предстоящее оперативное лечение, требующее отмены МГТ; период обследования перед назначением МГТ, add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия) на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, онкологические заболевания половых органов в анамнезе, высокий риск развития РМЖ и перенесенный РМЖ.

Альтернативная терапия максимально эффективна при назначении в период менопаузального перехода. К ней относятся фитоэстрогены, физиотерапия природными и преформированными физическими факторами, йога, акупунктура, гомеопатия, психотерапия (снижение стресса на основе осознанности, клинический гипноз и ритмичное дыхание).

Когнитивно-поведенческая терапия, изначально разработанная для пациентов, страдающих от депрессии и тревожности, в последнее время рассматривается как эффективное средство контроля проблем со здоровьем, таких как хроническая боль, бессонница, а также вазомоторные симптомы. Протоколы когнитивно-поведенческой терапии MENOS 1 и MENOS 2 рекомендованы для лечения депрессии и тревожности во время менопаузального перехода и постменопаузы [2].

К наиболее эффективным физиотерапевтическим факторам, уменьшающим вазомоторные симптомы, относятся воздействие экстремальным холодом (до -140°C) — общая криотерапия (ОКТ); транскраниальная магнитотерапия (ТКМТ),

ингаляционное воздействие ксеноно-кислородной смесью, гальванизация шейно-воротниковой зоны, электросон, а также комплексное применение природных факторов в виде пелоидотерапии, общих гидродинамических ванн с экстрактами фитоэстрогенов.

Наибольший эффект дают комплексные воздействия несколькими факторами, потенцирующими друг друга. Так, для лечения климактерического синдрома используют магнитотерапевтическое воздействие в виде ТКМТ в комплексе с ОКТ. При этом ОКТ проводят в общей трехкамерной криосауне. Температура первой камеры — -10°C , второй камеры — -60°C , третьей — -110°C . В первой и второй камере пациентка находится по 40 секунд, а в третьей — от 1 до 3 минут. Курс составляет 10 процедур через день.

ТКМТ проводят с помощью 12 индукторов, которые располагают в виде оголовья и фиксируют ремешками. При ТКМТ применяют бегущее импульсное магнитное поле с индукцией 10 мТл, частотой 7 Гц. Длительность воздействия — 20 минут, через день, с чередованием с ОКТ. Курс — 10 процедур [8].

Для снижения выраженности вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов эстрогенной недостаточности назначают и комплексное воздействие ОКТ и процедур ингаляционной терапии ксеноно-кислородной смесью (ИТКС). Процедуры ИТКС проводят утром с перерывом в 2 дня, на курс 5 процедур, в начале каждой процедуры осуществляют одновременную подачу ксенона и кислорода в дыхательный контур в течение 2 минут, завершают процедуру подачей для ингаляции 100% кислорода в течение 1 минуты в прерывистом режиме: на 2–3 вдоха 100% кислорода 2–3 вдоха обычного воздуха.

Во время процедур ИТКС используют следующие концентрации газов в ксеноно-кислородной смеси. В 1-й и 2-й дни ИТКС концентрации ксенона и кислорода — 30% : 70%, в 3-й, 4-й и 5-й дни ИТКС — 40% : 60%. Процедуры ОКТ чередуют с процедурами ИТКС по схеме: в 1-й, 4-й, 7-й, 10-й, 13-й дни курса — ИТКС, во 2-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й, 9-й, 11-й, 12-й дни курса — ОКТ. Общая длительность курса лечения — 13 дней¹⁰.

Комбинированное применение пелоидотерапии сульфидно-иловой грязью и фитоароматических гидродинамических ванн с фитоэстрагенами обеспечивает быстрое устранение психоэмоциональных и вегетативных нарушений у женщин с климактерическими синдромами со второй-третьей процедуры курса.

Пелоидотерапия иловой сульфидной грязью заключается в аппликационном нанесении грязи местным способом на область «трусов». Температурный режим для сульфидных иловых грязей — $38-42^{\circ}\text{C}$. Продолжительность и количество процедур — 15–20 минут, 10 процедур через день с чередованием с 10 процедурами фитоароматических ванн. Водолечение проводится с помощью общих гидродинамических фитоароматических ванн. Температурный режим — индифферентный ($34-36^{\circ}\text{C}$). Общий курс лечения составляет 20 дней [9].

Применение вагинальных биоадгезивных увлажнителей и лубрикантов показано при вульвовагинальной атрофии. Рекомендуются средства с pH и осмоляльностью, аналогичными pH и осмоляльности вагинальных выделений. Увлажнители

⁹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

¹⁰ Фесюн А.Д., Кульчицкая Д.Б., Кончужова Т.В., Гущина Н.В. и др. Способ лечения климактерического синдрома. Патент на изобретение RU 2740267 C1, 12.01.2021 г. Заявка № 2020119488 от 11.06.2020 г.; Марченкова Л.А., Молдованова М.В., Юрова О.В., Фесюн А.Д. Способ лечения климактерического синдрома комбинацией ксенонотерапии и общей криотерапии. Патент на изобретение RU 2804583 C1, 02.10.2023 г. Заявка № 2023120166 от 01.08.2023 г.

требуют частого использования для эффективного контроля симптомов, в то время как лубриканты можно использовать реже и по мере необходимости во время половой активности. Имеются доказательства улучшения регенерации, увлажнения и локальной микроциркуляции слизистой оболочки наружных половых органов при применении увлажняющего биоорганического геля, который был разработан на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России [10]¹¹.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены — ключевые стероидные гормоны, играющие важную роль в регуляции репродуктивной функции, метаболизма, функционировании сердечно-сосудистой системы, костной ткани и центральной нервной системы у женщин. Биологическое действие эстрогенов опосредуется через их связывание со специфическими ядерными и мембранными рецепторами. В организме женщины идентифицированы два основных типа ядерных ЭР — ЭР-α и ЭР-β, которые, несмотря на структурное сходство, выполняют разные функции и распределены в тканях неравномерно [11]. ЭР-α преимущественно экспрессируются в матке, молочных железах, гипоталамусе и печени. Они опосредуют пролиферативные эффекты эстрогенов, включая рост эндометрия и развитие вторичных половых признаков.

ЭР-β более широко представлены в яичниках, костной ткани, сосудах, головном мозге и легких. Они часто оказывают противоположное ЭР-α действие, в частности подавляют избыточную пролиферацию клеток в молочной железе и эндометрии [12].

Разнообразие эффектов эстрогена объясняется тканеспецифичной экспрессией (разным соотношением ЭР-α/ЭР-β в органах) и различной аффинностью к лигандам (к примеру, изофлавоны сои имеют большее сродство к ЭР-β) [12].

Дисбаланс в работе ЭР-α/ЭР-β ассоциирован с патологиями, такими как эстроген-зависимые опухоли (РМЖ, рак эндометрия), остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Селективные модуляторы ЭР (например, тамоксифен) избирательно активируют или блокируют ЭР в разных тканях, что используется в медицине [11, 12].

Таким образом, синергизм работы ЭР (ЭР-α/ЭР-β) обеспечивает тонкую регуляцию многообразных эффектов эстрогена, а их дифференциальная экспрессия и взаимодействие определяют тканеспецифичный ответ на гормон. Выявлено, что воздействие на оба типа ЭР позволяет получить полный спектр эстрогеноподобного влияния. Этот клинический эффект в контексте коррекции климактерических расстройств важно получить для достижения максимальной эффективности проводимого лечения.

В качестве действенных альтернативных методов при противопоказаниях для МГТ предпочтительно использовать препараты фитоэстрогенов, влияющих на оба вида ЭР [13, 14]¹².

Изофлавоны — генистеин, глицитеин, даидзеин — присутствуют в фасоли, красном луговом клевере, люцерне, нуте и, в меньших количествах, в растительных продуктах. Антипролиферативный эффект изофлавонов может быть связан с воздействием на ЭР-β, к которым эти фитоэстрогены имеют большее сродство, чем к ЭР-α. Считается, что ЭР-β участвуют в дифференцировке клеток, что противодейству-

ет индуцируемой активацией ЭР-α пролиферации клеток. В тканях с высокой экспрессией ЭР-α (молочной железе, эндометрии) изофлавоны могут стимулировать пролиферацию клеток, способствуя росту гормон-чувствительных опухолей [15].

По данным исследования Shanghai Breast Cancer Survival Study, потребление изофлавонов сои ассоциировано с увеличением частоты рецидивов РМЖ у женщин с ЭР-негативным статусом [16]. Важно учитывать особенности метаболизма и биодоступности изофлавонов сои. Согласно позиции North American Menopause Society (2023), лишь 30% женщин европеоидной расы обладают способностью эффективно метаболизировать изофлавоны сои [17].

Японские ученые выяснили, что препараты с изофлавонами дают заметный положительный эффект только у 50% пациенток азиатского происхождения и не более чем у 30% европейских женщин. Основным изофлавоном сои — даидзеин, он усваивается в организме с помощью кишечных бактерий, которые преобразуют его в эквиол. Наличие или отсутствие этих бактерий и определяет эффект: если эквиол не образуется, гормонозаместительное действие соевых изофлавонов не проявляется в полной мере.

Производные стильбена (транс-ресвератрол) являются уникальными природными фитоэстрогенами, так как они могут воздействовать на оба вида рецепторов ЭР-α и ЭР-β [13, 14].

Эффективность ресвератрола при применении для облегчения менопаузальных симптомов и замедления естественного старения

Ресвератрол существует в двух изомерных формах: цис- и транс-ресвератрол; из них именно транс-форма имеет выраженную биологическую активность и высокую химическую стабильность. Благодаря возможности воздействия на оба вида эстрогеновых рецепторов ЭР-α и ЭР-β транс-ресвератрол обладает выраженным эстрогеноподобным эффектом. Эффективность применения ресвератрола в постменопаузе, в том числе в комбинации с эквиолом, много исследовалась [13, 14, 18].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние 12-дневного курса приема добавок эквиола и ресвератрола на качество жизни, связанное со здоровьем, у женщин в период менопаузы [18].

При сравнении с группой плацебо зафиксировано значимое уменьшение числа жалоб на сухость слизистой влагалища (–85,7%; $p < 0,001$), кардиалгию (–78,8%; $p < 0,001$), снижение либидо (–73,3%; $p < 0,001$). При оценке по шкале депрессии Гамильтона наблюдали значимые улучшения на 12-й неделе: уменьшение тревожности по сравнению с исходным уровнем и повышение интереса к окружающему миру, а также готовности к социальной активности ($p < 0,001$). У испытуемых, получавших эквиол и ресвератрол, также значимо повысилась качество сна ($p < 0,001$), по данным опросника профиля здоровья Ноттингема [18].

Сублингвальные формы ресвератрола

Биодоступность ресвератрола в конвенционной форме — в виде таблетированных форм для перорального приема —

¹¹ Фесюн А.Д., Кончугова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Способ использования увлажняющего геля для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2765823 C1, 03.02.2022 г. Заявка № 2021116779 от 09.06.2021 г.

¹² Фесюн А.Д., Кончугова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Гель увлажняющий для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2767694 C1, 18.03.2022 г. Заявка № 2021116768 от 09.06.2021 г.

низкая, широко варьирует и зависит от метаболизма в кишечнике, циркадных ритмов и первичного прохождения через печень. Низкая биодоступность ресвератрола при пероральном приеме (менее 1%) ограничивает его терапевтическую эффективность. Проблемы перорального приема заключаются в низкой растворимости и нестабильности — транс-ресвератрол быстро метаболизируется в печени (процессы глюкуронизации и сульфатирования) [19].

Рациональный путь доставки вещества в кровь обеспечивается использованием сублингвальных форм [19]. Слизистая подъязычной области богата капиллярами, что обеспечивает быстрое поступление (пиковая концентрация достигается за 5–15 минут), при этом удается избежать пресистемного печеночного метаболизма — молекула попадает в системный кровоток, минуя портальную вену [19].

Разработаны инновационный сублингвальный спрей и таблетки для рассасывания на основе транс-ресвератрола с целью оптимизации его эффектов, повышения биодоступности, возможности комбинированного применения с витаминами D3 и E (Феминатабс и Феминаспрей) [20, 21]. Результаты клинических исследований подтвердили, что сублингвальная форма транс-ресвератрола адекватна для значительного повышения качества жизни женщин в период менопаузы за счет поступления препарата непосредственно в системный кровоток через слизистую ротовой полости благодаря инновационной запатентованной технологии доставки компонентов NANOEMULSION DELIVERY SYSTEM, что позволяет избежать метаболизма в печени при первичном прохождении [20, 21].

Были проведены исследования, цель которых — установить эффективность нового нутрицевтического продукта на основе транс-ресвератрола в коррекции симптомов, связанных со снижением уровней эстрогенов у женщин в постменопаузе, в частности приливов жара [18, 20, 21]. В работе R. Milia определяли динамику наиболее распространенных проявлений климактерического синдрома с помощью анализа общего балла по шкале оценки менопаузальных симптомов (Menopause Rating Scale) на фоне приема транс-ресвератрола в сочетании с витаминами D и E в виде сублингвально-

го спрея (Феминаспрей). Режим приема — 4 впрыскивания дважды в день в течение 3 месяцев. Зафиксировано статистически значимое снижение общего балла по шкале оценки менопаузальных симптомов, а также среднего балла при оценке приливов ($p = 0,01$) [20].

Сублингвальная форма доставки транс-ресвератрола нового поколения Феминаспрей эффективна в качестве средства скорой помощи при приливах жара. Основным преимуществом сублингвального применения наноспрея является высокая скорость купирования вазомоторных эпизодов при использовании как изолированно, так и в дополнение к МГТ.

Феминатабс — оптимальная комбинация фитоэстрогенов и витаминов с эстрогеноподобным эффектом для комплексной поддержки женского организма в период менопаузального перехода [14, 20]¹³. В отличие от Феминаспрея таблетки могут быть использованы в качестве средства базовой помощи пациенткам — ежедневно сублингвально в профилактическом режиме.

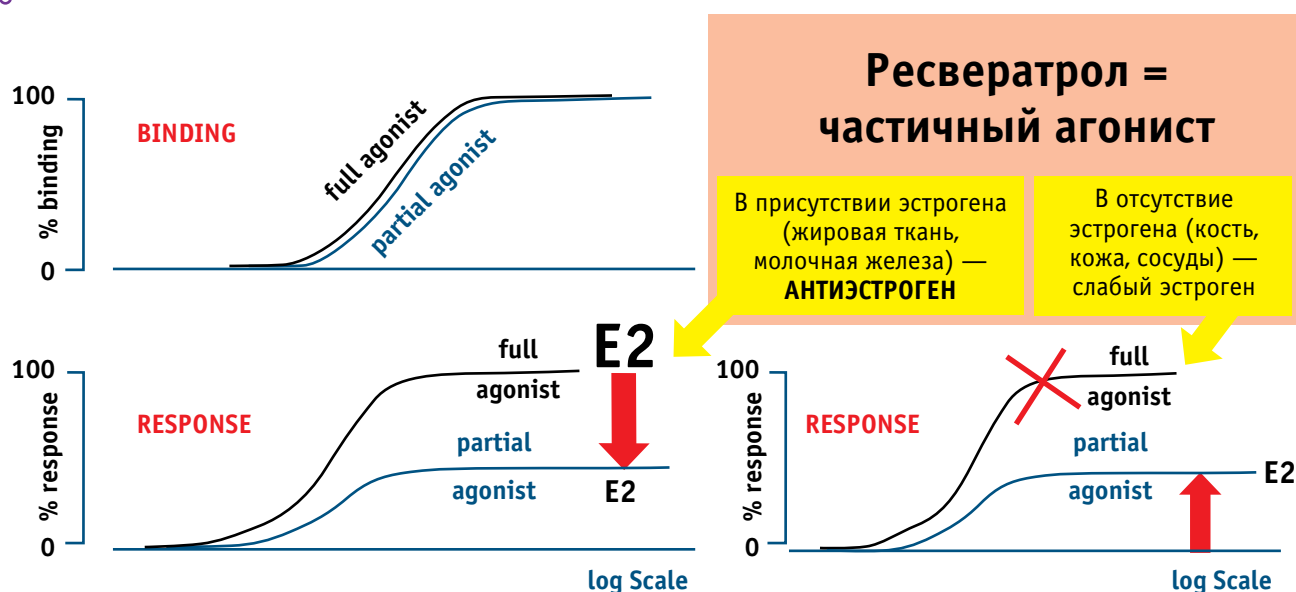
Мультитаргетные эффекты транс-ресвератрола

Модулирующее влияние ресвератрола реализуется за счет нескольких механизмов действия. Первый заключается в вазопротекторном влиянии, включающем вазодилатацию за счет усиления синтеза оксида азота и увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности в крови. Кроме того, ресвератрол снижает выработку эндотелина, что модифицирует ангиогенез, проявляет антиатеросклеротическое, антиагрегантное действие [14]. Таким образом, продемонстрированы потенциальные эффекты ресвератрола в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Второй механизм реализуется за счет уменьшения экспрессии транскрипционного ядерного фактора κB (nuclear factor κ light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB), опосредованно, через активацию сиртуинов [14]. Антивозрастное действие ресвератрола доказано в связи с возможностью медиации активности одного из белков семейства сиртуинов (Sirt1) и уменьшения выраженности окислительного стресса. Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях,

Рис. Ресвератрол — частичный агонист эстрогеновых рецепторов = агонист-антагонист в зависимости от тканевого контекста

Fig. Resveratrol — partial estrogen receptor agonist = agonist-antagonist depending on the tissue context



¹³ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Предполагается, что повышение функциональной активности сиртуинов способно повлиять на продолжительность жизни [13, 14], и это вызывает интерес к потенциальным геропротективным эффектам молекулы транс-ресвератрола.

Третий механизм действия ресвератрола заключается в снижении экспрессии генов липогенеза и уменьшении выраженности инсулинорезистентности. Кроме того, при диете, богатой жирами, ресвератрол способствовал снижению уровней липидов в крови и печени. Данные гепатопротективные и липолитические механизмы действия ресвератрола имеют терапевтическое значение для пациентов обоего пола с избыточной массой тела, метаболическими нарушениями, составляющих группу риска по развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [22, 23].

Ресвератрол модулирует мозговой кровоток через несколько установленных путей, включая сиртуины и аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу. Будучи структурно похожим и имитирующим активность 17β -эстрадиола, ресвератрол также может действовать на ЭР- α и ЭР- β , которые в избытке экспрессируются на эндотелии гиппокампа и фронтальных отделах коры, для оптимизации мозгового кровотока и модуляции когнитивных функций мозга [13, 24].

Имеются данные о благоприятном влиянии низких доз транс-ресвератрола на когнитивную функцию у женщин в постменопаузе при применении молекулы в течение 24 месяцев. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного интервенционного исследования RESHAW с участием 146 женщин в возрасте 45–85 лет, транс-ресвератрол (75 мг, капсулы для перорального применения) оказывал благоприятное действие на общую когнитивную производительность (увеличение на 33% по сравнению с показателем группы плацебо, $p = 0,005$). Анализ подгрупп показал, что у женщин старше 65 лет наблюдалось относительное улучшение вербальной памяти при приеме ресвератрола ($SD = 0,17 \pm 0,11$) в сравнении с таковой у женщин 45–65 лет ($p = 0,031$) [24].

Влияние фитоэстрогенов на биомаркеры минеральной плотности костной ткани и кардиопротекторные эффекты

Данные исследований влияния биофлавоноидов на МПКТ неоднозначны [25]. Так, 24-месячное рандомизированное контролируемое исследование в большой когорте женщин с остеопенией в постменопаузе убедительно доказало, что существуют клинические показания для назначения изофлавонов сои с целью уменьшения костной резорбции и профилактики остеопороза. Отмечено прогрессивное увеличение МПКТ шейки бедренной кости: с 3,5% за 12 месяцев до 9,3% к концу исследования при ежедневном приеме 56 мг генистеина, 500 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D [26]. Изменения МПКТ были связаны с возрастанием уровня остеопротегерина, растворимого рецептора-ловушки для рецепторного активатора лиганда NF- κ B (RANKL), который подавляет дифференциацию и функцию остеокластов. Показано, что изофлавоны сои улучшают функцию эндотелия; однако ни один из исследователей не связывал пользу для костной ткани с улучшением функции сосудов [25, 26].

Лонгитюдное исследование пожилых жителей города Даббо в Новом Южном Уэльсе Австралии выявило ежегодное снижение МПКТ шейки бедренной кости на $0,96 \pm 4,08\%$ и МПКТ поясничного отдела позвоночника на $0,04 \pm 3,09\%$ у женщин старше 60 лет [27]. Результаты параллельного ана-

лиза показали уменьшение МПКТ шейки бедренной кости на 1% в группе плацебо, что соответствует ежегодному темпу снижения в популяции. В группе ресвератрола МПКТ шейки бедренной кости уменьшилась от исходного значения на 0,34% после 12 месяцев приема добавок, что свидетельствовало о возможности замедления снижения МПКТ посредством регулярного приема добавок ресвератрола.

С другой стороны, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ресвератрола хорошо известны [28]. В исследовании зависимости реакции от дозы у взрослых с сахарным диабетом 2 типа обнаружено, что ресвератрол в дозе 75 мг был столь же или более эффективен, чем в дозах 150 мг и 300 мг, для усиления церебральной вазодилатации и улучшения устойчивого внимания [27, 28]. Сообщали об улучшении цереброваскулярной функции у женщин в постменопаузе после 14 недель приема ресвератрола, что объяснялось частичной опосредованной активацией ЭР на эндотелиальных клетках для облегчения вазодилатации.

Антипролиферативное действие транс-ресвератрола

Внимание к препарату транс-ресвератрола значительно возросло после проявления в исследованиях его терапевтического влияния на онкологические процессы — ресвератрол ингибирует появление опухоли и препятствует ее распространению и прогрессированию, оказывая антипролиферативное действие на клетки опухолей [14, 29]. Первые данные об антипролиферативном эффекте ресвератрола получены на клетках карциномы молочной железы человека. Клинические исследования показывают, что химиопрофилактические свойства транс-ресвератрола обусловлены апоптотическими и антиангиогенными свойствами, остановкой клеточного цикла, ингибированием киназы [29].

В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования у женщин с повышенным риском РМЖ [11] выявлено, что ресвератрол вызывает независимые от ЭР антипролиферативные эффекты, которые, вероятно, опосредованы активацией клеточного апоптоза [14]. Более того, есть данные о том, что ресвератрол оказывает протективное воздействие на ткани молочной железы у женщин группы высокого риска.

Поскольку процессы пролиферации имеют отношение к патофизиологии эндометриоза, в последние годы возрос интерес к применению транс-ресвератрола при этой патологии. Тщательно исследованы его основные молекулярные и клеточные механизмы. Описаны защитные эффекты ресвератрола, которые опосредованы сетью нескольких сигнальных путей клеток, вызывающих подавление пролиферации в эндометриоидных поражениях, индукцию апоптоза, уменьшение воспаления, ангиогенеза и окислительного стресса, а также ингибирование адгезии и инвазии [15].

Биологическое влияние комбинации ресвератрола и витамина D3 на ткани яичников

Итальянские исследователи продемонстрировали, что транс-ресвератрол оказывает более выраженное действие при введении в сочетании с витамином D в клетки яичников. В клетках яичников отмечены двухфазные биологические эффекты, увеличение количества жизнеспособных клеток. Результаты подтвердили антиоксидантные свойства ресвератрола, опосредованные модуляцией супероксиддисмутазы.

Более того, следует отметить, что кооперативные эффекты комбинации ресвератрола и витамина D стали возможными благодаря одновременному действию на ЭР и на рецепторы витамина D. Это имеет большое значение для тропизма к яичникам, поскольку в яичниках ресвератрол оказывает антипролиферативное и снижающее уровни андрогенов действие на тека-интерстициальные клетки и цитостатическое влияние на гранулезные клетки [30].

Кроме того, выявлено, что ресвератрол может увеличивать фолликулярный резерв и продлевать продолжительность жизни яичников как антивозрастной агент. На основании полученных благоприятных данных в отношении модуляции эндометриоидных гетеротопий в вышедших в 2021 г. «Алгоритмах ведения пациенток с эндометриозом» рассмотрена возможность использования сублингвального транс-ресвератрола у женщин с климактерическим синдромом и эндометриозом в анамнезе [31].

Безопасность ресвератрола

Поскольку свойства ресвератрола весьма многообразны, вполне закономерно возникает вопрос о наличии возможных неблагоприятных эффектов при его применении. Опубликованы результаты исследований, свидетельствующие, что прием ресвератрола, как правило, хорошо переносится и относительно безопасен [5, 6]. При исследовании у добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечалась лишь преходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не было¹⁴. Ресвератрол не

имеет побочных эффектов при дозах, не превышающих 1 г в сутки [11, 13]¹⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение климактерических проявлений у женщин должно быть комплексным и индивидуализированным с учетом потребностей каждой пациентки, превентивно снижающим риски поздних проявлений менопаузы, повышающим качество жизни женщин и мотивирующим к сохранению здоровья.

В современных исследованиях продемонстрированы различные механизмы воздействия транс-ресвератрола и комплексных препаратов, определена их высокая эффективность в отношении вегетососудистых, неврологических и психоэмоциональных симптомов, а также других состояний, связанных со снижением уровней эстрогенов у женщин в перименопаузе.

Применение фитоэстрогенов имеет широкие возможности в персонализированной менопаузальной фитотерапии, стратегия повышения биодоступности новых технологий фитотерапии способна влиять на эстрогенодефицитные состояния женщин с большей эффективностью.

Очевидным достоинством сублингвальных форм транс-ресвератрола является то, что их состав стандартизирован, они имеют более выраженную активность, и существует обширная обоснованная доказательная база, подтверждающая их пользу.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Марченкова Л.А. — разработка концепции статьи, обзор и систематизация материала, утверждение рукописи для публикации; Котенко Н.В., Карева Е.Н. — поиск и систематизация материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Marchenkova, L.A. — development concepts of the article, review and systematization of the material, manuscript approval; Kotenko, N.V., Kareva, E.N. — search and systematization of the material.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Марченкова Лариса Александровна / Marchenkova, L.A. — к. м. н., заведующая отделением реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, заведующая отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-1886-124X>. E-mail: lr-march@rambler.ru

Котенко Наталья Владимировна / Kotenko, N.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, врач-гинеколог ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8216-2780. <https://orcid.org/0000-0001-6501-791X>. E-mail: doktorkot@gmail.com

Карева Елена Николаевна / Kareva, E.N. — д. м. н., профессор кафедры фармакологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lambrinoudaki I., Armeni E., Goulis D., Bretz S. et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1–14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.04.008
2. Менопаузальная гормональная терапия: междисциплинарная проблема — совместное решение. Инновационная фармакотерапия. 2024;6(24):16–24. *Menopausal hormone therapy: interdisciplinary problem — joint solution. Innovative Pharmacotherapy*. 2024;6(24):16–24. (in Russian)

3. Panay N., Palacios S., Davison S., Baber R., Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM*. 2021;2(3):178–83. DOI: 10.53260/GREM.212037
4. Di Stasi V., Verde N., Maseroli E., Scavellio I. et al. Female sexual dysfunction as a warning sign of chronic disease development. *Curr. Sex. Health Rep*. 2019;11:307–19 DOI: 10.1007/s11930-019-00229-4
5. Лунева О.И., Казакова А.В., Казаков В.Ф., Спиридонова Н.В. и др. Концепция «4П» — медицины будущего: пути реализации.

¹⁴ Фесюн А.Д., Кончужова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Способ использования увлажняющего геля для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2765823 C1, 03.02.2022 г. ...

¹⁵ Там же.

- Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020;2:43–7. Lineva O.I., Kazakova A.V., Kazakov V.F., Spiridonova N.V. et al. Conception “4P” — medicine of the future: ways of implementation. *Kremlin Medicine Journal*. 2020;2:43–7. (in Russian). DOI: 10.26269/6hvq-6n25
6. Серов В.Н., Юренина С.В., ред. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:210–21. Serov V.N., Yureneva S.V., eds. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri- and postmenopause. Joint position statement of RSOG RAM, AGE, RAOP experts. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:210–21. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.3.210-221
7. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
8. Альтернативная терапия климактерического синдрома. Инновация для поддержки здоровья женщины в периоде менопаузы. II Национальный конгресс по менопаузе. Сателлитный симпозиум компании «Эбботт». Эффективная фармакотерапия. 2021;17(19):68–75. Alternative therapy of menopausal syndrome. Innovation to support women's health during menopause. II National Menopause Congress. Abbott Satellite Symposium. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(19):68–75. (in Russian)
9. Молдованова М.В., Марченкова Л.А. Эффективность комбинированного применения ингаляций ксенона и общей криотерапии в лечении климактерического синдрома. Остеопороз и остеопатии. 2024;27(S1):14–15. Moldovanova, M.V., Marchenkova, L.A. Efficacy of a Combination of Xenon Inhalations and General Cryotherapy in the Management of Menopausal Syndrome Osteoporosis and Bone Diseases. 2024;27(S1):14–15. (in Russian). DOI: 10.14341/oste020242715
10. Котенко Н.В., Барашков Г.Н., Саламадина Г.Е., Борисевич О.О. Оценка эффективности физиотерапевтических методов лечения ранних менопаузальных расстройств. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):58–62. Kotenko N.V., Barashkov G.N., Salamadina G.E., Borisevich O.O. Assessment of the effectiveness of physiotherapeutic methods for management of early menopause disorders. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):58–62. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-58-62
11. Dahlman-Wright K., Cavaillès V., Fuqua S.A., Jordan V.C. et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006;58(4):773–81. DOI: 10.1124/pr.58.4.8
12. Heldring N., Pike A., Andersson S., Matthews J. et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol. Rev.* 2007;87(3):905–31. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006. PMID: 17615392.
13. Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвоцина Т.Н. Новые возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):92–6. Vinokurova E.A., Ismailova D.Kh., Khvoschina T.N. New possibilities of personalised menopausal phytotherapy with resveratrol. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):92–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96
14. Карева Е.Н., Сметник А.А. Эстрогеноподобные и антиоксидантные свойства ресвератрола с позиций клинического фармаколога и клинициста. *Акушерство и гинекология*. 2021;12:37–84. Kareva E.N., Smetnik A.A. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol in clinical pharmacology and therapeutic use. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:37–48 (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48
15. Messina M.J., Persky V., Setchell K.D., Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer*. 1994;21(2):113–31. DOI: 10.1080/01635589409514310
16. Nechuta S.J., Caan B.J., Chen W.Y., Lu W. et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(1):123–32. DOI: 10.3945/ajcn.112.035972
17. “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–90. DOI: 10.1097/GME.0000000000002200
18. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
19. Asensi M., Ortega A., Mena S., Feddi F. et al. Natural polyphenols in cancer therapy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011;48(5–6):197–216. DOI: 10.3109/10408363.2011.631268
20. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing trans-resveratrol. *Prog. Nutr.* 201517(1):68–72.
21. Leo L., Surico D., Deambrogio F., Scatuzzi A. et al. Dati preliminari sull'efficacia del resveratrolo in una nuova formulazione nel trattamento delle hot flushes. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flushes. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):475–83. (in Italian)
22. Méndez-del Villar M., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Pérez-Rubio K.G. et al. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014;12(10):497–501. DOI: 10.1089/met.2014.0082
23. Wong R.H., Raederstorff D., Howe P.R. Acute resveratrol consumption improves neurovascular coupling capacity in adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2016;8(7):425. DOI: 10.3390/nu8070425
24. Thang Zaw J.J., Howe P.R., Wong R.H. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardiometabolic markers in postmenopausal women: a 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin. Nutr.* 2021;40(3):820–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.025
25. Uberti F., Morsanuto V., Aprile S., Ghirlanda S. et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue. *J. Ovarian Res.* 2017;10(1):61. DOI: 10.1186/s13048-017-0357-9
26. Asis M., Hemmati N., Moradi S., Nagulapalli Venkata K.C. et al. Effects of resveratrol supplementation on bone biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1457(1):92–103. DOI: 10.1111/nyas.14226
27. Martiniakova M., Babikova M., Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020;71(3). DOI: 10.26402/jpp.2020.3.01
28. Wong R.H., Thang Zaw J.J., Xian C.J., Howe P.R. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2020;35(11):2121–31. DOI: 10.1002/jbmr.4115
29. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E. et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. DOI: 10.1080/01635581.2012.654926
30. Kolahdouz Mohammadi R., Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (review). *Biomed. Pharmacother.* 2017;91:220–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.078
31. Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I. et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil. Steril.* 2021;116(3 suppl.):E474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.028

Поступила / Received: 20.05.2025

Принята к публикации / Accepted: 12.06.2025

Возможности внутриутробной коррекции хориоангиомы

Н.В. Косовцова, Э.А. Нестерова ✉, Я.Ю. Поспелова, Т.В. Маркова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России;
Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель. Представить опыт применения лазерной коагуляции сосудов для лечения неиммунной водянки плода, возникшей на фоне хориоангиомы плаценты.

Основные положения. Описана серия клинических наблюдений пациенток с хориоангиомой плаценты и формированием неиммунной водянки плода с различными исходами беременности. Продемонстрирован опыт купирования данного осложнения посредством внутриутробного вмешательства — лазерной коагуляции сосудов.

Заключение. При своевременном хирургическом лечении, внутриутробной коагуляции сосудов, питающих хориоангиому, возможно купирование водянки у плода и последующее родоразрешение в доношенном сроке.

Ключевые слова: хориоангиома, неиммунная водянка, лазерная коагуляция сосудов.

Для цитирования: Косовцова Н.В., Нестерова Э.А., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. Возможности внутриутробной коррекции хориоангиомы. Доктор.Ру. 2025;24(5):110–115. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-110-115

The Possibilities of Intrauterine Correction of Chorioangioma

N.V. Kosovtsova, E.A. Nesterova ✉, Ya.Yu. Pospelova, T.V. Markova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care; Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To present the experience of using laser vascular coagulation for the treatment of non-immune hydrops fetalis associated with placental chorioangioma.

Key points. A series of clinical cases of pregnant women with placental chorioangioma and non-immune hydrops fetalis with varying pregnancy outcomes is described. The experience of managing this complication through intrauterine intervention — laser vascular coagulation — is demonstrated.

Conclusion. Timely surgical treatment with intrauterine laser coagulation of vessels supplying the chorioangioma can resolve fetal hydrops and enable subsequent term delivery.

Keywords: chorioangioma, non-immune hydrops, laser vascular coagulation.

For citation: Kosovtsova N.V., Nesterova E.A., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. The possibilities of intrauterine correction of chorioangioma. Doctor.Ru. 2025;24(5):110–115. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-110-115

ВВЕДЕНИЕ

Хориоангиомы — наиболее распространенные доброкачественные опухоли плаценты, встречающиеся в 0,2–139 случаях на 10 000 родов [1, 2]. Хориоангиомы больших размеров (диаметром более 4–5 см) диагностируются редко, в 0,2–4 случаях на 10 000 родов.

Установлено, что хориоангиомы преимущественно выявляются у первородящих, беременных плодом женского пола, при многоплодной беременности, у беременных с сахарным диабетом и гипертонией [3, 4]. В части исследований отмечается генетическая предрасположенность к возникновению хориоангиом. Описано также влияние хронической гипоксии на повышение частоты данного осложнения [3, 4].

В зависимости от особенностей гистологического строения и состояния сосудистых структур выделяют три типа хориоангиом плаценты [5, 6]:

- Образования низкодифференцированного типа. Значительная часть сосудистого новообразования представлена клеточными структурами с невысокой дифференцирующей способностью. При данном типе хориоангиомы клинические симптомы в большинстве случаев отсутствуют.

- Хориоангиомы ангиобластического типа. Данный тип сосудистого новообразования является самым опасным и распространенным среди всех хориоангиом. Для такой опухоли характерно наличие разветвленной сосудистой сетки, а также шунтов артериовенозного типа.

- Хориоангиомы дегенеративного типа. Опухоль данного типа имеет низкую васкуляризационную степень. Дегенеративные изменения в новообразовании и по его контуру приводят к образованию полостей без сосудистых соединений. Данный тип хориоангиом характеризуется бессимптомным течением.

Опухоли ангиобластического типа являются наиболее распространенными и обуславливают осложненное течение беременности, связанное с развитием неиммунной водянки плода на фоне сердечно-сосудистой недостаточности. Большие хориоангиомы, имеющие разветвленную сосудистую сеть, формируют артериовенозный шунт, что приводит к неадекватному газообмену в терминальных ворсинках и депонированию крови. Артериовенозный шунт может направлять кровь в двух направлениях — от плода и к плоду, создавая предпосылки для тяжелых гемодинамических и метаболических нарушений. Следствием таких изменений

✉ Нестерова Эльвира Арзамовна / Nesterova, E.A. — E-mail: elvira.nesterova.85@mail.ru

в случае направления крови от плода является развитие внутриутробной анемии, тромбоцитопении, печеночной недостаточности, гипопротейнемии, сердечной недостаточности, возникновение многоводия. При направлении крови к плоду происходит увеличение венозного возврата к сердцу плода, что приводит к формированию гиперволемии, полицитемии, сердечной недостаточности и развитию многоводия [7].

Небольшие хориоангиомы не оказывают негативного воздействия на мать и плод.

Методы внутриутробного лечения хориоангиом можно разделить на две группы: радикальные и паллиативные. К радикальным операциям относятся фетоскопическая лазерная коагуляция сосудов хориоангиомы под ультразвуковой навигацией, перевязка сосудов под фетоскопическим контролем, инъекции спирта в сосуды опухоли, эмболизация сосудов микроспиральями. Среди паллиативных методов — амниоредукция, внутриматочная трансфузия эритроцитарной массы при выраженной анемии плода, трансплацентарная фармакотерапия при выраженной сердечной недостаточности [8].

Четкие показания к радикальному лечению хориоангиомы в настоящее время отсутствуют, тактика ведения зависит от размера, расположения опухоли, наличия поверхностных или внутриплацентарных питающих сосудов [8].

Р. Hosseinzadeh и соавт. при нормальных значениях пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии плода, отсутствии признаков водянки, многоводия использовали дополнительный критерий оценки сердечной дисфункции плода — комбинированный сердечный выброс. При увеличении данного параметра (более 425 мл/мин/кг) чаще наблюдалось развитие тяжелой сердечной недостаточности, ведущей к смерти плода, что, по мнению авторов, требовало радикального лечения хориоангиомы [9].

В статье представлены данные клинических наблюдений трех пациенток ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) с хориоангиомой плаценты и развитием неиммунной водянки плода с различными исходами беременности.

Лазерная коагуляция сосудов, питающих хориоангиому, проводилась под контролем фетоскопии с помощью лазера Dornier Medilas Fibertom 8100 мощностью 60 Вт и длиной волны 400 нм. Состояние кровотока в хориоангиоме контролировали посредством цветовой доплерометрии. Ультразвуковые исследования (УЗИ) проводились с использованием ультразвукового аппарата Voluson E8 с применением конвексного датчика M 6C (2–6 MHz) и магнитно-резонансного томографа GE Signa HDxt 1.5T.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка Н., 36 лет, первородящая. Беременность наступила в результате ВРТ ЭКО в связи с бесплодием, 4-я попытка.

В 12–13 недель выполнен 1-й ультразвуковой перинатальный скрининг: врожденных пороков развития (ВПР) у плода не установлено, риск хромосомных аномалий низкий.

В сроке 19–20 недель при проведении 2-го ультразвукового пренатального скрининга на плодовой поверхности плаценты выявлено образование 47 × 17 мм с выраженным кровотоком.

В сроке беременности 23–24 недели по месту жительства при УЗИ в динамике установлено, что образование увеличилось до 57 × 43 мм. Индекс амниотической жидкости (ИАЖ) — 19,7 см. В связи с быстрым ростом опухоли (1 см за 2 недели)

пациентка направлена в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России для обследования и определения дальнейшей тактики ведения беременности.

При госпитализации проведено обследование, в том числе УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Данные УЗИ: один живой плод в головном предлежании с предполагаемой массой (ПМП) 566 г, ИАЖ — 12 см. Кровоток в артериях пуповины и средней мозговой артерии плода в пределах нормы. На плаценте в проекции корня пуповины визуализируется образование с четкой гиперэхогенной капсулой с изогенным содержимым, диаметром 54 × 48 мм, с выраженным внутриопухолевым кровотоком, — хориоангиома плаценты. Индекс васкуляризации — 47%. Диаметр нижней полой вены у плода — 7,1 мм. Визуализируется основной питающий артериальный сосуд со скоростью потока 20 см/с (рис. 1). Диагноз подтвержден при проведении МРТ.

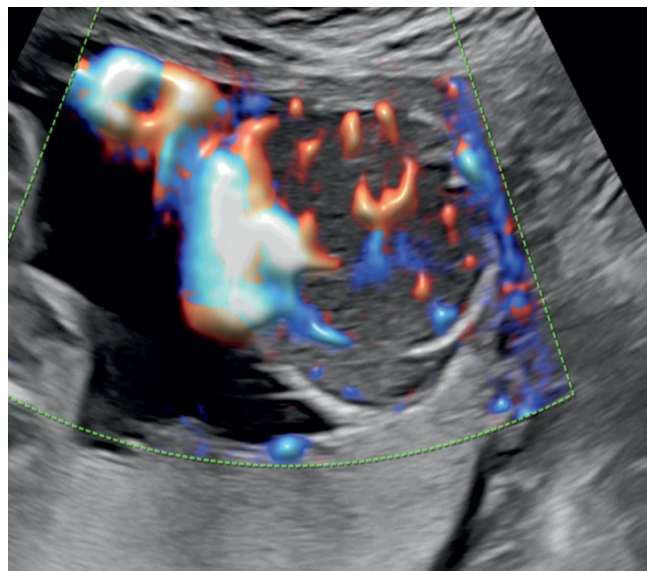
Тактика ведения пациентки определена на акушерском консилиуме: в связи с большими размерами и быстрым ростом опухоли, с целью профилактики дальнейшего роста образования и развития осложнений у женщины и плода решено провести коагуляцию питающих хориоангиому сосудов, согласие пациентки получено.

Под ультразвуковым контролем через иглу G18 лазером 400 нм проведена коагуляция трех крупных артериальных сосудов хориоангиомы. Послеоперационный период прошел без осложнений. УЗИ после операции показало практически полное отсутствие кровотока в образовании, индекс васкуляризации — 3% (рис. 2). Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью на 3-и сутки после операции.

При УЗИ в 26–27 недель беременности кровотоки в сосудах пуповины и средней мозговой артерии плода без патологии, количество амниотической жидкости (ИАЖ) в норме, плод соответствовал сроку гестации, выявлено образование

Рис. 1. Беременность 23–24 недели. Хориоангиома плаценты с выраженной васкуляризацией. Здесь и далее иллюстрации авторов

Fig. 1. Pregnancy, 23–24 weeks. Placental chorioangioma with pronounced vascularisation. Illustrations by authors



55 × 44 × 43 мм, аваскулярное, индекс васкуляризации — 0,7% (рис. 3, 4).

Пациентка была родоразрешена по месту жительства способом операции кесарева сечения в 38–39 недель в связи со слабостью родовой деятельности. Масса плода — 3250 г, рост — 51 см, по шкале Апгар на 1-й минуте — 8 баллов, на 5-й минуте — 9 баллов.

Макроскопически определена плацента массой 1000,0 г, размерами 18,0 × 19,0 × 3,0 см, рыхлая, с наличием опухоли, расположенной в толще, ближе к хориальной пластинке. Отмечено оболочечное прикрепление пуповины. Опухолевидное образование округлое, размерами 5,0 × 4,5 × 4,0 см, с наличием капсулы, плотноэластической консистенции. Микроскопическая картина биоптата опухоли плаценты: хориоангиома ангиобластического типа (рис. 5).

Рис. 2. Беременность 24 недели 2 дня.

Хориоангиома плаценты после фетоскопической лазерной коагуляции питающих ее сосудов

Fig. 2. Pregnancy, 24 weeks 2 days. Placental chorioangioma after laser coagulation of feeding vessels using a fetoscope

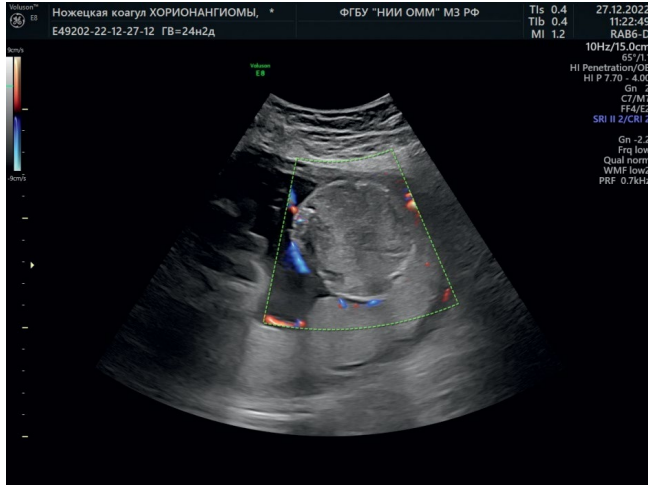


Рис. 3. Беременность 26 недель 5 дней.

Хориоангиома плаценты после фетоскопической лазерной коагуляции питающих ее сосудов

Fig. 3. Pregnancy, 26 weeks 5 days. Placental chorioangioma after laser coagulation of feeding vessels using a fetoscope



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка А., 33 лет, первородящая. Беременность осложнилась в I триместре перманентной угрозой прерывания, сопровождавшейся кровянистыми выделениями из половых путей. Проводилась сохраняющая терапия в условиях стационара.

В сроке 12–13 недель гестации проведен скрининг I триместра: по результатам УЗИ врожденных пороков развития не выявлено. Установлена ретрохориальная гематома.

По данным биохимического скрининга хромосомной патологии у плода не выявлено. По результатам неинвазивного пренатального тестирования определен низкий риск наличия анеуплоидии по 13-й, 18-й, 21-й и X хромосомам.

Впервые в сроке беременности 19–20 недель выявлен врожденный порок развития мочевыделительной системы плода — агенезия правой почки. Установлены задержка роста плода, маловодие.

Рис. 4. Беременность 26 недель 5 дней.

Хориоангиома плаценты после фетоскопической лазерной коагуляции питающих ее сосудов, индекс васкуляризации (VI) — 0,7%

Fig. 4. Pregnancy, 26 weeks 5 days. Placental chorioangioma after laser coagulation of feeding vessels using a fetoscope, vascularisation index (VI) 0.7 %



Рис. 5. Плацента, плодовая поверхность, хориоангиома

Fig. 5. Placenta, foetal surface, chorioangioma



В 20 недель гестации выполнен кордоцентез, по данным молекулярно-генетического исследования диагностирован нормальный диплоидный кариотип.

В 23–24 недели беременности пациентка была госпитализирована в областной перинатальный центр по месту жительства. Данные УЗИ: ПВП — 395 г, нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) 1А степени. ИАЖ — 4,5 см.

В сроке 24–25 недель гестации женщина госпитализирована в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденного (дексаметазон 12 мг 1 раз в сутки, два дня). Результаты УЗИ: ПМП — 350 г, врожденный порок развития мочевыделительной системы плода: агенезия правой почки, гипоплазия носовой кости, периназальный отек, маловодие (ИАЖ — 6 см), НМПК. Плацента занимает 2/3 полости матки. В структуре плаценты выявлено гиперэхогенное, аваскулярное образование 123 × 55 мм — хориоангиома гигантских размеров (рис. 6).

Течение беременности осложнилось тяжелой преэклампсией (протеинурия в разовой порции мочи — 3,0 г/л, протеинемия — 58,0 г/л, аспартатаминотрансфераза — 81,0 Е/л, аланинаминотрансфераза — 91,5 Е/л, тромбоцитопения — 103 × 10⁹/л, гемоглобин — 110 г/л).

Учитывая признаки тяжелой преэклампсии у первобеременной на фоне выраженной ишемии плаценты и гигантской хориоангиомы, врожденный порок развития и задержку роста плода, перинатальный консилиум принял решение о родоразрешении путем кесарева сечения в интересах женщины. Родилась девочка, масса тела — 430 г, рост — 26 см, по шкале Апгар на 1-й минуте — 3 балла, на 5-й минуте — 6 баллов. Ребенок умер на 11-е сутки жизни.

По данным морфологического исследования биопсийного материала установлена хориоангиома ангиобластического типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 3

Пациентка К., 40 лет, повторнобеременная. Беременность наступила самостоятельно. В анамнезе одно прерывание беременности по желанию, одно оперативное абдоминальное родоразрешение в связи с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке 34–35 недель гестации, новой короновирусной инфекцией средней степени тяжести.

При настоящей беременности в сроке 12–13 недель выполнен скрининг I триместра, ВПР не выявлено. Толщина миометрия в области рубца после кесарева сечения — 5 мм. В структуре плаценты в месте прикрепления пуповины визуализировалось гипозоенное образование 16 × 9,4 × 13,4 мм с кровотоком в режиме цветового доплеровского картирования — хориоангиома. Рекомендована повторная консультация для продолжения пренатального обследования и обсуждения тактики ведения пациентки на областном перинатальном консилиуме в сроке беременности 20–21 неделя.

Данные УЗИ в 21 неделю гестации: ПМП — 480 г. Кардиомегалия (кардиофemorальный индекс (КФИ) — 0,65). Абдоминальный отдел пупочной вены расширен до 8,7 мм, гепатомегалия. Плацента располагается по передней стенке, выше места прикрепления пуповины визуализируется гипозоенное образование 100 × 63 × 78 мм — хориоангиома. Длина цервикального канала — 35 мм, внутренний зев сомкнут. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии — более 1,5 МоМ.

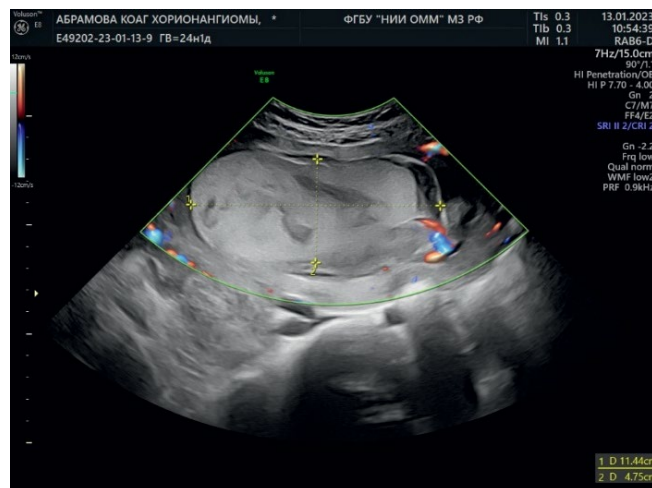
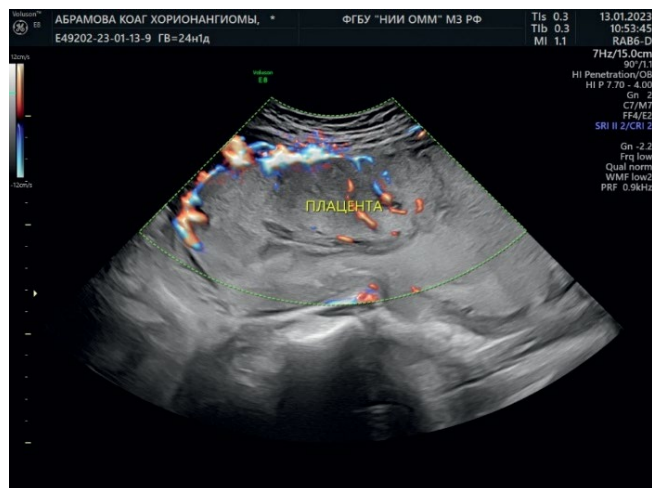
Проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, которыми рекомендована госпитализация в акушерский стационар для решения вопроса о выполнении фетоскопии, лазерной коагуляции сосудов, кровоснабжающих хориоангиому. Семья от госпитализации в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России отказалась.

В 22 недели гестации проведен областной акушерский консилиум, в рамках которого решено, что при хориоангиоме плаценты с прогрессирующим быстрым ростом, сопровождающейся декомпенсацией сердечной деятельности плода (кардиомегалией, гепатомегалией, асцитом, прогрессирующей неиммунной водянкой плода), крайне неблагоприятном прогнозе для жизни и здоровья ребенка, крайне высоком риске материнских осложнений показано искусственное прерывание беременности в данном сроке посредством фетотомии.

Пациентка была направлена в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. При УЗИ плода ПМП — 732 г, плацента по передней стенке матки, толщина плаценты — 57 мм. Хориоангиома — 119 × 77 × 91 мм, объемом 410 см³ (визуализировался крупный артериальный питающий сосуд). Анатомия плода: отек на голове до 9 мм, асцит — 7 мм, гидроторакс — 3,5 мм, КФИ — 0,9. Пиковая скорость

Рис. 6. Беременность 24 недели 1 день. Хориоангиома плаценты

Fig. 6. Pregnancy, 24 weeks 1 day. Placental chorioangioma



кровотока в средней мозговой артерии — 44 см/с (медиана: 1,5–1,7 МоМ). ИАЖ — 15 см. Заключение: беременность 22–23 недели. Головное предлежание. Неиммунная водянка плода. УЗИ-признаки анемии плода на фоне хорионангиомы больших размеров. Рубец на матке.

На следующий день после госпитализации в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России произошла антенатальная гибель плода.

В связи с отсутствием условий для родоразрешения через естественные родовые пути у пациентки с рубцом на матке от операции кесарева сечения и имеющейся хорионангиомой больших размеров (410 см³) было решено завершить беременность путем кесарева сечения.

По данным морфологического исследования биопсийного материала установлена хорионангиома ангиобластического типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущим методом диагностики хорионангиомы плаценты является УЗИ, выявление данного осложнения требует пристального и регулярного наблюдения за состоянием беременной и плода. Для оценки темпов роста опухоли, наличия признаков гиперваскуляризации и формирования патологического сосудистого шунта динамическое УЗИ необходимо проводить не реже 1 раза в 2 недели.

Паллиативная терапия является симптоматической и не устраняет причину заболевания, может применяться для пролонгирования беременности с целью повышения зрелости плода и дальнейшего родоразрешения. Радикальная терапия устраняет причину заболевания и позволяет пролонгировать беременность. Наименее инвазивным методом, по нашему мнению, является фетоскопическая лазерная

коагуляция питающих сосудов хорионангиомы под ультразвуковым контролем.

Хорионангиомы больших размеров (диаметром более 4–5 см) в основном являются образованиями ангиобластического типа и вызывают осложнения. В случае возникновения начальных признаков осложнений у пациентки или плода необходимо проводить лечение — фетоскопическую лазерную коагуляцию сосудов опухоли. Однако стоит учитывать, что крупные размеры гиперваскуляризированной опухоли с наличием артериовенозного шунта могут являться показанием для досрочного оперативного родоразрешения или прерывания беременности в связи с тяжелыми перинатальными осложнениями.

Среди представленных нами наблюдений в первом случае проведена своевременная коагуляция сосудов, питающих хорионангиому, что позволило пролонгировать беременность и родоразрешить пациентку в доношенном сроке. В двух последующих наблюдениях пациентки были поздно направлены в институт, что не позволило своевременно провести лазерную коагуляцию питающих сосудов, и в одном случае произошла антенатальная гибель плода, а в другом — появились осложнения как со стороны плода, так и со стороны пациентки, что потребовало досрочного родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенток с хорионангиомами необходимо направлять в перинатальные центры III уровня для проведения лечения с применением методов фетальной хирургии. При своевременном хирургическом лечении, внутритробоной коагуляции сосудов, питающих хорионангиому, возможно купирование водянки у плода и последующее родоразрешение в доношенном сроке.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Косовцова Н.В. — хирургическое лечение, диагностические исследования, анализ полученных данных, разработка концепции и плана статьи, написание текста, финальное редактирование; Маркова Т.В. — диагностические исследования, анализ полученных данных, разработка концепции и плана статьи, написание текста; Нестерова Э.А. — анализ полученных данных, сбор и обработка материалов, написание текста; Пospelova Я.Ю. — сбор и обработка материалов, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Kosovtsova, N.V. — surgical treatment, diagnostic investigations, analysis of the obtained data, development of the article's concept and structure, writing the text, final editing; Markova, T.V. — diagnostic investigations, analysis of the obtained data, development of the article's concept and structure, writing the text; Nesterova, E.A. — analysis of the obtained data, collection and processing of materials, writing the text; Pospelova, Ya.Yu. — collection and processing of materials, writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that they received no external funding for this study.

Информированное согласие / Consent for publication

Пациентки предоставили письменное согласие на обработку данных.
The patients provided written consent for data processing.

Об авторах / About the authors

Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., доцент, руководитель отдела биофизических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <http://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru
Нестерова Эльвира Ахзамовна / Nesterova, E.A. — к. м. н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-5591-6046>. E-mail: elvira.nesterova.85@mail.ru
Пospelova Яна Юрьевна / Pospelova, Ya.Yu. — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7790-4074. <http://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
Маркова Т. В. / Markova, T.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-4882-8494>. E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шелаева Е.В., Прохорова В.С., Нагорнева С.В. Хорионангиомы плаценты: диагностика и тактика ведения. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(3):124–34. Shelaeva E.V., Prokhorova V.S., Nagorneva S.V. Placental chorioangiomas: diagnosis and management. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):124–34. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD663124-134
2. Дмитриева С.Л., Дворянский С.А. Хорионангиома плаценты (клинический случай). Вятский вестник. 2022;3(75):93–6. Dmitrieva S.L., Dvoryansky S.A. Chorioangioma of the placenta. Clinical case. Medical Newsletter of Vyatka. 2022;3(75):93–6. (in Russian). DOI: 10.24412/2220-7880-2022-375-93-96
3. Dong T., Sher D., Luo Q. Pregnancy complications and adverse outcomes in placental chorioangioma: a retrospective cohort analysis. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020;33(13):2269–73. DOI: 10.1080/14767058.2018.1548598
4. Vig T., Tirkey R.S., Jacob S.E., Manoj Kumar R. et al. Placental chorioangioma with an emphasis on rare giant placental chorioangioma and associated maternal and perinatal outcome: clinicopathological study in a single centre. J. Family Med. Prim. Care. 2022;11(9):5116–22. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1708_21
5. Марайкин В.О., Петров Ю.А., Палиева Н.В., Московкина А.В. Опухоли плаценты: влияние на ход беременности и родов. Главный врач Юга России. 2021;5(80):15–9. Maraykin V.O., Petrov Yu.A., Palieva N.V., Moskovkina A.V. Placental tumors: impact on pregnancy and delivery. Chief Doctor of the South of Russia. 2021;5(80):15–9. (in Russian)
6. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Белоконева Т.С., Тезикова Т.А. и др. Гестационные и перинатальные исходы при гигантской хорионангиоме. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(4):72–6. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Belokoneva T.S., Tezikova T.A. et al. Gestational and perinatal outcomes in a giant chorioangioma. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(4):72–6. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20191904172
7. Белуза М.В., Капора Т.Ч., Васильев С.А., Курлович И.В. и др. Лечение хорионангиомы плаценты больших размеров путем фетоскопической лазерной коагуляции сосудов. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. 2024;17:9–14. Beluga M.V., Kapora T.Ch., Vasiliev S.A., Kurlovich I.V. et al. Treatment of large chorioangioma of the placenta by fetoscopic laser coagulation of blood vessels. Modern Perinatal Medical Technologies in Solving Problems of Demographic Security. 2024;17:9–14. (in Russian). DOI: 10.63030/2307-4795/2024.17.A.01
8. Agarwal N., Papanna R., Bergh E.P., Hernandez-Andrade E. et al. Management of large placental chorioangioma: two-port laser approach for fetal intervention. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2023;62(6):882–90. DOI: 10.1002/uog.26307
9. Hosseinzadeh P., Shamshirsaz A.A., Javadian P., Espinoza J. et al. Prenatal therapy of large placental chorioangiomas: case report and review of the literature. AJP Rep. 2015;5(2):e196–202. DOI: 10.1055/s-0035-1558829 

Поступила / Received: 23.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2025

Микронутриентная поддержка женщин перед наступлением и во время беременности: практическая значимость международного исследования UNONA

В рамках IV Конгресса «Право на жизнь» 23–25 апреля 2025 года состоялся круглый стол «Международное исследование UNONA: практическая значимость и возможность имплементации результатов и клинические рекомендации». Эксперты обсудили демографическую ситуацию в России и мире, роль микронутриентной поддержки, безопасность применения микронутриентов и расширение практики назначения витаминно-минеральных комплексов при прегравидарной подготовке и во время беременности.

Нерешенные вопросы рутинного применения витаминно-минерального комплекса у планирующих беременность и беременных

Ярмолинская Мария Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Витамины и минералы жизненно важны для развития ребенка на всех этапах, начиная с подготовки к зачатию и заканчивая грудным вскармливанием. Они играют ключевую роль в регуляции генетических и эпигенетических процессов.

Как сказал Нобелевский лауреат в области биологии П. Медавар, «генетика предполагает, а эпигенетика располагает». Это означает, что генетика задает потенциал, но его реализация зависит от множества факторов, включая питание и окружающую среду.

Нутригеномика — важная современная наука, изучающая влияние питания на генетические и эпигенетические процессы, определяющие, когда, где и как будут реализованы генетические программы.

Эпигенетическое регулирование — ключевой механизм, который определяет активность генов. Один из важнейших эпигенетических процессов — метилирование ДНК. Необходимые для него метильные группы поступают при участии фолиевой кислоты, а также витаминов B2, B6, B12, PP и C [1].

Мы заинтересованы не просто в увеличении рождаемости, а в здоровье наших детей, поэтому важно уделять внимание не только генетике, но и эпигенетическим факторам, которые могут повлиять на развитие ребенка.

Статистика показывает, что проблема витаминной недостаточности в России стоит очень остро. У 80% взрослых в стране наблюдается субоптимальный витаминный статус, а до 38% жителей, независимо от региона и времени года, страдают от полигиповитаминозов [2–5]. Это говорит о необходимости патогенетически обоснованной дотации витаминно-минеральных комплексов.

Но в современных условиях сложно обеспечить организм всеми нужными витаминами. Даже идеально сбалансированный рацион питания для взрослых (в среднем 2500 килокалорий) все равно будет содержать недостаточно витаминов.

В большинстве регионов России наблюдаются дефицит йода и недостаток железа, поэтому все менструирующие женщины в нашей стране, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), страдают от железодефицита. Им рекомендуется ежегодно в течение 3 месяцев профилактически принимать препараты железа. Доза может составлять 30 или 60 мг, что соответствует содержанию железа в препарате Элевит Пронаталь.

Множественный дефицит микроэлементов иногда возникает не только весной, но и летом и осенью, когда много фруктов и овощей, у людей любого возраста, независимо от профессии, места жительства и наличия заболеваний.

Важно отметить, что все витамины и минералы всегда действуют совместно:

- в фолатном обмене участвуют витамины B12, B6, B2, C, PP;
- витамин E предупреждает окисление ретиноидов (витамина A);
- кальций не усваивается без витамина D;
- аскорбиновая кислота восстанавливает витамин E и обеспечивает всасывание железа;
- витамин B6 способствует повышению всасывания магния в кишечнике, а магний участвует в активации пиридоксина в печени;
- цинк принимает участие в активации ретиноидов;
- в цикле Кребса участвуют витамины B1, B2, B6, B12, PP, пантотеновая кислота, биотин;
- селен является синергистом витамина E и йода, он необходим для усвоения йода организмом;
- интенсивность метаболизма йода зависит от обеспеченности организма витамином A, цинком, железом и селеном, совместное действие этих микронутриентов способствует нормальному функционированию щитовидной железы.

Дефицит одного витамина «парализует» функцию других и вызывает целую цепочку негативных последствий, что

обосновывает необходимость применения комплекса, а не отдельных витаминов.

Дискуссии о необходимости витаминно-минеральных комплексов продолжаются. Одни считают, что достаточно четырех ключевых компонентов: фолиевой кислоты, железа, витамина D и фосфата. Другие уверены, что организму требуется более широкий спектр витаминов и минералов.

ВОЗ рекомендует беременным принимать многокомпонентные микронутриентные добавки. Они содержат полный набор витаминов и минералов, включая железо и фолиевую кислоту.

Для беременных ВОЗ и ООН с учетом строгих стандартов разработали специальную формулу поливитаминного комплекса United Nations International Multiple Micronutrient Antenatal Preparation (UNIMMAP).

Она оптимально поддерживает потребности организма матери в витаминах и минералах. UNIMMAP также содержит компоненты, необходимые для полноценного развития малыша.

Исследования показали, что прием витаминно-минеральных комплексов, соответствующих UNIMMAP, улучшает перинатальные исходы. Он снижает риск анемии в третьем триместре на 34%, преждевременных родов — на 19%, перинатальной смерти (при приеме после 20-й недели) — на 11% [6, 7].

К сожалению, распространенность приема витаминно-минеральных комплексов в Российской Федерации крайне мала.

По статистике, только 4,6% людей регулярно принимают комплексные витаминные добавки. Остальные прибегают к ним лишь при болезни, обычно на короткий срок — 1–2 недели.

Своевременный прием витаминно-минеральных комплексов может положительно сказаться на течении беременности. Например, они способны снизить частоту выкидышей и мертворождений, особенно у женщин с анемией. Витаминно-минеральные комплексы также помогают уменьшить раннюю неонатальную смертность и предотвратить рождение детей с дефектами нервной трубки и другими пороками развития. Еще одна важная задача — снизить количество детей с очень низкой массой тела при рождении [8].

С целью оценки влияния витаминно-минерального комплекса Элевит на течение беременности было организовано исследование UNONA. Его цель — описать профили и оценить течение и исходы беременности у женщин, использующих различные схемы витаминной поддержки до и во время беременности, а также значение витаминной поддержки с помощью витаминно-минеральных комплексов Элевит до и во время беременности (рис. 1).

Существуют определенные критерии оценки риска недостаточности витаминов на основе рутинных клинических данных [9] (рис. 2).

Рис. 1. Клинические центры исследования UNONA



Головной центр исследования

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



Руководитель исследования: Сухих Геннадий Тихонович

Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д. м. н., профессор



Главный исследователь: Баранов Игорь Иванович

Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д. м. н., профессор

Цели исследования



Описать профили и оценить течение и исходы беременности у женщин, использующих различные схемы витаминной поддержки до и во время беременности



Оценить значение витаминной поддержки с помощью витаминно-минеральных комплексов Элевит до и во время беременности

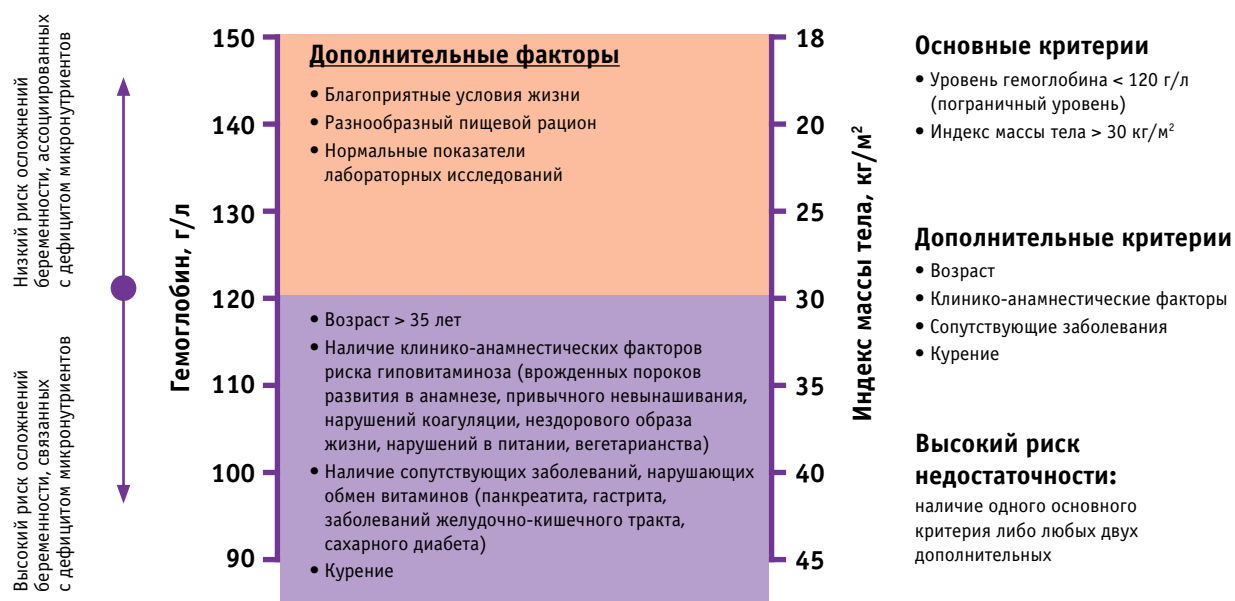


- исследование UNONA зарегистрировано в международной базе исследований Clinicaltrials.gov
- Первая пациентка включена в ноябре 2021 г.

3 страны, 33 города, 60 центров, 1500 пациенток



Рис. 2. Критерии оценки риска недостаточности витаминов [9]



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни. Профилактическая медицина. 2019;22(2):115–20.
- Онищенко Г.Г., Суплотова Л.А., Шарухо Г.В. Профилактика микронутриентной недостаточности в реализации концепции здорового питания. Здоровье населения и среда обитания. 2011;3(216):4–7.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. Вопросы питания. 2017;86(4):113–24.
- Mareschi J.P., Cousin F., De la Villeon B., Brubacher G.B. Caloric value of food and coverage of the recommended nutritional intake of vitamins in the adult human. Principle foods containing vitamins. Ann. Nutr. Metab. 1984;28(1):11–23. DOI: 10.1159/000176777
- Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(4):32–7. DOI: 10.17116/profmed201821432
- WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2019;3:CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6
- Баранов И.И., Дмитриев М.Э., Попович Л.Д., Тетруашвили Н.К. и др. Обеспеченность микронутриентами женщин в РФ: влияние на течение беременности, перинатальные исходы и демографические показатели. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):XX–XX. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-XX-XX
- Баранов И.И. Индивидуальный подход к микронутриентной поддержке беременности. Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения. 2020;6(прил.):14–16.

Безопасность применения витаминно-минеральных комплексов у беременных

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основы теории фетального программирования заложил Дэвид Дж. П. Баркер в 1980-е годы. Тогда ученые пытались объяснить, почему некоторые люди более восприимчивы к ишемической болезни сердца [1].

В современной интерпретации эта теория именуется «метаболической памятью». Ее далее разрабатывали Томас Блок и Ассам Эль-Ост. Суть в том, что неблагоприятные события раннего периода способны изменять эпигеном плода [2].

На сегодняшний день концепция фетального программирования утверждает, что дисбаланс питания или метаболические нарушения у матери могут существенно повлиять на здоровье ребенка. Теория Баркера объясняет, что состояние здоровья малыша зависит от здоровья родителей на момент зачатия. Пренатальный период признан критическим этапом в развитии человека, особенно если неблагоприятная среда взаимодействует с генетической предрасположенностью.

Профессор Бригит Арабин из Берлинского медицинского университета также исследовала риски кардиоваскулярных и метаболических заболеваний, связанных с условиями внутриутробного развития. Когда организм наиболее пластичен? Во внутриутробном периоде и в раннем детстве. Дальше повлиять на развитие уже сложнее. Существует так называемое окно возможностей. Когда оно закрывается, медицинские меры уже не так эффективны [3].

Доказано влияние питания на репродуктивные исходы, и не только на здоровье ребенка, но и на саму возможность выносить его.

Мы проанализировали данные источников, содержащихся в базе PubMed, посвященные витаминно-минеральным комплексам. С 1932 года, когда вышла первая работа о важности витаминов для беременных, было опубликовано более 25 тыс. научных статей. Это значительный объем информации.

Исследований поливитаминах и витаминно-минеральных комплексов более тысячи. Среди метаанализов исследований высокого качества за последние 10 лет таких работ всего 17. Из них лишь несколько касаются безопасности применения витаминно-минеральных комплексов. Рандомизированных клинических исследований за последние 10 лет чуть больше — 18.

Ниже представлены ключевые аспекты безопасности поливитаминов [4, 5].

1. **Необходимость и избыток витаминов:** поливитамины могут быть полезны для людей, у которых есть недостаток определенных витаминов или минералов, однако избыток некоторых витаминов (например, А, D, Е и К) может привести к нежелательным последствиям. Важно получать витамины в адекватных потребностях количествах.

2. **Качество продукции:** не все поливитамины одинаковы. Безопасность и эффективность зависят не только от спектра и дозировок действующих веществ, но и от наличия вспомогательных компонентов, а также технологий производства.

3. **Научные исследования:** необходимо наличие доказательной базы, подтвержденной эффективностью и безопасностью.

Научно обоснованные рекомендации по оптимальному выбору пренатальных добавок для женщин в США показали, что уровни большинства витаминов в крови снижаются во время беременности, если их не принимать, в том числе витаминов А, С, D, К, В1, В3, В5, В6, фолиевой кислоты, биотина и В12. Недостаточное потребление витаминов увеличивает риск многих осложнений беременности и проблем со здоровьем у младенцев [6].

Анализ данных показал, что витаминные комплексы для беременных часто не содержат все необходимые витамины. Их уровни часто ниже рекомендованных норм, что может привести к осложнениям во время беременности и проблемам со здоровьем у младенцев. Чтобы избежать таких рисков, важно принимать витамины в правильных дозах до и во время беременности. Превышение безопасных концентраций витаминов также опасно.

Для оценки безопасности витаминов и микроэлементов создан специальный стандарт. Его разработали Европейский альянс ответственного питания и Институт медицины США.

У-образная зависимость многих физиологических показателей от дозы принимаемого витамина (соответственно обратная ей куполообразная зависимость от уровня витамина в крови) характерна для всех витаминов. В основе лежат рекомендуемые величины суточного потребления, верхний допустимый уровень потребления и уровень потребления, не приводящий к появлению побочных эффектов (рис. 3, табл.) [7]¹.

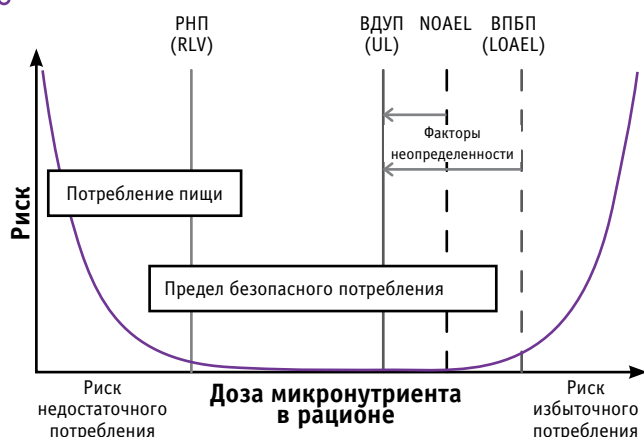
Существует определенная стратификация витаминов по степени риска превышения верхнего уровня потребления. Есть витамины, у которых отсутствует риск для здоровья в диапазоне текущего потребления (В1, В2, В12, К, биотин), витамины с низким риском превышения верхнего безопасного уровня потребления (С, D, Е, В6, фолиевая кислота, никотинамид, фосфор, магний), но также есть витамины и минералы, избыточное потребление которых несет потенциальный риск (β-каротин, витамин А, кальций, медь, йод, железо, марганец, цинк, фтор) [7].

С целью стандартизации состава поливитаминовых комплексов для профилактики недостаточности микронутриентов эксперты ВОЗ и ООН разработали спецификацию UNIMMAP, в

¹ Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. February 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> (дата обращения — 15.05.2025).

Рис. 3. Теоретическое представление неблагоприятного влияния на здоровье как недостаточного, так и избыточного потребления микронутриентов².

Примечание: ВДУП — верхний допустимый уровень потребления; ВПБП — верхний предел безопасного потребления (наименьший уровень потребления, оказывающий неблагоприятный эффект), РНП — рекомендуемая норма потребления, LOAEL — минимальный уровень, вызывающий неблагоприятное влияние, NOAEL — уровень, не вызывающий неблагоприятное влияние; RLV — величина для расчета при маркировке пищевого продукта



ней содержатся точные дозы витаминов и микронутриентов, в том числе безопасные для профилактики.

Очень важна технология производства витаминно-минерального комплекса. В исследовании UNONA применялся препарат Элевит. Производство данного препарата исключает фармацевтическое взаимодействие между компонентами на этапе хранения и обеспечивает высокую биодоступность компонентов. При этом полноценно реализуется синергизм действия, вещества, входящие в таблетку, совместимы, и риск

Таблица. Рекомендуемые нормы потребления (РНП) и витаминный статус [7]

Суточная доза	Витаминный статус
50% РНП	Предотвращение снижения обеспеченности
100% РНП	Ликвидация дефицита
300% РНП	Полное насыщение организма

фармацевтического взаимодействия внутри препарата минимален [5].

Аллергия на витамины — серьезная проблема. Она возникает редко. Обычно реакция появляется из-за вспомогательных веществ в составе витаминно-минерального комплекса, например в связи с плохой очисткой препарата. Из-за этого дженерики нельзя считать такими же безопасными, как оригинальные лекарства. Они могут содержать больше вредных примесей и вызывать аллергию.

Печень является центральным звеном в синтезе витамина D, и на ее состояние указывает метаболизм витамина D. Тиамин (витамин B1) — эссенциальный кофактор транскетолазы, который помогает поддерживать в клетках печени уровень восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДФ-Н). НАДФ-Н — не только один из основных кофакторов энергетического метаболизма, он способствует регенерации глутатиона из окисленного глутатиона, тем самым усиливая антиоксидантную защиту гепатоцитов.

Множество данных клинических, экспериментальных и молекулярных исследований подтверждают, что витамины были и остаются важнейшими защитниками печени и должны поступать в организм постоянно [8].

По предварительным данным исследования UNONA, при применении комплексов Элевит не зафиксированы серьезные нежелательные явления, не было случаев возникновения аллергических реакций и нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, диареи и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and hischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1
2. Faa G., Fanos V., Manchia M., Van Eyken P. et al. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: a review of the fundamentals of the Barker hypothesis. *J. Public Health Res*. 2024;13(1):22799036241226817. DOI: 10.1177/22799036241226817
3. Arabin B., Baschat A.A. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health — an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front. Pediatr*. 2017;5:69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
4. Коденцова В.М. Витамины. М.: Медицинское информационное агентство; 2023. 528 с.

5. Духанин А.С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты. *Русский медицинский журнал*. 2017;2:109–15.
6. Adams J.B., Kirby J.K., Sorensen J.C., Pollard E.L. et al. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Matern. Health Neonatol. Perinatol*. 2022;8(1):4. DOI: 10.1186/s40748-022-00139-97.
7. Vitamin and mineral supplements: a risk management model. *European Responsible Nutrition Alliance*; 2004. 25 p.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лисицына Е.Ю. Гепатотропные свойства витаминов в прекоцепции и при беременности. *Земский врач*. 2011;4(8):23–8. ■

² Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. February 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> (дата обращения — 15.05.2025).

Гестационный диабет — пути решения проблемы

Аганезова Наталия Владимировна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, заместитель заведующего и заведующая учебной частью кафедры.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это одно из осложнений беременности, он входит в тройку наиболее распространенных проблем. Первое место по частоте занимает анемия беременных, встречающаяся почти у каждой третьей женщины, на втором месте — инфекции мочеполовых путей, ГСД находится на третьем месте.

С 2010 по 2023 год количество беременных с ГСД выросло в 25 раз. Данная тревожная тенденция требует самого пристального внимания³.

В мире растет число женщин с ГСД. Это связано с увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа, которые называют неинфекционными эпидемиями XXI века. За последние 25 лет удвоилось количество женщин, которые беременеют с уже имеющимся диабетом. Почти каждая вторая женщина страдает избытком массы тела или ожирением. Примерно 200 млн женщин в мире живут с сахарным диабетом. К 2040 году их число может вырасти в полтора и более раза [1].

Гипергликемия — одно из самых частых неблагоприятных состояний для матери и плода. В мире у 14–17% беременных имеются нарушения углеводного обмена. Большинство из них сталкиваются с ГСД. У остальных диагностируют манифестный диабет или сахарный диабет, который был выявлен до беременности [2].

В России ситуация несколько лучше, ГСД обнаруживают у каждой десятой беременной. Однако в некоторых регионах, например в Свердловской области, этот показатель в 2 раза выше, и значит, в разных частях страны риск осложнений у беременных может существенно различаться.

У нас есть все инструменты для раннего выявления гестационного диабета, нужно только правильно ими пользоваться. При постановке беременной на учет в биохимический анализ крови обязательно входит оценка уровня глюкозы в венозной плазме. Важно понимать нормы: уровень глюкозы более 5,1 ммоль/л указывает на ГСД, а более 7,0 ммоль/л — на манифестный сахарный диабет.

На практике часто встречаются случаи, когда однократное определение уровня глюкозы более 5,1 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л не воспринимается акушерами-гинекологами как однозначный критерий ГСД. Назначаются повторные тесты, и если второй результат соответствует норме, первый показатель часто игнорируется.

Если ГСД не выявить на ранних сроках беременности (до 24 недель), это может привести к более серьезным осложнениям и необходимости инсулинотерапии. Важно своевременно принимать меры для коррекции данного состояния.

Акушер-гинеколог должен проводить беседы и консультации об образе жизни, диете и ведении дневника питания. Пациентки быстро понимают, какие продукты вызывают повышение уровня глюкозы, и могут самостоятельно корректировать свой рацион. Следует также обсуждать разумную физическую активность как способ повышения качества жизни.

В России сахароснижающие препараты не используются, если не достигнуты целевые уровни глюкозы. При необходимости возможен перевод на инсулинотерапию.

Для дополнительного наблюдения за беременными с гестационным диабетом рекомендуется⁴:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) плода в 28–29 недель беременности для выявления диабетической фетопатии, многоводия и нарушения состояния плода (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3);
- при наличии диабетической фетопатии в 28–29 недель беременности — УЗИ плода не реже 1 раза в 3 недели (или чаще, по показаниям);
- при отсутствии диабетической фетопатии в 28–29 недель беременности — УЗИ плода не реже 1 раза в 4 недели (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3);
- кардиотокография с 32 недель не реже 1 раза в 7–10 дней, с 37 недель — не реже 1 раза в 7 дней или чаще, по показаниям (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 4).

Факторы риска ГСД выявляются еще до беременности. Однако лишь 15% женщин на данном этапе обращаются к акушеру-гинекологу. Это касается условно здоровых женщин, но не тех, у кого уже были проблемы с зачатием или вынашиванием.

Факторы, предрасполагающие к ГСД [3]:

- избыточная масса тела;
- наследственность, отягощенная по сахарному диабету;
- наличие ГСД в предыдущую беременность;
- синдром поликистозных яичников;
- рождение в прошлом ребенка массой более 4000 г;
- мертворождение;
- невынашивание беременности в анамнезе;
- низкая физическая активность;
- высококалорийное питание (избыточное потребление углеводов и жиров), «качественное голодание».

Сейчас проблема избыточной массы тела и ожирения стала глобальной. Ожирение связано с дефицитом макро- и микронутриентов. Хотя человек не голодает и имеет доступ к разнообразным продуктам, избыточное потребление калорий приводит к «качественному голоданию».

³ Федеральная служба государственной статистики: Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. URL: <https://14.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%A1%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8C%D1%8F%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85,%20%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86,%20%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B8%D1%86%20%D0%B8%20%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85.doc> (дата обращения — 15.05.2025).

⁴ Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. 2024. 54 с.

Даже при сбалансированном питании невозможно получить все необходимые витамины и минералы. Поэтому важно принимать витаминно-минеральные комплексы, особенно на этапе планирования беременности.

Эксперты ВОЗ отмечают, что почти каждый четвертый человек на планете испытывает недостаток витаминов и минералов, не страдая от голода. Недостаток фолатов повышает риск ГСД. Каждые дополнительные 100 мкг фолиевой кислоты в день снижают подобный риск. Другие

витамины и минералы, такие как витамины D, С, магний и цинк, также важны для профилактики нарушений углеводного обмена во время беременности.

Препараты линейки Элевит привлекают внимание благодаря своей эффективности. Они помогают восполнить дефицит микронутриентов, особенно на этапе подготовки к беременности. По данным исследования UNONA, на фоне приема Элевит 1 и Элевит 2 отмечена более низкая ГСД (рис. 4).

Рис. 4. На фоне приема Элевит у женщин из группы низкого риска осложнений беременности, ассоциированных с дефицитом микронутриентов, отмечена более низкая частота гестационного сахарного диабета



На фоне приема Элевит риск гестационного сахарного диабета был ниже, чем в группе фолиевой кислоты:

- на 8,1% при начале приема с прегравидарного периода;
- на 5,7% при начале приема с первого триместра

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sadikot S., Purandare C.N., Cho N.H., Hod M. FIGO-IDF joint statement and declaration on hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;145:1–4. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.031
2. Hod M., Kapur A., Sacks D.A., Hadar E. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational

diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015;131(suppl.3):S173–211. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3

3. LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group; Voerman E., Santos S., Inskip H. et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *JAMA.* 2019;321(17):1702–715. DOI: 10.1001/jama.2019.3820

Коррекция железодефицита как значимый фактор в профилактике осложнений беременности

Тетраушвили Нана Картлосовна — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая отделом медицины плода и вторым акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — заболевание, вызванное дефицитом железа в организме. ЖДА может возникать из-за недостаточного поступления железа, проблем с его усвоением или повышенных потерь. Заболевание проявляется микроцитозом и гипохромной анемией.

Почему анемия и дефицит железа являются серьезной проблемой? Исследования показывают, что если женщина начинает беременность с дефицитом железа, у нее может развиться анемия, что увеличивает риск осложнений, связанных с плацентой, задержки роста плода, плохой адапта-

ции к беременности, проблем с плацентацией, а также повышает вероятность выкидышей и преждевременных родов.

В России и во всем мире распространена ЖДА. Особенно уязвимы беременные женщины. В развивающихся странах анемия встречается у каждой второй женщины, а в развитых — у 14%. Это связано с тем, что в развитых странах женщины рожают реже.

Во время беременности плод потребляет огромное количество витаминов и микроэлементов. Не стоит думать, что ЖДА возникает только из-за недостатка железа. Микронутриенты играют важную роль в развитии анемии.

Микронутриенты, дефицит которых может привести к анемии [1–7]

- Железо входит в состав гемоглобина эритроцитов, который переносит кислород.
- Витамин B12 и фолиевая кислота необходимы для деления клеток костного мозга.
- Витамин С способствует всасыванию железа из кишечника.
- Витамин D стимулирует кроветворение и высвобождает железо из запасов организма. Витамин D также подавляет воспалительные процессы, которые могут препятствовать кроветворению.
- Витамин А регулирует рост и развитие клеток, участвующих в кроветворении.
- Селен является частью фермента, который защищает гемоглобин от окисления.

Анемия — повод для проведения комплексного обследования с целью выявления всех возможных ее причин, включая дефицит микронутриентов.

Дотацию фолиевой кислоты рекомендуется проводить до беременности и в первом триместре. Решение о назначении других витаминов принимается врачом совместно с беременной женщиной. Важно комплексно подходить к коррекции дефицитов витаминов и микронутриентов. Это важно для здоровья не только будущей матери, но и ее ребенка. Исследования показывают, что множественные дефициты у матери могут негативно сказаться на развитии беременности и здоровье ребенка.

У женщины дефицит витаминов повышает риск преэклампсии и смерти, у плода — низкой массы при рождении, недоношенности и задержки роста. У ребенка дефицит витаминов способен вызвать метаболический синдром, шизофрению, аутизм, замедление интеллектуального развития и трудности в обучении.

Доказано, что железодефицит во время беременности влияет на функционирование плаценты, уровни ферментов и поглощение нутриентов. У ребенка железодефицит приводит к повышению сосудистого тонуса, снижению количества кардиомиоцитов и плотности капилляров, гипоксии, нарушению базового ангиогенеза и дофаминовой передачи, нормальной миелинизации.

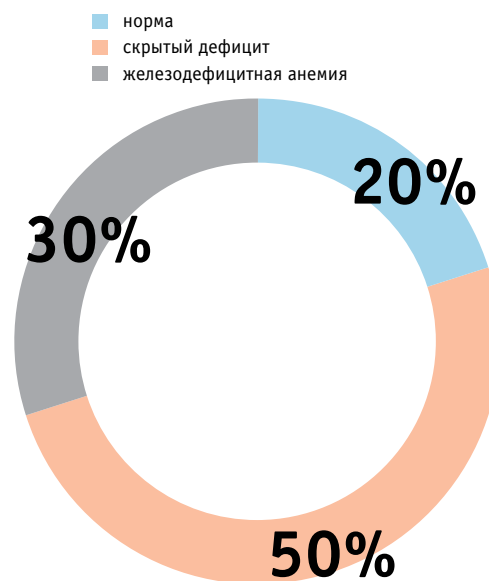
Железодефицит в перинатальный период вызывает синдром задержки роста плода и кардиомегалию. Он также влияет на постгеномную регуляцию генов, изменяя уровни ферментов в плаценте и органах плода. Это может привести к необратимому нарушению регуляции генов в постнатальном периоде и нейроповеденческим аномалиям у ребенка [8–11].

Необходимо различать ЖДА и латентный дефицит железа. ЖДА — заболевание, при котором в организме снижается уровень железа, из-за чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов. В результате развивается гипохромная анемия, и появляются трофические расстройства в тканях.

Латентный дефицит железа — состояние, при котором запасы железа в организме истощаются, но уровень гемоглобина остается нормальным. Его можно назвать преданемией. Латентный дефицит железа встречается гораздо чаще, чем ЖДА.

Раньше уровни железа и ферритина не проверяли, ориентируясь только на концентрацию гемоглобина, однако это неправильно (рис. 5). У пациентки, которая начинает бере-

Рис. 5. Статус железа у планирующих беременность женщин⁵



менность с латентным дефицитом железа, может быстро развиться ЖДА. Лечить анемию сложнее, чем предотвращать ее.

Беременность повышает потребность в железе, что может привести к ЖДА. Латентный дефицит железа часто встречается у женщин репродуктивного возраста, но его рутинная диагностика на этапе планирования беременности не рекомендуется.

ВОЗ считает оптимальным способом профилактики ЖДА у беременных прием препаратов железа в дозах 30–60 мг в день.

Если женщина вступает в беременность с латентным дефицитом железа, у нее неизбежно разовьется ЖДА. Раньше не было единого мнения о необходимости профилактики анемии у всех беременных, но сейчас ВОЗ рекомендует ежедневно принимать препараты железа и фолиевую кислоту в течение 3 месяцев до и после родов.

Доза 30–60 мг элементарного железа безопасна и эффективна. Для женщин, планирующих беременность, доза подбирается индивидуально. Пациенткам из группы риска латентного дефицита железа или ЖДА (вегетарианкам, веганам, женщинам с неизлечимыми причинами дефицита железа) назначают профилактические дозы препаратов железа, женщинам с ЖДА — лечебные дозы.

Оптимальные дозы железа, по рекомендациям ВОЗ:

- для лечения ЖДА — 100–200 мг в день;
- для профилактики ЖДА — 30–60 мг в день.

Лечение ЖДА рекомендуется сочетать с приемом поливитаминов для полноценного обеспечения организма.

Низкие дозы препаратов железа короткими курсами (например, 2 недели в месяц) или через день в течение месяца эффективнее и безопаснее, чем высокие дозы, принимаемые несколько раз в день.

Для профилактики дефицита микроэлементов лучше принимать поливитаминовые комплексы.

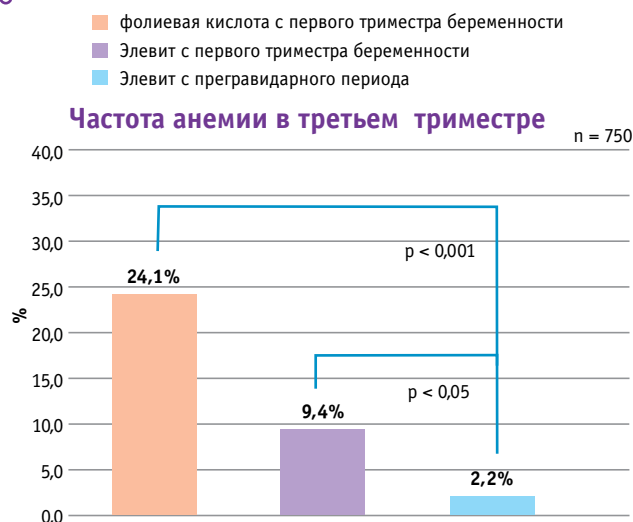
Дефицит железа способен осложнить беременность и роды. Если ребенок забирает все железо матери, у нее не

⁵ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2020. 171 с.; Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. 24 с.; World Health Organization. Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. 152 p.

остается резервов, и ребенок тоже может родиться с анемией.

Результаты промежуточного анализа исследования UNONA показали, что на фоне использования комплексов

Рис. 6. UNONA: на фоне применения комплексов Элевит 1 и Элевит 2 частота анемии в третьем триместре в группах низкого риска была ниже, чем в группе фолиевой кислоты



На фоне применения комплексов Элевит 1 и Элевит 2 риск анемии был ниже, чем при использовании монопрепаратов фолиевой кислоты:

- на 21,9% при начале приема с прегравидарного периода;
- на 14,7% при начале приема с первого триместра.

На фоне применения монопрепаратов фолиевой кислоты в группах низкого риска осложнений беременности, связанных с дефицитом микронутриентов, анемия развивалась у каждой четвертой женщины

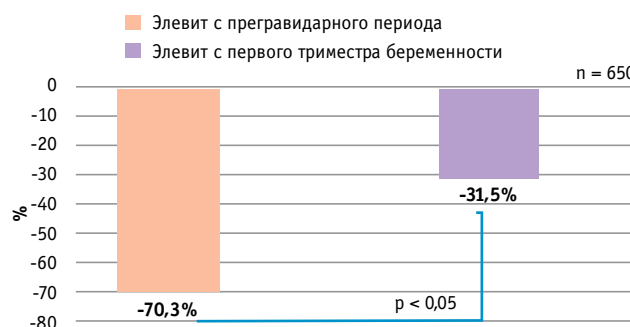
Элевит 1 и Элевит 2 частота развития анемии в третьем триместре у женщин из группы низкого риска меньше, чем в группе фолиевой кислоты. Частота анемии была ниже на 21,9% при начале приема до беременности и на 14,7% при начале в первом триместре. В группе, принимавшей только фолиевую кислоту, каждая четвертая женщина страдала от анемии (рис. 6, 7).

Женщинам с высоким риском осложнений во время беременности из-за дефицита микроэлементов важно принимать витаминно-минеральные комплексы с железом еще до зачатия.

Согласно данным промежуточного анализа исследования UNONA, в группе Элевит Пронаталь с прегравидарного периода частота анемии к третьему триместру снижалась на 70,3%.

Рис. 7. UNONA: в группе применения Элевит Пронаталь с прегравидарного периода частота анемии к третьему триместру снижалась на 70,3%

Снижение распространенности анемии третьего триместра в когортах высокого риска к третьему триместру



Женщины с высоким риском осложнений беременности, связанных с дефицитом микронутриентов, нуждаются в приеме витаминно-минеральных комплексов с железом с прегравидарного периода

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lammi-Keefe C.J., Couch S.C., Kirwan J.P. Handbook of nutrition and pregnancy. 2nd ed. Humana Press; 2018. 445 p.
2. Judistiani R.T.D., Madjid T.H., Irianti S., Natalia Y.A. et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):112. DOI: 10.1186/s12884-019-2263-1
3. Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000;900(1):125–36. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06223.x
4. Semba R.D., Bloem M.W. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. Eur. J. Clin. Nutr. 2002;56(4):271–81. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601320
5. Smith E.M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2015;22(6):432–8. DOI: 10.1097/MED.0000000000000199
6. Semba R.D., Ricks M.O., Ferrucci L., Xue Q.-L. et al. Low serum selenium is associated with anemia among older adults in the United States. Eur. J. Clin. Nutr. 2009;63(1):93–9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602889
7. Gebremedhin S. Effect of a single high dose vitamin A supplementation on the hemoglobin status of children aged 6–59 months: propensity score matched retrospective cohort study based on the data of Ethiopian Demographic and Health Survey 2011. BMC Pediatr. 2014;14:79. DOI: 10.1186/1471-2431-14-79
8. Christian P., Stewart C.P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. J. Nutr. 2010;140(3):437–45. DOI: 10.3945/jn.109.116327
9. Brown A.S., Susser E.S. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. Schizophr. Bull. 2008;34(6):1054–63. DOI: 10.1093/schbul/sbn096
10. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. Proc. Nutr. Soc. 2014;73(1):9–15. DOI: 10.1017/S0029665113003637
11. Alwan N.A., Hamamy H. Maternal iron status in pregnancy and long-term health outcomes in the offspring. J. Pediatr. Genet. 2015;4(2):111–23. DOI: 10.1055/s-0035-1556742

Роль витамина D при беременности

Дубровина Светлана Олеговна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Дефицит витамина D наблюдается более чем у половины населения России. Согласно наблюдательному исследованию по оценке частоты дефицита и недостаточности витамина D в регионах России, расположенных в широтах от 45° до 70°, у 56% населения отмечен дефицит витамина D, а у 84% жителей — дефицит и недостаточность⁶ [1].

Статус витамина D зависит от множества факторов:

- физиологические состояния: во время беременности и лактации потребность в витамине D возрастает на 125%;
- масса тела и процент жира: у людей с избыточной массой тела потребность в витамине D выше;
- питание: употребление продуктов, богатых витамином D, таких как рыбий жир, жирная рыба и обогащенные продукты, а также прием витаминно-минеральных комплексов с витамином D;
- солнечный свет: интенсивность солнечного излучения, степень пигментации кожи, использование солнцезащитных средств, географическое положение, время года, продолжительность пребывания на улице и тип одежды, процент открытой кожи.

Витамин D — это прогормон, который регулирует множество функций в организме матери и плода. Он играет важную роль в развитии иммунной системы, поддерживает ее нормальное функционирование и помогает снизить риск инфекций у матери и новорожденного.

Витамин D также важен для эндокринной системы, он участвует в минеральном обмене и способствует усвоению кальция. Он необходим для развития скелета, зубной эмали и общего роста плода. Недостаток витамина D у матери способен привести к внутриутробной гипокальциемии или рахиту у ребенка [2].

Во время беременности рекомендуется регулярно принимать витамин D. Он может снизить риск преэклампсии, внутриутробной смерти, преждевременных родов, родов при малом сроке гестации и неонатальной смерти⁷.

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», женщинам из группы высокого риска дефицита витамина D следует принимать колекальциферол перорально на протяжении всей беременности. Рекомендуемая доза — 500–1000 МЕ в день. Это помогает предотвратить дефицит витамина D и снизить риск акушерских осложнений.

Колекальциферол можно принимать как самостоятельное средство или в составе поливитаминов, а также в комбинации с минеральными добавками.

В группу высокого риска дефицита витамина D входят женщины с темной кожей, витилиго, ограниченным пребыванием на солнце, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, недостаточным питанием, ожирением, анемией и сахарным диабетом.

Дефицит витамина D увеличивает риск на 18% [3]. Доказано также, что дети, чьи матери испытывали дефицит витамина D, чаще болеют различными инфекциями [4].

Линейка Элевит включает витамин D для поддержки повышенных потребностей организма во время беременности. В Элевит 1 и Элевит 2 содержится 200 МЕ витамина D, а в Элевит Пронаталь — 500 МЕ. Прием витаминно-минерального комплекса Элевит с витамином D до зачатия и во время беременности помогает снизить вероятность перинатальных осложнений у женщин с риском проблем, связанных с дефицитом микронутриентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суплотова Л.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):84–92.
2. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D.D., Hollis B.W. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Health (Lond.)*. 2012;8(3):323–40. DOI: 10.2217/whe.12.17

3. Amraei M., Mohamadpour S., Sayehmiri K., Mousavi S.F. et al. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:7. DOI: 10.3389/fendo.2018.00007
4. Moukartzel S., Ozias M., Kerling E., Christifano D. et al. Maternal vitamin D status and infant infection. *Nutrients*. 2018;10(2):111. DOI: 10.3390/nu10020111

⁶ Согласно рекомендациям Минздрава России, недостаточностью витамина D3 считается уровень 20–30 нг/мл, дефицитом — < 20 нг/мл.

⁷ Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. URL: <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/vitamin-d-for-prevention-of-disease> (дата обращения — 15.05.2025).