



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



акушерство и гинекология

<https://aig-journal.ru>

Основан в 1922 г.

Научно-практический журнал

5 /2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Главный редактор
Г.Т. СУХИХ

акад. РАН, проф., д.м.н., чл. ЕАСЕ, Москва

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ

акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

д.м.н., чл. ЕАСЕ, Москва

Ответственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ

проф., д.м.н., Москва

Научный редактор
Э.Р. ДУРИНЯ

доц., к.м.н., Москва

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: (495) 438-69-46

E-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний — 1,120, 2-летний — 0,831.

Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:

Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;

включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ)
Общероссийская общественная организация
«Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 29.05.2020



ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2

www.bionika-media.ru

Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: Н.Г. Елисеев

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

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

Руководитель направления Женское здоровье:

Михно О.А.

Департамент по рекламе
в медицинской прессе:

А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Линдина

Отдел дизайна и верстки:

М.Н. Григорьева,

М.И. Полякова, А.И. Смирнов

Корректор — Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41

E-mail: podpiska@bionika.ru

Свободная цена

Индексы по каталогу «Роспечать»

71400 — подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6.

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



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



OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

<https://aig-journal.ru>

Founded in 1922

EDITORIAL COUNCIL:

Scientific and Practical Journal

5 / 2020

EDITORIAL BOARD:

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

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH

Acad. RAS, prof., MD, member of EASE,
Moscow

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

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

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

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

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

EDITORIAL OFFICE:
4, Academician Oparin Street, Moscow,
Russia 117997

Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

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

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 1.120, 2 years – 0.831.

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

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 29.05.2020



PUBLISHER
Bionika Media Ltd.

Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: N.G. Eliseev

Advertising
Bionika Media Ltd.
Head of the department of advertising in the medical press:
N.I. Divlekeeva

Head of direction Women's health:
Mikhno O.A.

The department of advertising
in the medical press:

A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:

M.N. Grigoryeva,
M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

Proof reader – E.V. Seliverstova

Subscription and distribution:

Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru

Open price
Indexes in Rospechat catalogue
71400 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 6 Soifer str., Tula, Russia 300041.

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Ltd.)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы
- Беженар В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
- Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Денисова Ю.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): принципы организации акушерской помощи в условиях пандемии
- Беттоки С., Веретский А., Иванов Д.О., Кондо У., Крылов К.Ю., Лиси Ф., Петраглия Ф., Резник В.А., Рухляда Н.Н., Саини С., Санабрия Д. Обобщенный план работы акушерских стационаров и амбулаторий в условиях пандемии с подозрением или подтвержденным COVID-19
- Гус А.И., Папагеоргиоу А., Ярыгина Т.А., Шувалова М.П. Ультразвуковая диагностика в акушерстве в условиях пандемии COVID-19
- Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Игнатко И.В., Асланов А.Г., Богомазова И.М. Почему преэклампсия трансформируется в hellp-синдром? Роль системы комплемента
- Романов А.Ю., Гависова А.А., Долгушина Н.В. Андрогенный дефицит у женщин различного возраста: диагностика и терапия
- Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Роль CD178⁺ мононуклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе
- Костюков К.В., Ионов О.В., Шакая М.Н. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни
- Приходько А.М., Романов А.Ю., Баев О.Р. Лактат крови артерии пуповины в зависимости от наличия ацидоза у новорожденного
- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Анапкина А.А., Кунях Ж.Ю., Сичинава Л.Г., Соколовская Ю.В., Спиридонов Д.С. Контролируемая гипотермия в комплексной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии детей, родившихся в асфиксии
- Плекханов А.Н., Беженар В.Ф., Елифанова Т.А., Беженар Ф.В., Шишкина Ю.С., Татарова Н.А. Термометрические характеристики тканей в зоне вмешательства при выполнении электрохирургической влагалищной гистерэктомии

CONTENTS

REVIEWS

- 6 Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review
- 13 Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Bettikher O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease covid-19 during pregnancy and childbirth
- 22 Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Denisova Yu.V. Novel coronavirus infection (covid-19): guiding principles for obstetric care under pandemic conditions
- 34 Bettocchi S., Veretzky A., Ivanov D.O., Condo W., Krylov K.Yu., Lisi F., Petraglia F., Reznik V.A., Rukhlyada N.N., Saini S., Sanabria D. A generalized action plan for obstetric hospitals and outpatient clinics during the suspected or confirmed COVID-19 pandemic
- 42 Gus A.I., Papageorgiou A., Yarygina T.A., Shuvalova M.P. Ultrasound diagnosis in pregnancy in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic
- 52 Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Ignatko I.V., Aslanov A.G., Bogomazova I.M. Why does preeclampsia transform into hellp syndrome? the role of the complement system
- 58 Romanov A.Yu., Gavisova A.A., Dolgushina N.V. Androgen deficiency in women of different ages: diagnosis and treatment
- 65 Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol

ORIGINAL ARTICLES

- 70 Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. The role of CD178⁺ mononuclear cells in the development of threatened late abortion in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage
- 78 Kostyukov K.V., Ionov O.V., Shakaya M.N. Perinatal outcomes of twin pregnancies with birth weight discordance
- 85 Prikhod'ko A.M., Romanov A.Yu., Baev O.R. Umbilical cord arterial lactate levels in newborns with and without acidosis
- 90 Savelyeva G.M., Shalina R.I., Anankina A.A., Kunyakh Zh.Yu., Sichinava L.G., Sokolovskaya Yu.V., Spiridonov D.S. Controlled hypothermia in complex therapy for hypoxic ischemic encephalopathy in infants with birth asphyxia
- 98 Plekhanov A.N., Bezhenar V.F., Epifanova T.A., Bezhenar F.V., Shishkina Yu.S., Tatarova N.A. Tissue thermometric characteristics in the intervention area during electrosurgical vaginal hysterectomy

- Ярмолинская М.И., Дурнева Е.И., Сельков С.А., Чепанов С.В., Селютин А.В., Соколов Д.И. Эффективность применения таргетной интерферонзаместительной терапии у больных наружным генитальным эндометриозом
- Саидова А.С., Сенча А.Н., Аполихина И.А. Карбокситерапия генитоуринарного менопаузального синдрома
- Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., Герфанова Е.В., Кузнецов И.Н., Друх В.М., Удут В.В., Чурин А.А., Пчелинцева О.И. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование)

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Высоцкий М.М., Куранов И.И., Невзоров О.Б. Влияние различных методов хирургического лечения миомы матки на показатели овариального резерва
- Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности
- Мкоян Г.Ю., Арутюнян А.Г., Айрапетян М.М. К вопросу об оптимизации терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Джинчарадзе Л. Г. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в гинекологии
- Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б., Продеус А.П., Басаргина М.А., Буткая Т.В., Ясаков Д.С. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К., Абсатарова Ю.С. Эндометрий как орган-мишень у женщины в постменопаузе
- Дубровина С.О., Белим Ю.Д., Гимбут В.С., Вовкочина М.А., Воронова О.В., Александрина А.Д. Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников – реальность или вымысел?

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Шаклеин А.В., Дробинская А.Н., Дельсуз С.Ф., Давыдов И.М., Пасман Н.М., Степанова А.А., Колесникова А.В., Быстрова Е.В. Родоразрешение пациентки с индуцированной беременностью в программе ВРТ (суррогатное материнство) и вращением плаценты
- Тазина Т.В., Алешкина О.С., Агаян Р.А. Яичниковая беременность

- 105 Yarmolinskaya M.I., Durneva E.I., Sel'kov S.A., Chepanov S.V., Selyutin A.V., Sokolov D.I. The effectiveness of targeted interferon replacement therapy in patients with extragenital endometriosis
- 113 Saidova A.S., Sencha A.N., Apolikhina I.A. Carboxytherapy of genitourinary syndrome of menopause
- 122 Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Pronin S.M., Gerfanova E.V., Kuznetsov I.N., Drukh V.M., Udut V.V., Churin A.A., Pchelintseva O.I. Investigation of the efficacy of indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis (experimental study)

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 132 Vysotsky M.M., Kuranov I.I., Nevzorov O.B. The impact of different surgical treatments for uterine fibroids on ovarian reserve indices
- 139 Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafov E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first pregnancy trimester
- 144 Mkoyan G.Yu., Arutyunyan A.G., Airapetyan M.M. Optimizing therapy for women with endometrial hyperplastic processes and hypothyroidism

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

- 150 Dzhincharadze L.G. Use of platelet-rich plasma in gynecology
- 156 Makarova S.G., Kodencova V.M., Ladodo O.B., Prodeus A.P., Basargina M.A., Butskaya T.V., Yasakov D.S. Micronutrient status of a pregnant woman: risks associated with deficiency and methods of correction
- 166 Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K., Absatarova R.K. The endometrium as a target organ in postmenopausal women
- 174 Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S., Vovkochina M.A., Voronova O.V., Aleksandrina A.D. The positive effect of pregnancy on ovarian endometriosis: reality or fiction?

CLINICAL NOTES

- 181 Shaklein A.V., Drobinskaya A.N., Delsuz S.F., Davydov I.M., Pasman N.M., Stepanova A.A., Kolesnikova A.V., Bystrova E.V. Delivery in a patient with induced pregnancy in an assisted reproductive technology (surrogacy) program and with placenta increta
- 186 Tazina T.V., Aleshkina O.S., Agayan R.A. Ovarian pregnancy

Дорогие коллеги!

Всемирная организация здравоохранения 11.03.2020 г. объявила коронавирусную инфекцию нового типа пандемией. Беременные относятся к группе риска по развитию тяжелого течения гриппа и других острых вирусных респираторных инфекций. Особенно неблагоприятно у беременных протекает пневмония, характерная для коронавирусной инфекции. В настоящее время недостаточно данных о возможности вертикальной передачи вирусной инфекции от матери к плоду, особенностях патогенеза вирусного инфекционного процесса при беременности, влиянии заболевания на характер перинатальных исходов. Особого внимания заслуживает здоровье новорожденного, возможность заболевания в период грудного вскармливания и в первые месяцы жизни. По-видимому, беременность и роды не осложняют течение коронавирусной инфекции, но последняя может усугублять течение беременности, увеличивать риск невынашивания и преждевременных родов. Коронавирусная инфекция COVID-19 недостаточно изучена и ставит больше вопросов, чем ответов. Патогенез инфекционного процесса сопровождается особой системной воспалительной реакцией, получившей определение «цитокиновый шторм», нарушением системы гемостаза в виде ДВС-синдрома и полиорганной недостаточностью. У ряда больных отмечено тяжелое течение заболевания. В то же время почти у половины заразившихся инфекция протекает легко и даже в виде бессимптомного носительства.

В данном номере журнала представлены несколько обзорных и аналитических статей, освещающих течение COVID-инфекции у беременных. Мы понимаем разнородность данных литературы и отсутствие законченных рекомендаций для практики, но считаем публикации актуальными, так как они помогут практическим врачам и научным работникам в борьбе с этой опасной инфекцией.

Академик РАН Г.Т. Сухих

Академик РАН В.Н. Серов

On March 11, 2020, the World Health Organization announced the new type of coronavirus infection a pandemic. Pregnant women belong to a group at risk for severe influenza and other acute viral respiratory infections. Coronavirus pneumonia occurs particularly unfavorably in pregnant women. Currently, there is insufficient evidence for the possible vertical transmission of the viral infection from the mother to her fetus, the characteristics of the pathogenesis of the viral infection process during pregnancy, and the impact of the disease on the pattern of perinatal outcomes. Noteworthy are the health of a newborn infant and the possibility of getting sick during breastfeeding and in the first months of life. Apparently, pregnancy and childbirth do not complicate the course of coronavirus infection, but the latter can aggravate the course of pregnancy and increase the risk of miscarriage and premature birth. The coronavirus infection COVID-19 has been insufficiently studied and poses more questions than answers. The pathogenesis of the infectious process is accompanied by a special systemic inflammatory response defined as a cytokine storm and by a hemostatic system derangement as disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction. A number of patients have been noted to have a severe course of the disease. At the same time, almost half of the infected women are mildly ill and are even asymptomatic coronavirus carriers.

This issue of the journal presents several survey and analytical articles covering the course of COVID-19 infection in pregnant women. We understand the heterogeneity of the data available in the literature and the lack of completed practice guidelines, but we consider the publications relevant, as they will assist practitioners and researchers in combating this dangerous infection.

Academician of the Russian Academy of
 Sciences G.T. Sukhikh

Academician of the Russian Academy of
 Sciences V.N. Serov

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2020

Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, А.Б. ГОРДЕЕВ, Л.А. ЛЮБАСОВСКАЯ, Н.Е. ШАБАНОВА

**НОВЫЙ КОРОНАВИРУС SARS-COV-2 И БЕРЕМЕННОСТЬ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Появившись в Китае, новый коронавирус SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру. Беременные женщины относятся к пациентам с факторами риска по развитию тяжелого/осложненного течения ОРВИ и гриппа, однако на настоящее время опубликовано лишь небольшое количество работ, освещающих особенности течения COVID-19 — заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, — у беременных женщин и новорожденных. Целью настоящего обзора являлись поиск и анализ публикаций, рассматривающих особенности течения COVID-19 у беременных женщин и новорожденных. По-видимому, беременность и роды не усугубляют течение COVID-19, но наличие COVID-19, наоборот, может усугублять течение беременности: вызывать респираторный дистресс-синдром, приводить к преждевременным родам и выкидышу. В настоящее время нет доказательств внутриутробной передачи COVID-19 от матери к плоду через плаценту, а также передачи вируса от матери к ребенку через грудное молоко матери. Опубликовано большое количество временных рекомендаций по ведению беременных с COVID-19.

Ключевые слова: новый коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, беременные, новорожденные, пневмония.

Вклад авторов: Припутневич Т.В.: концепция и дизайн исследования, выбор и анализ статей, коррекция текста; Гордеев А.Б.: выбор и анализ статей, написание текста; Любасовская Л.А.: выбор и анализ статей, написание текста; Шабанова Н.Е.: анализ статей и публикаций в сети Интернет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного контракта с Минздравом России от 22.10.2018 № К-27-НИР/98-3 на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка средств и технологий для скрининга и диагностики инфекций, вызывающих острые респираторные заболевания, с целью профилактики осложнений, выбора оптимальной схемы лечения и рационального использования противовирусных и антибактериальных препаратов (2018–2020 годы)» (шифр: «ОРЗ»).

Для цитирования: Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е.
Новый коронавирус SARS-COV-2 и беременность: обзор литературы.

Акушерство и гинекология. 2020; 5: 6–12
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>

©A group of authors, 2020

T.V. PRIPUTNEVICH, A.B. GORDEEV, L.A. LYUBASOVSKAYA, N.E. SHABANOVA

**THE NOVEL CORONAVIRUS SARS-COV-2 AND PREGNANCY:
LITERATURE REVIEW**Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Having emerged in China, the new coronavirus SARS-CoV-2 has spread rapidly worldwide. Pregnant women are patients who have risk factors for severe/complicated acute respiratory viral infections and influenza; however, there have been presently only few works that highlight the specific features of the course of COVID-19, a disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, in pregnant women and newborns. The aim of the review was to search for and analyze publications considering the characteristics of the course of COVID-19 in pregnant women and newborns. Pregnancy and childbirth do not seem to aggravate the course of COVID-19; on the contrary, the latter can deteriorate the course of pregnancy: it can cause respiratory distress syndrome and lead to premature birth and miscarriage. There is no current evidence for mother-to-fetus placental transmission of COVID-19 and mother-to-baby transmission during breastfeeding. A large number of interim guidelines for the management of pregnant women with COVID-19 have been published.

Keywords: *novel coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnant women, neonates, pneumonia.*

Author contributions. Priputnevich T.V.: concept and design of the investigation; choice and analysis of articles; correction of the text; Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A.: choice and analysis of articles; writing the text; Shabanova N.E.: analysis of the articles and publications available on the Internet.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has been conducted within the framework of State Contract of the Ministry of Health of Russia under No. K-27-NIR/98-3 dated October 22, 2018 for research and development work on the topic: «Development of tools and technologies for screening and diagnosis of acute respiratory diseases for the prevention of complications, the choice of optimal treatment regimen, and the rational use of antiviral and antibacterial drugs (in 2018-2020)» (ARI code).

For reference: Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E.

*The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 6-12 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>*

С тех пор как в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) произошел первый случай тяжелой ОРВИ, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, вирус распространился по всему миру. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила вспышку коронавируса нового типа пандемией. Известно, что беременные женщины относятся к пациентам с факторами риска по развитию тяжелого/осложненного течения ОРВИ и гриппа [1, 2]. Несмотря на важность проблемы, в настоящее время опубликовано лишь небольшое количество работ, освещающих особенности течения COVID-19 — заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, — у беременных женщин. Причем подавляющая часть работ опубликована за последние три месяца: с середины февраля до середины мая 2020 г., что однозначно указывает на актуальность темы. Немаловажным является и понимание того, может ли SARS-CoV-2 переходить трансплацентарный барьер и достигать плода, заражая его коронавирусом.

Другим важным вопросом, требующим понимания, обсуждения и выработки адекватных и полезных в современной неонатологии практических рекомендаций, является изучение особенностей течения COVID-19 у новорожденных. При этом особого внимания заслуживают недоношенные дети — группа новорожденных с пониженным иммунитетом и нередко — с сопутствующими заболеваниями.

Целью настоящего обзора являлись поиск и анализ публикаций, рассматривающих особенности течения COVID-19 у беременных женщин и новорожденных.

Особенности течения COVID-19 у беременных женщин

По-видимому, беременность и роды не усугубляют течение COVID-19 и не оказывают влияния на признаки пневмонии COVID-19, выявленные путем проведения компьютерной томографии (КТ). Одной из наиболее ранних работ является исследование, проведенное D. Liu и соавт., в котором было проанализировано течение COVID-19 у беременных женщин, находящихся в клинике города Ухань (Китай) в период с 20 января по 10 февраля 2020 г. [3]. Все 15 беременных женщин с пневмонией COVID-19 в исследовании имели клинические проявления и КТ-признаки легкой пневмонии. У

всех новорожденных не было обнаружено инфекции SARS-CoV-2. Было показано, что беременность и роды не усугубляли тяжести пневмонии COVID-19. Более того, исследователи подняли вопрос о том, необходима ли противовирусная терапия беременным женщинам с пневмонией COVID-19, так как симптомы у беременных были легкими, а противовирусная терапия несет потенциальный риск для плода. В похожем исследовании, тоже проведенном в Китае, также не было выявлено, что пневмония COVID-19 вызывает тяжелые материнские и неонатальные осложнения [4]. Лишь у некоторых пациентов при поступлении наблюдались респираторные симптомы. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с пневмонией COVID-19 при поступлении наблюдалось более низкое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка и аланинаминотрансферазы. Есть и другие подобные оптимистичные исследования [5–7].

В некоторых статьях отмечается, что COVID-19 беременные женщины переносят легче, чем пациенты в целом [8]. Однако авторы подобных работ отмечают, что это явление может быть вызвано и другими факторами, такими как, например, юный возраст пациенток или обязательное тестирование всех беременных на коронавирус нового типа.

В некоторых работах отмечается, что беременные женщины с диагнозом COVID-19 не имеют высокой температуры до родов, начальные проявления заболевания представлены легкими респираторными симптомами, а повышение температуры появляется только после родов [9]. В исследовании, проведенном H. Chen и соавт., девяти беременным женщинам с COVID-19 было проведено кесарево сечение в III триместре беременности [10]. У 7 женщин поднялась температура. Также наблюдались и другие симптомы COVID-19: кашель (у 4 пациенток), миалгия (у 3), боль в горле (у 2) и недомогание (у 2 пациенток). В двух случаях наблюдался дистресс плода. У 5 из 9 женщин наблюдалось повышение концентрации аминотрансферазы. Сделаны выводы о том, что клинические признаки пневмонии COVID-19 в целом были аналогичны признакам, характерным для группы небеременных женщин с COVID-19.

Имеются работы по анализу осложнений беременности, возникших после инфицирования другими патогенными коронавирусами, такими как

SARS-CoV и MERS-CoV. В таких работах проводится аналогия с SARS-CoV-2, и либо делается вывод о том, что такие коронавирусы обладают потенциалом вызывать тяжелые материнские и перинатальные исходы, значит, и к SARS-CoV-2 нужно относиться с определенной настороженностью, либо, что SARS-CoV-2 обладает меньшим потенциалом вызывать тяжелые исходы, чем коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV [11–13].

Однако более поздние исследования не столь оптимистичны и свидетельствуют о том, что, хотя беременность и роды не усугубляют течение COVID-19, но COVID-19, наоборот, довольно часто усугубляет течение беременности. В обзорной статье, выполненной L. Panahi и соавт., анализ 13 научных статей, опубликованных по данной тематике, показал, что COVID-19 может вызывать респираторный дистресс-синдром, приводить к преждевременным родам и выкидышу [14]. С другой стороны, было подтверждено, что клинические симптомы COVID-19 у беременных женщин не отличаются от таковых у небеременных. В обзоре E. Mullins и соавт. показано, что у 15 из 32 беременных женщин (47%) с COVID-19 были преждевременные роды, а у двух — серьезные осложнения беременности [12]. Есть обзоры, в которых отмечались случаи перинатальной [15], а также материнской смертности [16].

Существует проблема корректного отделения осложнений при тяжелой беременности из-за сопутствующих заболеваний, например, в случае преэклампсии, от осложнений, вызванных COVID-19. В работе S. Gidlöf и соавт. описан клинический случай дихориальной диамниотической беременности двойней с тяжелой преэклампсией, осложненной COVID-19 [17]. У первородящей женщины 34 лет с гипертензией и протеинурией диагностирован гестационный сахарный диабет на 29-й неделе гестации. Так как у женщины наблюдались признаки пневмонии, было принято решение выполнить ПЦР-тестирование на COVID-19. Тест оказался положительным: у женщины наблюдалась тяжелая преэклампсия, осложненная COVID-19. Роды были проведены путем кесарева сечения. У обоих близнецов были отрицательные носоглоточные тесты COVID-19. Сложность заключается в том, что можно легко перепутать проявления осложнений, возникших при тяжелой беременности, от проявлений COVID-19.

Возможность передачи SARS-CoV-2 от матери к ребенку

Проблема возможности передачи SARS-CoV-2 от матери к ребенку делится на два основных, сильно отличающихся друг от друга аспекта: возможность внутриутробной, трансплацентарной передачи вируса от матери к плоду и возможность передачи вируса от матери к новорожденному через грудное молоко матери. Третий вариант — возможность передачи вируса от матери к ребенку воздушно-капельным путем — не вызывает сомнений, поэтому в настоящей работе рассматриваться не будет. Рассмотрим каждый аспект подробнее.

В настоящее время нет никаких доказательств внутриутробной передачи COVID-19 от матери к плоду через плаценту. Представляется интересной обзорная статья, выполненная L. Panahi и соавт. и опубликованная в марте 2020 г. [14]. В работе проведены поиск и анализ статей, опубликованных в различных базах данных, включая PubMed, Scopus, Embase, Science Direct и Web of Science с декабря 2019 г. по 18 марта 2020 г. Обнаружено 13 статей, опубликованных по теме исследования. Анализ публикаций показал, что клинические симптомы COVID-19 у беременных женщин не отличаются от таковых у небеременных женщин, и не было обнаружено случаев трансплацентарной передачи вируса от матери к плоду.

Аналогичные результаты получены и в других работах, проведенных практически в то же время, что и обзор, представленный выше. В работе E. Mullins и соавт. показано, что на основе 23 исследований, каждое из которых представляло собой сообщение о случае заболевания или серии случаев, выявлены 32 женщины с COVID-19 на фоне беременности, родившие 30 детей [12]. У 25 детей не было зарегистрировано ни одного случая передачи инфекции. В статье H. Chen и соавт. на примере 9 беременных женщин университета Уханя обнаружено, что клинические симптомы COVID-19 были похожи на симптомы у небеременных женщин, и случаев передачи инфекции детям не обнаружено [10, 18].

В более поздних работах также не отмечено случаев передачи коронавируса детям [4, 6, 7, 17, 19, 20]. Однако имеются и редкие сообщения о передаче коронавируса от матери к ребенку [21, 22]. В двух случаях остается неясным, была ли передача инфекции до или вскоре после рождения ребенка. В обсуждении исследователи склоняются к тому, что ребенок приобрел COVID-19 уже после рождения. В работе D. Chen и соавт. ПЦР-тестирование новорожденных на наличие РНК SARS-CoV-2 было проведено спустя 36 ч после рождения, в одном случае обнаружено инфицирование ребенка [23]. Получил ли новорожденный SARS-CoV-2 внутриутробно или же после рождения, остается неизвестным.

Кроме того, имеются данные о том, что в плацентах матерей с подтвержденным COVID-19 РНК коронавируса SARS-CoV-2 не выявляется [7, 19].

Передача SARS-CoV-2 от матери ребенку через грудное молоко матери, видимо, тоже невозможна [10, 24]. В рекомендациях предлагается либо с использованием особых мер защиты естественное вскармливание новорожденных, родившихся у матерей с COVID-19, либо сцеживание материнского молока и кормление детей сцеженным молоком [24, 25].

Особенности течения COVID-19 у новорожденных

Очень мало опубликовано работ с описанием течения COVID-19 у новорожденных. Те работы, которые можно найти, говорят о том, что, во-первых, отмечено очень малое число случаев инфицирования новорожденных, а во-вторых, что ново-

рожденные переносят заболевание сравнительно легко и без существенных осложнений [23, 26, 27].

В работе D. Chen и соавт. был описан случай заражения ребенка SARS-CoV-2 от матери в г. Ухань (Китай) [23]. Ребенок был переведен в детскую больницу города Ухань, специально предназначенную для детей, инфицированных COVID-19. После госпитализации у новорожденного не было лихорадки и кашля, но наблюдались легкие симптомы одышки. Рентген грудной клетки выявил инфекцию легких легкой степени тяжести. При неонатальном уходе и наблюдении у ребенка быстро исчезла одышка. Новорожденный был выписан через 2 недели после двух последовательных отрицательных результатов теста на РНК SARS-CoV-2. В другой работе отмечено три случая инфицирования новорожденных, которые тоже прошли сравнительно легко [26].

Есть отдельные сообщения, в которых отмечается корреляция развития тяжелых бактериальных заболеваний у новорожденных с наличием нового коронавируса [28]. Поэтому в таких случаях рекомендуется проведение тестирования новорожденного на SARS-CoV-2.

Общие рекомендации по ведению беременных и новорожденных детей

В целом мнение исследователей заключается в том, что из-за небольшого числа проанализированных случаев и короткой продолжительности периода исследований необходимо проводить дополнительные исследования для дальнейшей оценки безопасности и здоровья беременных женщин и новорожденных с COVID-19-инфекцией. Беременные женщины подвержены респираторным заболеваниям и развитию тяжелой пневмонии, что, возможно, делает их более восприимчивыми к COVID-19 инфекции, чем население в целом, особенно если у беременных есть хронические заболевания или послеродовые осложнения. Поэтому в стратегиях, ориентированных на профилактику и лечение COVID-19-инфекции, беременные женщины и новорожденные должны рассматриваться в качестве ключевых групп с факторами риска.

Национальная комиссия по здравоохранению Китая опубликовала рекомендации, согласно которым, новорожденных от беременных женщин с выявленной COVID-19-инфекцией, а также с подозрением на COVID-19 после рождения следует изолировать в отдельном помещении по меньшей мере на 14 дней, и ребенка не следует кормить грудью, чтобы избежать тесного контакта с матерью [29].

Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Медицинское общество матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine) разработали алгоритм помощи практикующим специалистам в оценке и ведении беременных женщин с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 [30]. В алгоритме отмечается, что, в отличие от гриппа и других ОРЗ, исходя из подтвержден-

ных случаев COVID-19, беременные женщины не являются группой повышенного риска по тяжелым осложнениям. Однако, учитывая небольшое число опубликованных случаев и опыт лечения пациентов с другими коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV, необходимо проявлять особое внимание при оценке и лечении беременных женщин. Алгоритм предназначен для оказания помощи специалистам-практикам в своевременной оценке и лечении беременных с подтвержденным COVID-19 и/или тех, у кого выявлены симптомы COVID-19 (пациенты с подозрением на COVID-19). Следует помнить о том, что если в учреждении циркулирует вирус гриппа, то причиной симптомов, помимо COVID-19, может быть и вирус гриппа. Алгоритм помощи практикующим специалистам в оценке и ведении беременных женщин с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 позволяет разделить беременных женщин на группы: пациенты, не требующие специального предродового ухода, группы с факторами высокого, умеренного и низкого риска.

Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в США рекомендуют медицинским работникам получать подробную историю поездок от пациентов для всех категорий пациентов, включая беременных женщин с высокой температурой или ОРЗ [31]. Медицинские работники должны немедленно уведомлять персонал по инфекционному контролю в своем медицинском учреждении о наличии лиц, находящихся под подозрением на COVID-19.

CDC опубликовали документ «Временные решения по профилактике инфекции и борьбе с заболеванием, вызванным новым коронавирусом (COVID-19), в системе стационарного акушерского здравоохранения» [32]. Разработанный документ предназначен для медицинских учреждений, оказывающих акушерскую помощь беременным женщинам с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 в стационарных акушерских медицинских учреждениях, включая акушерство, восстановление и стационарные послеродовые учреждения.

Основные аспекты рекомендаций следующие.

- Медицинские работники должны незамедлительно уведомлять персонал по контролю за инфекцией в своем учреждении о предполагаемом прибытии беременной пациентки с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19.
- За пациентками с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 следует ухаживать в одноместном помещении с закрытой дверью. Для пациентов, проходящих аэрозольные процедуры, должны быть зарезервированы кабинеты для изоляции от воздушных инфекций.
- Новорожденные, родившиеся у матерей с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19, должны находиться под наблюдением.

Чтобы снизить риск передачи коронавируса от матери к новорожденному, учреждения должны рассмотреть возможность временного отделения от

своего ребенка (например, предоставления отдельных комнат) матери с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19.

Кроме того, CDC разработали документ «Временные рекомендации по грудному вскармливанию для матери с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19» [33]. Изредка бывают случаи, когда грудное вскармливание или кормление грудным молоком не рекомендуется. Вопрос о том, начинать или продолжать грудное вскармливание, должен решаться матерью с COVID-19 в координации с ее семьей и медицинскими работниками. Мать с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 должна принимать все возможные меры предосторожности, чтобы избежать передачи вируса своему младенцу, включая мытье рук перед прикосновением к ребенку и ношение маски для лица во время грудного вскармливания, если это возможно. При сборе грудного молока ручным или электрическим грудным молокоотсосом мать должна мыть руки, прежде чем будет трогать любые части молокоотсоса или бутылки, и следовать рекомендациям по правильной очистке молокоотсоса после каждого использования.

CDC рекомендуют, чтобы все медицинские работники, которые входят в комнату пациента с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19, соблюдали стандартные контактные и воздушно-капельные меры предосторожности. Подробные рекомендации опубликованы в документе «Временные клинические рекомендации по ведению пациентов с подтвержденной инфекцией коронавирусом (2019-nCoV) 2019 года» [31].

Королевский колледж акушеров и гинекологов (Великобритания) опубликовал информацию для медицинских работников в области акушерства и гинекологии по коронавирусной инфекции у беременных [34]. Общие рекомендации по оказанию услуг по уходу за беременными женщинами таковы:

Беременным женщинам рекомендовано сократить социальные контакты, учитывая риски для беременности, связанные с COVID-19.

Рекомендуется, чтобы в тех случаях, когда это практически возможно, все контакты проводились по телефону или с использованием видео-конференц-связи.

При антенатальном уходе за беременными женщинами с выявленной COVID-19-инфекцией плановая антенатальная помощь, оказываемая в период изоляции, должна быть перестроена на более поздний период, когда закончится период изоляции; никаких дополнительных тестов не требуется; даже если у женщины тест на COVID-19 отрицательный, если она имеет симптомы COVID-19, нужно предполагать наличие COVID.

При ведении женщин с подтвержденным COVID перед родами:

- неонатальная бригада должна быть проинформирована о планах по родам ребенка женщины с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести как можно раньше;
- что касается способа рождения, то следует принимать индивидуальное решение. Кесарево сечение должно быть выполнено по показаниям,

основанным на состоянии матери и плода, как и в обычной практике;

- учитывая ассоциацию COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, женщин с умеренно-тяжелыми симптомами COVID-19 следует контролировать с помощью контроля баланса жидкости, а также соблюдать нейтральный баланс жидкости в родах.

Кроме того, Королевский колледж акушеров и гинекологов предлагает алгоритм помощи практикующим специалистам в оценке и ведении беременных женщин с подтвержденным COVID-19 и с подозрением на COVID-19.

На сайте Минздрава России опубликованы временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», которые в целом соответствуют рекомендациям CDC [35]. На момент написания статьи опубликована версия 6 рекомендаций (24.04.2020). В рекомендациях пациентам акушерского профиля посвящена глава 5.5 «Акушерская тактика при COVID-19». Кроме того, в разделах, посвященных лечению, для беременных, рожениц и родильниц выделены специальные подразделы. Акушерская тактика определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12-й недели гестации возможно прерывание беременности после излечения заболевания. Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний. Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям. Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии. Отдельным блоком описывается тактика ведения новорожденных в условиях пандемии коронавируса COVID-19.

Заключение

Беременные женщины относятся к пациентам с факторами риска по развитию тяжелого/осложненного течения ОРВИ и гриппа, поэтому следует быть предельно внимательными при ведении беременных с COVID-19. По-видимому, беременность и роды не усугубляют течение COVID-19 и не оказывают влияние на КТ-признаки пневмонии COVID-19, и клинические характеристики пневмонии COVID-19 в целом аналогичны характеристикам для небеременных взрослых пациентов с COVID-19. Однако наличие COVID-19, наоборот, может усугублять течение беременности: COVID-19 может вызывать респираторный дистресс-синдром, приводить к преждевременным родам и выкидышу. Существует проблема отделения осложнений

при тяжелой беременности из-за сопутствующих заболеваний, например, в случае преэклампсии, от осложнений, вызванных COVID-19. В настоящее время нет никаких доказательств внутриутробной передачи COVID-19 от матери к плоду через плаценту. Передача SARS-CoV-2 от матери к ребенку через грудное молоко матери, видимо, тоже невозможна. Существует большое количество в общем-то однотипных рекомендаций по ведению беременных с COVID-19, включая и временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», доступных на сайте Минздрава России.

Литература/References

1. Kister G.S. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections. *EURO Rep. Stud.* 1985; 93: 3-16.
2. Прупутневич Т.В., Ачкасова Е.Н., Чубаров В.В., Гордеев А.Б. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(3): 89-95. [Priputnevich T.V., Achkasova E.N., Chubarov V.V., Gordeev A.B. Acute respiratory diseases and influenza in modern obstetrics: epidemiological features and diagnostic problems: literature review. *Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika/Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18(3): 89-97. (in Russian)].
3. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L. Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; Mar 18: 1-6. <https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
4. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; Mar 30. pii: ciaa352. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa352>.
5. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X. et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 559-64. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
6. Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y. et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa226. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa226>.
7. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; Mar 17. <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
8. Tekbali A., Grünebaum A., Saraya A., McCullough L., Bornstein E., Chervenak F.A. Pregnant versus non-pregnant SARS-CoV-2 and COVID-19 Hospital Admissions: The first 4 weeks in New York. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; pii: S0002-9378(20)30437-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.012>.
9. Chen S., Liao E., Cao D., Gao Y., Sun G., Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020; Mar 28. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25789>.
10. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226): 809-15. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
11. Favre G., Pomar L., Musso D., Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet.* 2020; 395(10224): e40. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30311-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30311-1).
12. Mullins E., Evans D., Viner R.M., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 586-92. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22014>.
13. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020; 12(2). pii: E194. <https://dx.doi.org/10.3390/v12020194>.
14. Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8(1): e34.
15. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; Apr 7. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13867>.
16. Hantoushzadeh S., Shamshirsaz A.A., Aleyasin A., Seferovic M.D., Aski S.K., Arian S.E. et al. Maternal death due to COVID-19 disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 28. pii: S0002-9378(20)30516-0. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>.
17. Gidlöf S., Savchenko J., Brune T., Josefsson H. COVID-19 in pregnancy with comorbidities: more liberal testing strategy is needed. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; Apr 6. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13862>.
18. Stower H. Lack of maternal-fetal SARS-CoV-2 transmission. *Nat. Med.* 2020; 26(3): 312. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0810-y>.
19. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behforouz A. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2020; Apr 2: 1-5. <https://dx.doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>.
20. Lee D.H., Lee J., Kim E., Woo K., Park H.Y., An J. Emergency cesarean section on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) confirmed patient. *Korean J. Anesthesiol.* 2020; 10.4097/kja.20116.
21. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222(5): 415-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
22. Murphy S. Newborn baby tests positive for coronavirus in London. *The Guardian* 2020, 14 March. Available at: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/14/newborn-baby-tests-positive-for-coronavirus-in-london>
23. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 149(2): 130-6. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13146>.
24. Davanzo R., Moro G., Sandri F., Agosti M., Moretti C., Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern. Child Nutr.* 2020; Apr 3: e13010. <https://dx.doi.org/10.1111/mcn.13010>.
25. Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020; Apr 6. pii: fetalneonatal-2020-319149. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-319149>.
26. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J. Med. Virol.* 2020; Mar 1. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25740>.
27. De Rose D.U., Piersigilli F., Ronchetti M.P., Santisi A., Bersani I., Dotta A. et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital. J. Pediatr.* 2020; 46(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>.
28. Kamali Aghdam M., Jafari N., Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect. Dis. (Lond.)* 2020; 52(6): 427-9. <https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1747634>.
29. National Health Commission of the PRC. Available at: <http://en.nhc.gov.cn/>
30. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). Practice Advisory. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
31. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19).

- Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for inpatient obstetric healthcare settings. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>.
 33. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy and breastfeeding. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>.
 34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus infection and pregnancy. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>.
 35. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (24.04.2020). Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (24.04.2020). (In Russian). Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf].

Поступила 13.05.2020

Принята в печать 20.05.2020

Received 13.05.2020

Accepted 20.05.2020

Сведения об авторах:

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., заведующая отделом микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(910)414-56-16. E-mail: priputi1@gmail.com.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гордеев Алексей Борисович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Тел.: 8(916)226-86-67. E-mail: gordeew@vega.protres.ru.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Любасовская Людмила Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7 (906) 074-42-46. E-mail: labmik@yandex.ru.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Шабанова Наталья Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(985)097-58-27. E-mail: n_shabanova@oparina4.ru.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Tatiana V.Priputnevich, Head of the Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, PhD, Doctor of Science.

Tel.: +7(910)414-56-16. E-mail: priputi1@gmail.com.

Address: 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Alexey B. Gordeev, Senior Researcher in the Laboratory of microbiology, Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, PhD.

Tel.: +7 (916) 226-86-67. E-mail: gordeew@vega.protres.ru.

Address: 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Lyudmila A. Lyubasovskaya, Head of the Unit of clinical pharmacology, Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, PhD.

Tel.: +7 (906) 074-42-46. E-mail: labmik@yandex.ru.

Address: 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Natalia E. Shabanova, Researcher in the Unit of clinical pharmacology, Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, PhD.

Tel.: +7 (985) 097-58-27. E-mail: n_shabanova@oparina4.ru.

Address: 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ¹, И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ², О.А. БЕТТИХЕР², И.М. НЕСТЕРОВ¹, А.Е. БАУТИН²

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПАЦИЕНТОК С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Кафедра акушерства и гинекологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В конце 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) идентифицировали новый коронавирус, который стал причиной вспышки тяжелой пневмонии. Заболевание быстро распространилось по всей территории Китая, далее последовало увеличение числа случаев заболевания в других странах мира. Особую группу населения, требующую повышенного внимания, составляют беременные пациентки, вследствие того, что пневмония занимает третье место в структуре непрямых причин материнской смертности. Среди дискуссионных вопросов в ведении беременных с COVID-19 наибольшего внимания заслуживают тактика пролонгирования беременности, подходы к родоразрешению. На данный момент недостаточно научных и клинических данных для полноценной оценки перинатальных исходов у беременных с COVID-19. Учитывая ограниченное время и количество наблюдений, отсутствие доказательных данных о возможности вертикализации передачи вирусной инфекции от матери к плоду, четкого представления патогенеза вирусного инфекционного процесса при беременности, а также уровня и степени инициации SARS-CoV-2 патологических процессов в организме матери и плода, способных ухудшить перинатальный исход, COVID-19 ставит научному и практическому здравоохранению больше вопросов, чем ответов. Данный обзор посвящен анализу исходов беременности и родов, освещению существующих подходов к ведению беременности и родоразрешению пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на основании доступных литературных данных и отечественных и зарубежных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, беременность, перинатальные исходы, тактика родоразрешения.

Вклад авторов. Беженарь В.Ф.: концепция статьи, написание заключения, редактирование; Зазерская И.Е.: концепция статьи, редактирование; Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е.: написание текста обзора литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Обзор литературы проведен без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 13-21
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>

© A group of authors, 2020

V.F. BEZHENAR¹, I.E. ZAZERSKAYA², O.A. BETTIKHER², I.M. NESTEROV¹, A.E. BAUTIN²

CONTROVERSIAL ISSUES IN OBSTETRIC MANAGEMENT OF WOMEN WITH NOVEL CORONAVIRUS DISEASE COVID-19 DURING PREGNANCY AND CHILDBIRTH

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

The new coronavirus infection, which was identified in Wuhan (Hubei province, China) in late 2019, caused an outbreak of severe pneumonia. The disease quickly spread throughout China and was followed by a dramatic increase in number of new cases in other countries of the world. Certain population groups that require particular attention include pregnant women due to the fact that pneumonia is the third-leading indirect cause of maternal mortality. Among the controversial issues in the management of pregnant women with COVID-19, special attention should be paid to the tactics of prolonging pregnancy and approaches to childbirth. The available scientific and clinical data are currently insufficient to perform a complete assessment of perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19. Researchers and practical healthcare specialists have more questions than answers due to the limited time and number of studies, lack of evidence of vertically transmitted infection from mother to fetus, absence of clear understanding of viral pathogenesis during pregnancy, as well as the level and degree of initiation of SARS-CoV-2 pathological processes in the mother and fetus that can have a negative influence on the perinatal

outcome. This review is devoted to the analysis of pregnancy and childbirth outcomes, presentation of current approaches to the management of women with novel coronavirus infection COVID-19 during pregnancy and childbirth on the basis of the available literature data in the domestic and foreign clinical guidelines.

Keywords: *novel coronavirus infection COVID-19, pregnancy, perinatal outcomes, approach to childbirth.*

Authors' contributions. Bezhenar V.F.: developing the concept of the article, writing the conclusion, editing; Zazerskaya I.E.: developing the concept of the article, editing; Bettikher O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E.: writing the literature review.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

*For citing: Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Bettikher O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E.
Controversial Issues in Obstetric Management of Women
with Novel Coronavirus Disease COVID-19 during Pregnancy and Childbirth.
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: 13-21
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>*

Введение

В XXI в. в качестве возбудителя внебольничной пневмонии с «атипичным» течением приобрела актуальность коронавирусная инфекция. За последние 20 лет коронавирусы (CoV) вызвали уже третью вспышку заболеваемости:

- 2002 – SARS (тяжелый острый респираторный синдром), возбудитель SARS-CoV – летальность среди беременных женщин до 25%;
- 2012 – MERS (ближневосточный респираторный синдром), возбудитель MERS-CoV – летальность среди беременных женщин до 37%;
- 2019 – COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), возбудитель SARS-CoV-2.

В конце 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) идентифицировали новый коронавирус, который стал причиной вспышки тяжелой пневмонии. Заболевание быстро распространилось по всей территории Китая, далее последовало увеличение числа случаев заболевания в других странах мира. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела номенклатуру заболевания – COVID-19. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию заболевания, обусловленного новым коронавирусом. Исследовательская группа по коронавирусу Международного комитета по таксономии вирусов предложила назвать его коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*. Он отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV). Секвенирование полного генома и филогенный анализ показали, что возбудитель COVID-19 – это бета-коронавирус, сходный с вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), а также несколькими коронавирусами летучих мышей [1–4, 5].

В настоящее время информация из опубликованных научных отчетов о предрасположенности беременных женщин к COVID-19 ограничена. Возможно, что иммунологические и физиологические изменения, происходящие при беременности, могут увеличить восприимчивость к COVID-19. Напротив, данные систематического обзора

публикаций Elshafeey F. et al. ($n=385$) свидетельствуют о более легком течении COVID-19 у беременных (95,6%), меньшем проценте критических форм (0,8%). Авторы связывают такие результаты с возможным протективным влиянием общих иммунологических изменений при беременности за счет ингибирования Th1-провоспалительного пути прогестероном и хорионическим гонадотропином (ХГЧ), таким образом, сдерживая вероятность возникновения так называемого «цитокинового шторма», который служит важной причиной летальности и крайней тяжести проявлений COVID-19 [6]. В то же время, согласно данным из США (Breslin N. et al., $n=43$), распределение по тяжести течения COVID-19 у беременных не отличается от общей популяции и составляет 86% легких против 4,7% критически тяжелых случаев заболевания [7]. Согласно публикации ВОЗ, после оценки течения вспышки COVID-19 в Китае беременные не входят в группу риска по тяжелому течению инфекции. Из 147 человек 8% имели тяжелую форму и 1% были в крайне тяжелом состоянии [8]. Тем не менее для полноценной оценки рисков и характера течения данного инфекционного заболевания у беременных в настоящее время недостаточно данных. Получено несколько сообщений о случаях преждевременных родов у матерей с COVID-19 во время беременности. Пока не ясно, как это связано с материнской инфекцией.

Тяжесть состояния при наличии COVID-19 определяется степенью респираторного дистресс-синдрома (РДС) и пневмонией. Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, являются второй по частоте причиной госпитализации и самой распространенной инфекционной причиной смерти. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6‰; в старших возрастных группах – 25–44‰ [9, 10]. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них $>1,5$ млн человек нуждаются в госпитализации [11, 12].

Расчетный уровень заболеваемости ВП в России – 14–15% в год (около 1 млн человек). Заболеваемость ВП в РФ в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. население.

ния со снижением ростом этого показателя по сравнению с 2016 г. на 1,4%. Наиболее высокие цифры заболеваемости отмечены в Дальневосточном и Приволжском федеральных округах (565,3 и 510,2 на 100 тыс. населения соответственно) [13]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2017 г. на долю пневмоний приходилось 42%; смертность в 2017 г. составила 17,3 на 100 тыс. населения [13].

В Санкт-Петербурге в 2018 г. заболеваемость ВП составила 281,7 на 100 тыс. населения, что на 10,3% ниже показателя 2017 г. и на 1,0% ниже среднеголетнего. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы у детей 3–6 лет – 657,3 на 100 тыс. Зарегистрировано 129 летальных исходов (все у взрослых). Еженедельный мониторинг лабораторных исследований на грипп провели у 82,1% лиц, госпитализированных с диагнозом ВП. Удельный вес выявления вируса гриппа составил 27,9% [14]. С 01.04.2019 г. по 07.04.2019 г. в Петербурге доля вирусов гриппа в структуре положительных находок составляла 15,8%, вирусов негриппозной этиологии (РС, метапневмо-, коронавируса и др.) – 84,2%. Число госпитализированных больных составило от 194 до 266 человек в день, или 1,5% до 13,0% от числа заболевших [5].

Любая пневмония инфекционной этиологии – это самая распространенная так называемая неакушерская инфекция у беременных женщин. Неблагоприятные исходы связаны, во-первых, с материнской смертностью, во-вторых, – с перинатальными осложнениями. Пневмония занимает третье место среди не прямых причин материнской смертности в одном из исследований: каждой четвертой беременной пациентке с пневмонией потребовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с респираторной поддержкой. Вирусные пневмонии по сравнению с бактериальными имеют более высокие цифры заболеваемости и смертности: в 1918–1919 гг. летальность от гриппа при беременности составила 27% (особенно в III триместре) и 50% при развитии пневмонии, в 1957–1958 гг. эпидемия гриппа в Азии унесла жизни 10% заболевших беременных, что вдвое превышало летальность среди небеременных. Самые распространенные акушерские осложнения при пневмонии у беременных включают: преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, синдром задержки развития плода (СЗРП), перинатальную смертность [15].

Перинатальные риски у беременных при ВП коронавирусной этиологии

Наиболее близок на данный момент циркулирующему в мире SARS-CoV-2 вирус SARS, вспышка которого произошла в 2002–2003 гг. Вирус обладал меньшей способностью к распространению, однако более высокой летальностью. Исходы у беременных были хуже по сравнению с остальной популяцией. Вспышка SARS-CoV-1 в 2002–2003 гг. была связана с высоким уровнем материнской смертности (коэф-

фициент летальности составил 25%), самопроизвольными выкидышами в I триместре и задержкой внутриутробного роста плода во II и III триместрах [16]. Не было зарегистрировано случаев вертикальной передачи SARS-CoV от матери к плоду. С 2003 г. новых случаев не зарегистрировано.

Описаны изменения плаценты при острой SARS-CoV-инфекции: повышенные отложения фибрина субхориально и в межворсинчатом пространстве, что может быть связано с нарушением кровотока в плаценте. В некоторых из плацент обнаружена так называемая тромботическая васкулопатия с аваскулярными областями. При данных беременностях выявлен СЗРП. Ни один из гистологических признаков гематогенных инфекций (в том числе виллит), которые передаются плоду через плаценту, не был выявлен при SARS-CoV.

Аналогично, в 2012 г. сообщалось о серии случаев заболевания пациенток инфекцией MERS-CoV, и показатель летальности составил для беременных женщин 35%, а для новорожденных – 27% [16]. Не было выявлено случаев вертикальной передачи вируса от матери к плоду, однако комплексного исследования с анализом всех необходимых биологических жидкостей на содержание вируса, насколько нам известно, не проведено. Однако рекомендации по COVID-19 при беременности утверждают, что необходимо основываться на данных текущей эпидемии, а не на ограниченном опыте предыдущих вспышек, поскольку их эпидемиология, клиническое течение и ответ на лечение могут отличаться [17].

Среди коронавирусов, способных вызвать простудные заболевания, также не обнаружено тех, которые были хотя бы в 1 случае переданы трансплацентарно или в родах [16]. Инфекции генитального тракта, несомненно, напрямую связаны с преждевременными родами. Некоторые инфекции, не затрагивающие органы половой системы, такие как пиелонефрит, пневмония, аппендицит, также ассоциированы с повышенным риском развития преждевременных родов. Такие риски могут объясняться бактериемией с трансплацентарным переносом. В этом случае переключение с так называемого «статичного» на «сократительный» статус миометрия сопровождается сменой противовоспалительного на провоспалительный сигнальный путь, включая продукцию хемокинов (ИЛ-8), цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) и сокращение-ассоциированных протеинов (экспрессия окситоциновых рецепторов, коннексина 43, простагландиновых рецепторов). Прямая связь инфекции у матери с преждевременными родами заключается в развитии внутриматочного инфекционного процесса с запуском иммунного ответа, повышенной продукцией многообразия цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ (MMP-8 и MMP-9), способных вызывать маточную активность, созревание шейки матки, разрыв околоплодных оболочек, приводя в сумме эффектов к преждевременным родам [18].

По сравнению с бактериальной инфекцией существует крайне мало данных о связи вирусного заболевания с преждевременными родами у беремен-

ных. Однако при тяжелом течении болезни, как, например, при тяжелом остром респираторном синдроме, есть вероятность преждевременных родов.

Поскольку при SARS-CoV отсутствуют данные о возможности трансплацентарного переноса вируса, исследования на обнаружение вирусного материала в околоплодных водах, плаценте, то маловероятно, что риски преждевременных родов связаны с внутриматочной инфекцией. Наиболее вероятной причиной является тяжелая дыхательная недостаточность матери с гипоксемией, которая может нарушать маточно-плацентарный кровоток и вызывать преждевременные роды [19].

В связи с тем, что нет ни одного исследования, выявившего вирус в амниотических водах, плаценте, оболочках, нет оснований предполагать, что непосредственно инфекционный процесс может служить причиной преждевременных родов у беременных с SARS-CoV-2. Наиболее вероятной причиной при тяжелом течении данной инфекции с развитием острого РДС является гипоксемия с последующим расстройством кровообращения в плаценте.

Перинатальные риски, влияющие на акушерскую тактику при наличии ВП и COVID-19

Среди дискуссионных вопросов в ведении беременных с COVID-19 наибольшего внимания заслуживает тактика пролонгирования беременности. Многие клинические рекомендации, такие как RCOG и МЗ РФ, указывают на необходимость пролонгирования беременности в случае отсутствия жизнеугрожающего состояния матери и плода, поскольку прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжены с высокими показателями материнской смертности и развитием тяжелых осложнений: прогрессированием дыхательной недостаточности, акушерскими кровотечениями, интранатальной гибелью плода, гнойно-воспалительными осложнениями после родов [20, 21]. Увеличиваются риски септических осложнений, выраженность системной воспалительной реакции. По-видимому, именно с данными обстоятельствами связан тот факт, что ни в одних из доступных нам клинических рекомендаций нет указаний на необходимость применения токолитической терапии при развитии преждевременных родов. Тем не менее есть упоминания о тактике досрочного родоразрешения исключительно по акушерской ситуации.

Также абсолютное большинство источников свидетельствует об отсутствии рисков вертикальной передачи инфекции, что обосновывает пролонгирование беременности в интересах плода при относительно удовлетворительном его функциональном состоянии, но болезни матери. На текущий момент, согласно информации из литературных источников, убедительных доказательств вертикальной передачи коронавирусной инфекции нет. Описаны 2 случая регистрации положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени

(RT-PCR) отделяемого носоглотки на РНК вируса COVID-19 у новорожденных через 30 ч после родов при отрицательных предыдущих тестах. Однако в предоставленных данных отсутствует информация об изоляции ребенка, что повышает вероятность инфицирования в неонатальном периоде [22, 23].

В одном из обзоров обнаружено, что один из 75 обследованных новорожденных имел положительный анализ на инфекцию SARS-CoV-2. У этого ребенка отмечены транзиторная лимфоцитопения и нарушение функции печени [24]. Из 10 случаев (у всех детей атипичная пневмония SARS-CoV-2 отрицательная), о которых сообщили Zhu H. et al. (2020), у двоих детей развилось диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, и они выздоровели, у одного была полиорганная недостаточность, от которой он погиб [25]. Fan et al. (2020) сообщили о двух новорожденных с легкой лимфоцитопенией и рентгенологическими данными пневмонии, однако без клинических проявлений, и в конечном итоге они полностью выздоровели. Исходя из этих данных, мы не можем исключить, что у плода и новорожденного ребенка может наблюдаться реакция, часто субклиническая, на инфекцию матери, и, таким образом, вертикальная передача инфекции от матери к плоду не может быть исключена [26]. Эта точка зрения была поддержана недавно опубликованным исследованием, в котором три ребенка, рожденные путем кесарева сечения, получили положительный результат на SARS-CoV-2 через 2 дня после рождения [27]. Однако в своем анализе 38 инфицированных беременных Schwartz D. et al. (2020) не нашли никаких доказательств внутриутробной передачи инфекции [28]. Тем не менее неоднократно сообщалось о лимфоцитопении и тромбоцитопении, а также о рентгенологических находках у новорожденных без клинической картины, рожденных от инфицированных SARS-CoV2 женщин. Поэтому необходимо проводить скрупулезное клиническое наблюдение за новорожденными от матерей с COVID-19.

В клинической ситуации, по данным Alzamora M. et al. (British American Hospital, Lima Peru) [29], у повторнородящей 41 года с отягощенным акушерским анамнезом (наличие рубца на матке после 2 операций кесарева сечения) и гестационным сахарным диабетом на сроке гестации 33 недели появились жалобы на общую слабость, утомляемость, субфебрильную температуру. Через 4 дня с момента дебюта катаральных признаков отмечалось затрудненное дыхание, потребовавшее экстренной медицинской помощи. В стационаре диагноз коронавирусной инфекции подтвержден путем положительного теста ПЦР в реальном времени отделяемого носоглотки на вирус COVID-19 и типичной КТ-картиной. В связи с ухудшением течения дыхательной недостаточности на сроке гестации 33 4/7 недели выполнена операция кесарева сечения, родился живой недоношенный ребенок массой 2970 г, по шкале Апгар 6/8 баллов. После пересечения пуповины ребенка незамедлительно изолировали, в неонатологической палате интенсивной терапии проведено первичное обследование:

отсутствие патологии по данным рентгенограммы органов грудной клетки, отрицательный ПЦР-тест в реальном времени отделяемого носоглотки на вирус COVID-19, отрицательные титры антител IgM и IgG в крови новорожденного. В ходе динамического контроля за лабораторными показателями через 16 ч после родов выполнено повторное ПЦР-исследование отделяемого носоглотки новорожденного на вирус COVID-19, результат – положительный. При ежедневном анализе серологического ответа сохранялась отрицательная реакция, только на 5-е сутки жизни регистрируется появление IgM-антител в крови ребенка. Анализ данного клинического случая демонстрирует вероятность постнатального заражения на этапе кесарева сечения, однако стерильные условия операционной и соблюдение изоляционных мер новорожденного в вышеизложенном случае предотвращают возможное инфицирование. Соответственно, повышается настороженность в пользу вертикального пути передачи инфекции.

Dong L., Tian J. et al. сообщили о том, что у новорожденных через 2 ч после родов от COVID+-матерей обнаружены антитела IgM (45,83 AU/мл) при ожидаемом появлении серологического ответа через 3–7 дней после заражения. При этом результат ПЦР-теста мазка из носоглотки показывает отрицательный ответ как через 2 ч после рождения, так и на 16-й день жизни. Известно, что IgM-антитела ввиду своей молекулярной массы и объемной структуры не пересекают плацентарный барьер. Таким образом, вполне возможно, что данные антитела продуцированы у плода в ответ на вертикальную передачу инфекции. Однако такая информация не является окончательным доказательством, поскольку подобные «открытия» могут быть связаны с изменениями плаценты, приводящими к ее проницаемости, или ложноположительным тестированием [30].

Исследования Zhang L. et al. не доказали внутриутробное заражение коронавирусной инфекцией среди 46 новорожденных, получив отрицательные результаты тестирования амниотической жидкости, пуповинной крови, грудного молока и отделяемого мочеполовых органов матери за весь период наблюдения в стационаре [25, 31–35]. По данным Zhu H., у 9 беременных с подтвержденным COVID-19 были получены отрицательные ПЦР-тесты отделяемого носоглотки у детей, взятые с 1 по 9-й день жизни [25]. Zeng H. et al. подчеркивают низкую экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2 описывают, как рецептор к SARS-CoV-2 у людей) практически во всех клетках плацентарного барьера, предполагая, что плацента практически не имеет восприимчивых к вирусу клеток [27].

Длительное течение дыхательной недостаточности у беременной женщины с COVID-19 увеличивает риски СЗРП из-за материнской гипоксии, которая приводит к высвобождению мощных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и фактор, индуцируемый гипоксией, что приводит к гипоперфузии плаценты и снижению доставки кислорода для плода [36]. Согласно данным Dashraath P. и соавт. (Национальный госпиталь Сингапура),

СЗРП осложняет примерно 10% беременностей с коронавирусной инфекцией, наблюдение за плодом проводилось путем ультразвуковой оценки роста плода. После сонографического исследования у пациентов высокого риска ультразвуковые преобразователи должны быть продезинфицированы в соответствии с требованиями производителя. Наблюдение за состоянием плода в ходе ведения родов через естественные родовые пути у COVID-19+-женщины, согласно тактике, предложенной Dashraath P., включает непрерывную регистрацию кардиотокографии (КТГ), что согласуется на данный момент со всеми ведущими клиническими рекомендациями по ведению родов у пациенток с SARS-CoV-2 [22].

Также нет разногласий в настоящее время среди изученных клинических рекомендаций и о необходимости применения глюкокортикостероидов для профилактики РДС плода и новорожденного при угрозе преждевременных родов или вынужденном преждевременном родоразрешении. Однако существуют уточнения, согласно которым, не стоит назначать токолитическую терапию лишь для того, чтобы провести профилактику РДС плода и новорожденного при состоянии, угрожающем жизни матери или плода. Ограничением к проведению профилактики РДС плода является критическое состояние матери или состояние плода, требующие экстренного родоразрешения [21, 37].

Таким образом, убедительных данных, что пролонгирование беременности создает риски развития инфекции у плода, нет. Токолиз показан для пролонгирования беременности, снижения рисков по недоношенности, получения возможности дородового лечения женщины, стабилизации ее состояния до родоразрешения. В то же время вопрос пролонгирования беременности при возникновении тяжелых акушерских осложнений, жизнеугрожающей тяжести соматической патологии матери не обсуждается. Токолиз при удовлетворительном состоянии плода и отсутствии прямой угрозы жизни матери и развитии клинических проявлений преждевременных родов считаем показанным.

Сложным и до конца не понятным является оценка состояния плода при РДС. При необходимости респираторной поддержки беременной встает вопрос о критериях оценки КТГ. Указаний на способы интерпретации результатов КТГ в доступных нам источниках не обнаружено. В таких обстоятельствах может быть применен общепринятый стандартный метод интерпретации результатов КТГ. Точно так же, в обзорах с описанием клинических случаев нет данных о тяжести состояния матери, не описаны данные КТГ, показания к родоразрешению и другие принципиальные моменты, позволяющие выработать взвешенную стратегию ведения таких пациенток, оценить опыт зарубежных коллег.

Дискуссионными остаются вопросы индукции родов и способа родоразрешения, поскольку предложения по тактике ведения в клинических рекомендациях расходятся с реальной клинической практикой. Положительный результат анализа на COVID-19 у беременной женщины без клинических

проявлений и признаков дистресса плода не является показанием к преиндукции и индукции родов. Индукция родов связана с ростом риска осложнений и более длительным периодом пребывания в стационаре, чем при спонтанном начале родов. Решение вопроса о преиндукции и индукции родов необходимо принимать после оценки пользы и всех возможных рисков, и возможно при оптимальной готовности родовых путей и в случае задержки роста плода по данным фетометрии [21].

В настоящее время нет единого экспертного мнения о способе родоразрешения пациенток с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19. Согласно данным, представленным в клинических рекомендациях Royal College of Obstetricians and Gynecologists, нет доказательств того, что кесарево сечение имеет преимущества и предпочтительнее, чем роды через естественные родовые пути. Способ родоразрешения не должен зависеть от наличия COVID-19, если только состояние женщины (дыхательная недостаточность) не требует срочного вмешательства.

Вопрос о сроках и способе родоразрешения решается индивидуально междисциплинарным консилиумом специалистов и зависит главным образом от клинического статуса пациентки, гестационного срока и состояния плода [20, 36]. В том случае, если у инфицированной женщины спонтанно развивается родовая деятельность, роды следует вести консервативно при условии удовлетворительного состояния беременной и плода. Наблюдение за женщиной в родах проводится в соответствии со стандартной методикой, дополнительно необходимо ежечасно контролировать сатурацию кислорода и сохранять ее на уровне более чем 94%, при снижении необходима инициация ингаляции кислорода [21]. Учитывая частоту осложнений со стороны плода, о которой сообщалось в двух китайских обзорах [23, 25], также рекомендован непрерывный мониторинг состояния плода во время родов. Однако в обзоре, проведенном Mehreen Zaigham и Ola Andersson, описывающем исходы родов 108 беременных пациенток с положительным анализом на COVID-19, спонтанные роды через естественные родовые пути не были связаны с более плохими исходами [17]. Ведение второго периода родов не отличается от такового у соматически здоровых пациенток, применение оперативных пособий показано лишь по акушерской ситуации. Необходимо отметить, что ряд сообществ рассматривают укорочение второго периода родов с помощью оперативных пособий, объясняя это недостаточной силой потуг для достижения женщиной желаемого результата при ношении хирургической маски [37].

Что касается обезболивания — нет никаких доказательств того, что эпидуральная или спинномозговая анальгезия или анестезия противопоказаны при коронавирусной инфекции. Поэтому проведение эпидуральной анальгезии в родах рекомендовано женщинам с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19, чтобы свести к минимуму необходимость общей анестезии, если потребуется экстренное оперативное вмешательство. При этом

описано не много случаев среди беременных с COVID-19, родоразрешенных через естественные родовые пути. По данным итальянских коллег [38], из 50 пациенток в 96% случаев беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения, показания четко не описаны. В 39% это были преждевременные роды, медиана гестационного срока при родоразрешении составляла 36,5 недель. Авторы отмечают, что вмешательство было в большинстве случаев elective, и высказывают сомнение в том, что оно было оправданным и обоснованным, не исключая, однако, возможность вклада дыхательной недостаточности матери в выбор способа родоразрешения. Промежуток между поступлением и родоразрешением во всех случаях составлял от 1 до 7 дней (медиана — 2 дня). Описанные беременные не страдали от таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия или сахарный диабет. Среди данных пациенток одна перенесла гестационную артериальную гипертензию и одна — преэклампсию, в обоих случаях после постановки диагноза COVID-19. 4 женщины имели рубец на матке, одна — полное предлежание плаценты. Две женщины родили через естественные родовые пути (ЕРП) в 34 и 31 недели. У как минимум 26% из 48 пациенток произошло преждевременное излитие околоплодных вод. Еще у 6 развилась спонтанная родовая деятельность на недоношенном сроке беременности. Вполне возможно, отмечают авторы, что решение о способе родоразрешения принято в условиях беспокойства относительно потенциальных последствий данной вирусной инфекции.

По данным другого обзора, включившего 108 беременностей, описанных в Корее, Китае, Гондурасе, Швеции и США, кесарево сечение также было выполнено в абсолютном большинстве случаев — 92% пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения. Успешно через ЕРП завершены 8% родов. Наиболее частым показанием описано функциональное страдание плода [17]. Однако, согласно обзору Elshafeey F. et al., частота развития дистресса плода составила 7,8% [6].

Несмотря на то что во всех отечественных и зарубежных документах способ родоразрешения рекомендуется выбирать исключительно с учетом акушерской ситуации с приоритетом влагалищного родоразрешения и экстренным кесаревым сечением (ЭКС) только по жизненным показаниям, все же в некоторых рекомендациях указывается, что порог принятия решения относительно ЭКС в родах у женщины с COVID-19 ниже по сравнению с общей популяцией, имея в виду признаки функционального страдания плода, низкий темп родовой деятельности, ухудшение состояния матери.

Таким образом, остается дискуссионным вопрос оптимальности выбранной тактики у описанных беременных. С одной стороны, для пациентки с текущим инфекционным процессом в отношении течения и рисков осложнений послеродового периода наиболее щадящим методом родоразрешения остается естественное. С другой — в условиях гипоксемии матери возможно развитие гипоксии у плода, а также нарушений кровообращения в пла-

центе в связи с активно текущим инфекционным процессом. Кроме того, возможности активного участия женщины с COVID-19 во втором периоде родов могут быть в некоторых случаях ограничены как в связи с общим соматическим состоянием пациентки, так и в связи с использованием средств индивидуальной защиты.

Китайские коллеги указывают, что во всех случаях для предотвращения внутриматочной, перинатальной и постнатальной передачи SARS-CoV-2 плоду и новорожденному было выполнено кесарево сечение, кроме пациенток, поступивших экстренно в активной фазе родов [35]. Также они отмечают, что риск передачи инфекции плоду в родах ничтожен. По данным морфологического анализа плацент от матерей с COVID-19 не было выявлено признаков инфекционного процесса, как и вирусной РНК в исследуемых образцах. Обнаружена различная выраженность отложений фибрина в ворсинах и вокруг ворсин с локальными увеличенными синцитиальными узелками, что служит признаком и может предрасполагать к нарушению кровообращения в плаценте [34, 39].

Складывается впечатление, что процент кесарева сечения в структуре родоразрешения только отчасти связан с медицинскими показаниями, такими как состояние плода, другие акушерские показания, тяжесть состояния матери. В большинстве случаев, на наш взгляд и по мнению некоторых зарубежных коллег, кесарево сечение выполнено по эпидемическим показаниям. Распространено мнение, что кесарево сечение облегчает дыхательную недостаточность, однако приведем данные экспертов в области анестезиологии и реаниматологии по данному вопросу.

Итак, абдоминальное родоразрешение беременной с инфекцией COVID-19, имеющей умеренно выраженную или тяжелую дыхательную недостаточность, может сопровождаться дополнительными рисками как для женщины, так и для медицинского персонала, что, как правило, недооценивается акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами. В соответствии с рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов России, оперативное родоразрешение у пациенток с дыхательной недостаточностью должно выполняться в условиях общей анестезии и перевода пациентки на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В настоящее время показано, что крайне значимый механизм повреждения легких при COVID-19 предполагает повреждение микроциркуляторного русла с формированием тромбозов, повышением сопротивления малого круга кровообращения и закономерным развитием дисфункции правого желудочка сердца. В подобных условиях перевод на ИВЛ с неизбежным повышением внутригрудного давления необходимо рассматривать как фактор риска декомпенсации правожелудочковой недостаточности. Кроме того, хорошо известно, что во время оперативного родоразрешения, непосредственно после извлечения ребенка, развивается гиперволемия, вызванная прекращением аорто-кавальной компрессии и сокращением матки. Этот острый прирост объема циркулирующей крови является

дополнительным угнетающим фактором для правого желудочка беременной с COVID-19, что повышает риск декомпенсации сердечной и дыхательной недостаточности.

Перевод пациентки с COVID-19 на ИВЛ значительно увеличивает риск контаминации персонала операционной ввиду генерирования инфицированного аэрозоля на этапах интубации трахеи и проведения респираторной поддержки с положительным давлением в дыхательных путях. Это крайне важное обстоятельство также должно учитываться при определении тактики родоразрешения беременных с COVID-19, имеющих дыхательную недостаточность. Элективное кесарево сечение при наличии показаний может быть отсрочено до стабилизации состояния беременной и улучшения ее общего состояния. Экстренное родоразрешение показано только в случае жизнеугрожающего состояния матери или по абсолютным акушерским показаниям, с профилактикой коагулопатического и гипотонического кровотечения.

В послеродовом периоде всем женщинам необходимы оценка риска развития гипотонического кровотечения и, при его минимальных рисках, как можно более раннее возобновление введения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, учитывая, что данные пациентки относятся к высокой группе риска осложнений в послеродовом периоде. Первая доза НМГ должна быть введена как можно раньше после родов, при условии надежного гемостаза. Если в родах применялась регионарная анестезия, НМГ можно вводить через 4 ч после удаления эпидурального катетера [21].

Заключение

В текущий момент мир столкнулся с очередной, надо полагать, не последней эпидемией вирусной инфекции. Учитывая ограниченное время и количество наблюдений, отсутствие доказательных данных о возможности вертикализации передачи вирусной инфекции от матери к плоду, четкого представления патогенеза вирусного инфекционного процесса при беременности, а также уровня и степени инициации SARS-CoV-2 патологических процессов в организме матери и плода, способных ухудшить перинатальный исход, COVID-19 ставит научному и практическому здравоохранению больше вопросов, чем ответов. Однако представляется необходимым отметить, что элективное оперативное родоразрешение (кесарево сечение или оперативные вагинальные роды) не должно быть использовано как основной инструмент для решения задачи по минимизации как акушерских, так и перинатальных рисков, в условиях клинически неактивного вирусного инфекционного процесса. Дальнейшее изучение патофизиологии процессов, затрагивающих единую функциональную систему «мать-плацента-плод» в условиях инфицирования SARS-CoV-2, позволит решить многие вопросы не только теоретической, но и практической значимости, что исключительно необходимо в акушерской практике.

Литература/References

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control/WASH. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>.
- McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
- European Centre for Disease Prevention and Control Situation update worldwide. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
- Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян. Составлено на основе клинической практики. Available at: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID19/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf. [Guidelines for the prevention and treatment of the new coronavirus infection COVID-19 / First Academic Clinic of the Zhejiang University School of Medicine. Compiled on the basis of clinical practice. (in Russian).] Available at: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID19/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf.
- Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., ред. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Учебное пособие. (МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2). СПб.; 2020. [Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., ed. Community-acquired pneumonias in pregnant women: differential diagnosis, treatment features, obstetric tactics during the new coronavirus infection COVID-19 pandemic. Textbook. (ICD-10 (J13–J16 and J18; U07.1, U07.2). Saint Petersburg; 2020. (in Russian)].
- Elshafee F, Magdi R., Hindi N., Elshebiny M., Farrag N., Mahdy S. et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; Apr 24. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13182>.
- Breslin N., Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City Hospitals. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; Apr 9: 100118. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Pavia A.T. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2013; 27(1): 157–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.007>.
- Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Clin.* 2013; 29(3): 563–601. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.009>.
- Bjarnason A., Westin J., Lindh M., Andersson L.M., Kristinsson K.G., Löve A. et al. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2018; 5(2): ofy010. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy010>.
- McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(1): 213–5.
- Статистические материалы Федеральной службы государственной статистики. М.; 2018. [Statistical materials of the Federal State Statistics Service. Moscow; 2018. (in Russian)].
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2018 году». Available at: http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=965c76bc-5262-4482-9721-5ad6212ee9d9&groupId=935484. [The state report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in Saint Petersburg in 2018». (in Russian).] Available at: http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=965c76bc-5262-4482-9721-5ad6212ee9d9&groupId=935484.
- Чучалин А.Г., ред. Внебольничная пневмония у взрослых МКБ-10: J13–J18. Клинические рекомендации Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. М.; 2019. 97с. [Chuchalin A.G., ed. Community-acquired pneumonia in adults ICD-10: J13–J18. Clinical practice guidelines of the Russian Respiratory Society and the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Moscow; 2019. 97 p. (in Russian)].
- Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020; 12(2). pii: E194. <https://dx.doi.org/10.3390/v12020194>.
- Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; Apr 7. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13867>.
- Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371(9606): 75–84. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(1): 292–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (04/28/2020). (in Russian)].
- Guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 9: updated 13 May 2020. Published by the RCOG, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Public Health Scotland.
- Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M., Li S., Biswas A., Choolani M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; Mar 23: S0002-9378(20)30343-4. [https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021.0\(00\):S0002-9378\(20\)30343-4](https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021.0(00):S0002-9378(20)30343-4).
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226): 809–15. [https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- Wang S., Guo L., Chen L., Weiyong Liu W., Yong Cao Y., Jingyi Zhang J., Ling Feng L. A case report of neonatal COVID 19 infection in China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; Mar 12: c1aa225. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/c1aa225>.
- Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9(1): 51–60. <https://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
- Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y. et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin. Infect. Dis.* 2020; c1aa226. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/c1aa226>.
- Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng O., Zhang W., Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020; Mar 26: 323(18): 1848–9. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4861>.
- Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; Mar 17. <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
- Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Valdez L.M., La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020; Apr 18. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710050>.

30. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323(18): 1846-8. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
31. Li Y., Zhao R., Zheng S., Chen X., Wang J., Sheng X. et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1335-6. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200287>.
32. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* 2020; Mar 4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.
33. Zhang L., Jiang Y., Wei M., Cheng B.H., Zhou X.C., Li J. et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020; 55(3): 166-71. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111>.
34. Chen S., Chen S., Huang B., Li X., Yang F., Zhao Y. et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49(5): 418-23. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.49:E005>.
35. Chen Y., Peng H., Wang L., Zhao Y., Zeng L., Gao H., Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr.* 2020; 8:104. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00104>.
36. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Аракелян Б.В., Гриненко Г.В., Зайнулина М.С., Иванов Д.О. и др. Краткие клинические рекомендации. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19. МКБ-10: U07.2, U07.1 (версия 1.0 от 14.04.2020). СПб.: Эко-Вектор; 2020. 47с. <https://dx.doi.org/10.17816/JOWDS20201>. [Bezhenar V.F., Ailamazyan E.K., Arakelyan B.V., Grinenko G.V., Zainulina M.S., Ivanov D.O. et al. Brief clinical practice guidelines. Management tactics for pregnant, parturient, and puerperant women with suspected or confirmed COVID-19 infection. ICD-10: U07.2, U07.1 (version 1.0 dated April 4, 2020). Saint Petersburg: Eco-Vector; 2020.47 p. (in Russian).] <https://dx.doi.org/10.17816/JOWDS20201>.
37. Poon L.C., Yang H., Kapur A., Melamed N., Dao B., Divakar H. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; Apr 4. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13156>.
38. Nunzia A., Gatta D., Rizzo R., Pili G., Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 18: S0002-9378(20)30438-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>.
39. Li N., Han L., Peng M. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2020; Mar 30. pii: ciaa352. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa352>.

Поступила 14.05.2020

Принята в печать 20.05.2020

Received 14.05.2020

Accepted 20.05.2020

Сведения об авторах:

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Минздрава РФ в Северо-Западном федеральном округе РФ. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Тел.: +7(921)948-83-40. E-mail: zazera@almazovcentre.com. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 26.

Беттихер Офелия Андреевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, врач акушер-гинеколог. Тел.: +7(951)664-02-48. E-mail: ophelia.bettikher@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1161-1558. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 26.

Нестеров Игорь Михайлович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(921)995-35-09. E-mail: ignester@yandex.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. E-mail: abautin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5031-763. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 26.

About the authors:

Vitaliy F. Bezhenar, MD, PhD, professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation; Chief expert in obstetrics and gynecology of Saint-Petersburg Healthcare Committee and Ministry of Health in North-Western Federal Region of Russian Federation. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department at Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation. Tel.: +7(921)948-83-40. E-mail: zazera@almazovcentre.com. 2b Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation.

Ophelia A. Bettikher, MD, professor assistant at Obstetrics and Gynecology Department, Research scientist of the Laboratory of Women's Health and Reproduction of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation. Tel.: +7(951) 664-02-48. E-mail: ophelia.bettikher@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1161-1558. 2b Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation.

Igor M. Nesterov, MD, PhD, Associate professor at Obstetrics and Gynaecology Department at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. Tel.: +7(921)995-35-09. E-mail: ignester@yandex.ru. 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

Andrey E. Bautin, MD, PhD, professor, Research Laboratory of anesthesiology and reanimatology of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: abautin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5031-763. 2b Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

И.В. ИГНАТКО, А.Н. СТРИЖАКОВ, Е.В. ТИМОХИНА, Ю.В. ДЕНИСОВА

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19): ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В литературном обзоре представлен анализ новейших данных о принципах диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, ведения беременности, родов и послеродового периода в условиях пандемии, преимуществах и рисках грудного вскармливания при подтвержденном диагнозе COVID-19 на основании клинических рекомендаций отечественных и международных профессиональных ассоциаций и результатов ряда фундаментальных и клинических исследований. В конце 2019 г. мировое медицинское сообщество столкнулось с новой инфекцией, передающейся воздушно-капельным путем. Изначально поставленная в один ряд с острыми респираторными вирусными инфекциями, новая коронавирусная инфекция 31 января 2020 г. была внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а немного позднее, согласно заявлению ВОЗ от 11 марта 2020 г., достигла масштабов пандемии. В зоне повышенного риска инфицирования, помимо пожилых лиц, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и иммунодефицитом, оказались беременные женщины, иммунологическая реактивность которых изменена. При этом состояние беременности ограничивает применение некоторых методов инструментальной диагностики и антикоронавирусной терапии. Врач акушер-гинеколог несет ответственность за здоровье не только инфицированной женщины, но и ее будущего ребенка, поэтому он должен знать все пути передачи инфекции, соблюдать меры эпидемиологической предосторожности, уметь распознать ранние симптомы заболевания, проводить тщательную диагностику и своевременную адекватную антикоронавирусную терапию. Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода должна определяться потенциальной опасностью данной инфекции. В статье приведены удобные алгоритмы действий при первичном поступлении беременной в стационар, ее дальнейшем обследовании и лечении.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, беременность, режим самоизоляции, лихорадка, дыхательная недостаточность, антибактериальная терапия.

Вклад авторов. Игнатко И.В. — концепция и дизайн исследования, поиск источников литературы по заявленной теме, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста, редактирование; Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование; Денисова Ю.В. — поиск источников литературы по заявленной теме, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Для цитирования: Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Денисова Ю.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): принципы организации акушерской помощи в условиях пандемии. Акушерство и гинекология. 2020; 5:22-33
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.22-33>

© A group of authors, 2020

I.V. IGNATKO, A.N. STRIZHAKOV, E.V. TIMOKHINA, YU.V. DENISOVA

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): GUIDING PRINCIPLES FOR OBSTETRIC CARE UNDER PANDEMIC CONDITIONS

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

The literature review analyzes the latest data on the principles of diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection, management of pregnancy, childbirth, and the postpartum period during a pandemic, as well as the benefits and risks of breastfeeding with confirmed COVID-19 infection on the basis of the clinical guidelines of the Russian and international professional associations and the results of several basic studies and clinical trials. In late 2019, the global medical community faced the new infection transmitted through airborne droplets. Being initially identified as one of the acute respiratory viral infections, the novel coronavirus infection was included in the list of diseases that pose a risk to others on January 31, 2020. A little later, on March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) stated that the infection reached the level of a pandemic. The high-risk group includes the elderly, patients with severe concomitant diseases and immunodeficiency, as well as pregnant women with altered immune responsiveness. At the same time, the pregnancy status restricts the use of some methods for instrumental

diagnosis and anti-coronavirus therapy. An obstetrician-gynecologist is responsible not only for the health of an infected woman, but also for that of her unborn child, therefore the specialist must know all the transmission routes of infection, follow epidemiological precautions, be able to identify early symptoms of the disease, perform thorough clinical assessment and provide timely adequate anti-coronavirus therapy. The management of women during pregnancy, childbirth, and postpartum should be carried out according to the potential risk of this infection. The paper provides useful algorithms for actions during the initial hospital admission of a pregnant woman, her further examination and treatment.

Keywords: coronavirus infection, pregnancy, lockdown, fever, respiratory failure, antibacterial therapy.

Author contributions. Ignatko I.V. – concept and design of the investigation, search for literature sources on the declared topic, review of publications on the topic of the article, analysis of the findings, writing the text of the manuscript, editing; Strizhakov A.N., Timokhina E.V. – concept and design of the investigation, analysis of the findings, editing; Denisova Yu.V. – search for literature sources on the declared topic, writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has been supported by the Project for Improving the Competitiveness of Leading Russian Universities among the World's Leading Research and Educational Centers.

For reference: Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Denisova Yu.V. Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Guiding Principles for Obstetric Care under Pandemic Conditions. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 22-33 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.22-33>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких десятилетий выявлялись и изучаются штаммы коронавируса, но ни один из них до сих пор не приводил к столь серьезным осложнениям и высокой летальности, как SARS-CoV-2, а вызванное им заболевание не достигало масштабов пандемии. Новая коронавирусная инфекция – вызов врачам всех специальностей, и чтобы его достойно принять, необходимо быть во всеоружии. Ниже приведена квинтэссенция наиболее актуальных отечественных и зарубежных данных об этиологии, эпидемиологии, вариантах клинического течения и возможных мерах профилактики данной инфекции; представлены алгоритмы действий беременной и врачей от момента установления факта беременности до вопросов преимуществ и недостатков грудного вскармливания при подтвержденном диагнозе COVID-19. Особое внимание уделено вопросам диагностики, терапии и тактике ведения родов у заболевших.

ЭТИОЛОГИЯ

Новый коронавирус SARS-CoV-2 является штаммом коронавируса, вызывающего COVID-19, из рода РНК-содержащих бетакоронавирусов (*Betacoronavirus*). Впервые был зарегистрирован в г. Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики. На сегодняшний день известно 7 штаммов коронавируса, поражающих человека, 4 из которых (229E, NL63, OC43 и HKU1) вызывают лишь легкие и среднетяжелые заболевания верхних дыхательных путей, остальные 3 (MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2) относятся ко II группе патогенности и могут приводить к развитию Ближневосточного (MERS-CoV) и острого респираторных синдромов (SARS-CoV).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Впервые штамм семейства коронавирусов – вирус инфекционного бронхита (IBV – *Infectious bronchitis*

virus), ныне известный как коронавирус птиц, был открыт в 1931 г. До 2002 г. были обнаружены коронавирусы человека, которые постоянно присутствуют в структуре ОРВИ и крайне редко приводят к летальному исходу, – 229E, NL63, OC43 и HKU1.

В конце 2002 г. был выявлен новый штамм коронавируса SARS-CoV – возбудитель атипичной пневмонии. Резервуаром данного штамма служат летучие мыши, промежуточными хозяевами – верблюды и гималайские циветты. Данный штамм привел к развитию эпидемии в 37 странах, в ходе которой было зарегистрировано более 8 тыс. случаев заболевания, 774 из которых завершились летальным исходом.

В 2012 г. появился новый штамм коронавируса MERS-CoV – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома. Резервуаром данного вируса являются верблюды, эндемичной территорией – Аравийский полуостров. Новые случаи заболевания регистрируются до сих пор, некоторые из них приводят к летальному исходу.

Первые случаи заражения новым коронавирусом SARS-CoV-2 были зарегистрированы в декабре 2019 г. К настоящему моменту число зараженных по всему миру почти достигло 3,5 млн человек, число смертей – более 230 тыс.

Пути передачи инфекции являются воздушно-капельный, реализуемый при кашле, чихании, в процессе разговора при несоблюдении дистанции (2 м и более), воздушно-пылевой и контактно-бытовой (через воду, продукты питания и другие предметы, загрязненные возбудителем). Доказана вероятность переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полостей. Возможен фекально-оральный механизм передачи. Не исключена вертикальная передача вируса: IgM к SARS-CoV-2 обнаруживались в плазме крови младенцев, рожденных от инфицированных матерей, в неонатальном периоде [1, 2]. Анализ назофарингеального аспирата новорожденных на SARS-CoV-2 также показал положительный результат.

Поскольку IgM не проходят через плаценту, их обнаружение может свидетельствовать о развитии иммунного ответа в результате внутриутробного инфицирования, однако нельзя исключить и постнатальное инфицирование. Все исследования околоплодных вод, плаценты, пуповинной крови, генитального секрета, грудного молока на SARS-CoV-2 были отрицательными [3–6].

Восприимчивость населения к данному возбудителю высокая. Источником инфекции являются вирусоносители. Возможно обнаружение возбудителя в плазме крови, материале из респираторного тракта, фекалиях и фомитах (неодушевленных предметах, контаминированных вирусным штаммом, например, вещах больного и т.д.).

Повышение риска инфицирования в период беременности не доказано, однако изменения иммунологической реактивности организма беременной могут приводить к развитию у последних более тяжелых форм заболевания.

Клиническая картина

В клинической картине заболевания преобладают симптомы простуды и гриппа легкой или средней степени тяжести. Наиболее характерными из них являются кашель, лихорадка, головная боль, одышка и аносмия. Отмечены случаи атипичной клинической картины коронавирусной инфекции у беременных, не сопровождающейся лихорадкой или лейкоцитозом [7]. Степень выраженности симптомов имеет наибольшее значение в III триместре беременности, однако абсолютный риск развития тяжелых осложнений минимален [8]. Наибольшему риску развития таких осложнений, как пневмония и тяжелая дыхательная недостаточность (ДН), подвержены пожилые пациенты, лица с иммунодефицитом, хроническими заболеваниями и онкологической патологией [9]. Наиболее распространенными акушерскими осложнениями у беременных являются: преждевременные роды, дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО) и преэклампсия [10]. Среди рожениц с подтвержденным диагнозом COVID-19 выше процент родоразрешений путем кесарева сечения (КС) ввиду развития дистресс-синдрома у плода [11]. Данные о повышенном риске выкидыша или ранней потере беременности у COVID-19-инфицированных отсутствуют.

Национальные институты здравоохранения США предложили следующую классификацию COVID-19 по степени тяжести [12]:

- бессимптомная форма (носительство) — клинические симптомы отсутствуют, анализ на SARS-CoV-2 положительный;
- легкая форма — любые признаки и симптомы заболевания (лихорадка, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, миалгия и т.д.) без одышки, рентгенологических и КТ-признаков заболевания;
- среднетяжелая форма — клинические и инструментальные признаки поражения нижних отделов дыхательных путей при $\text{SaO}_2 > 93\%$;

- тяжелая форма — ЧДД > 30 в минуту, $\text{SaO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, легочные инфильтраты составляют более 50% легочной ткани;
- критическая форма — дыхательная недостаточность, септический шок, полиорганная недостаточность.

Р. Karami, М. Naghavi, А. Feyzi и соавт. (2020) опубликовали клинический случай мертворождения на фоне внутриутробного инфицирования COVID-19 у пациентки 27 лет, поступившей в акушерский стационар на 33-й неделе беременности [13]. Спустя несколько часов после рождения мертвого плода пациентка скончалась ввиду развития ОРДС, острог повреждения почек (ОПП) и септического шока, несмотря на активную терапию согласно протоколам лечения ОРДС.

При беременности наблюдается физиологическое сгущение крови. Поскольку COVID-19 может сопровождаться коагулопатией, риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в период беременности возрастает. Повышение риска ВТЭ также обусловлено вынужденной гиподинамией в режиме самоизоляции [14].

Профилактика

Основными мерами профилактики инфицирования коронавирусом беременных являются соблюдение социальной дистанции и режима самоизоляции. Рекомендуется избегание контактов с людьми, инфицированными коронавирусом или имеющими характерные симптомы, всем уязвимым группам населения, включая беременных женщин [15], отдельным лицам и семьям с недавно появившимися симптомами продолжительного кашля и подъема температуры [16], а также людям, относящимся к группе повышенного риска заражения (беременным женщинам с врожденными или приобретенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, онкопациентам, людям с тяжелыми заболеваниями дыхательной системы (муковисцидоз, тяжелая персистирующая бронхиальная астма), редкими заболеваниями и врожденными нарушениями обмена веществ (серповидноклеточная анемия и т.д.)) [17]. Строгое соблюдение указанных мер особенно важно после 28-й недели беременности.

Ведение родового периода

Следует свести к минимуму посещение медицинских учреждений в родовом периоде. Первую консультацию после установления факта беременности следует осуществлять по телефону или видеосвязи, очные консультации рекомендованы на 12–13-й и 20–22-й неделях гестации [20]. В случае появления симптомов коронавируса у беременной или членов ее семьи следует сообщить об этом в женскую консультацию или родильное отделение. При развитии симптомов заболевания запланированный прием должен быть отложен на 7 дней с момента их появления при условии их непостоянства (за исключением продолжительного кашля).

При появлении характерных симптомов у членов семьи запланированная консультация беременной, находящейся в условиях самоизоляции, должна быть отложена на 14 дней. В случае задержки планового приема на 3 недели необходимо назначение экстренной консультации.

При постановке беременной на учет в женской консультации необходимо как можно раньше получить сведения о ее приверженности курению и настоятельно рекомендовать от него отказаться на весь период беременности. Согласно результатам W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu и соавт. (2020), у курящих вероятность развития тяжелых симптомов COVID-19 выше в 1,4 раза, чем у некурящих, вероятность необходимости перевода в отделение интенсивной терапии, подключения к аппарату ИВЛ и летального исхода — в 2,4 раза [9]. Это может объясняться негативным влиянием курения на иммунную систему человека; остальные механизмы пока не ясны [21]. Заместительная никотиновая терапия должна быть предложена всем курящим членам семьи беременной для исключения пассивного курения. В ходе консультаций важно интересоваться психическим состоянием женщины, поскольку изоляция, финансовые трудности, чувство незащищенности, невозможность получения доступа к системам поддержки являются факторами риска развития психических расстройств. Режим самоизоляции закономерно ведет к учащению эпизодов домашнего насилия.

Для минимизации риска заражения беременной во время посещения врача необходимо строго соблюдать меры предосторожности в отношении воздушно-капельной передачи инфекции с использованием средств индивидуальной защиты (СИЗ). Беременные с сопутствующей патологией в обязательном порядке должны быть обеспечены масками во время посещения медицинских учреждений. Алгоритм действий врача при поступлении беременной в стационар представлен на рис. 1.

P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim и соавт. (2020) провели анализ исходов коронавирусных инфекций во время беременности для матери и ребенка на основе данных 84 женщин, перенесших данные инфекции во время беременности (COVID-19 — у 55 женщин, SARS — у 17 женщин, MERS — у 12 женщин). При этом материнская смертность составила 0%, 18%, 25% соответственно, необходимость в проведении ИВЛ — 2%, 35%, 41%, аборт/мертворождение — 2%, 25%, 18%, внутриутробная задержка развития плода — 9%, 13%, 9%, преждевременные роды — 43%, 25%, 27%, неонатальная смерть — 2%, 0%, 9% соответственно.

Следует помнить, что ведущий симптом COVID-19 — лихорадка; лихорадка у матери на ранних сроках беременности может быть ассоциирована с дефектами черепа/лица, пороками сердца и нежелательными неврологическими исходами у ребенка.

Отказ от антенатального наблюдения в условиях пандемии не рекомендован, поскольку риск роста материнской смертности, мертворождений и других неблагоприятных перинатальных исходов значительно превышает риск инфицирования [22, 23]. Следует рассмотреть дистанционный формат про-

ведения плановых консультаций. В случае развития у беременной с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией преэклампсии следует с осторожностью использовать магния сульфат, т.к. одним из побочных эффектов данного препарата является угнетение дыхания. При преэклампсии, сопровождающейся развитием осложнений, показано в/в введение нагрузочной дозы сульфата магния, равной 4 г, в течение 15–20 минут с последующим ежечасным в/в введением поддерживающей дозы 1 г [24]. Maternal and Fetal Medical Society предложило вводить пациенткам с легкой степенью ДН единичную болюсную дозу сульфата магния, равную 4 мг, вместо стандартного режима дозирования. При средней и тяжелой степени ДН, а также в случае неосложненной преэклампсии от магнезиальной терапии следует отказаться [25].

Диагностика

Отдел по связям с общественностью (Public Health England, PHE) Департамента здравоохранения и социальной защиты Великобритании выделяет следующие критерии для взятия мазка из носоглотки с последующим анализом на SARS-CoV-2 у беременных, находящихся или вновь поступивших в стационар (рис. 1):

- клинические/рентгенологические признаки пневмонии;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- лихорадка $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ и по крайней мере один из следующих симптомов: продолжительный сильный кашель, осиплость голоса, ринорея/заложенность носа, одышка, боль в горле, хрипы, чихание.

Согласно рекомендациям по ведению беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, Royal College of Obstetrics and Gynecology (Великобритания), следует обследовать и пациенток с изолированной лихорадкой $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ [18]. Прохождение обследования на SARS-CoV-2 может быть рекомендовано всем беременным с заболеваниями нижних дыхательных путей, совершавшим поездки на общественном транспорте или имевшим тесный контакт с человеком с подтвержденным или подозреваемым диагнозом COVID-19. Обследование включает клинический анализ крови и мазок из носоглотки с последующей ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2. При наличии симптомов отрицательный результат ОТ-ПЦР не исключает диагноза COVID-19 ввиду большого процента ложноотрицательных результатов. В таком случае ВОЗ рекомендует проводить ОТ-ПЦР в образцах, полученных из нижних дыхательных путей (например, индуцированной мокроты, бронхоальвеолярного лаважа), когда это возможно [26]. Выявление лейкопении у пациенток любого профиля также является показанием для проведения обследования на наличие коронавирусной инфекции. При выявлении лейкоцитоза на фоне нормального или сниженного числа лимфоцитов как причину пирексии следует рассматривать бактериальную инфекцию и

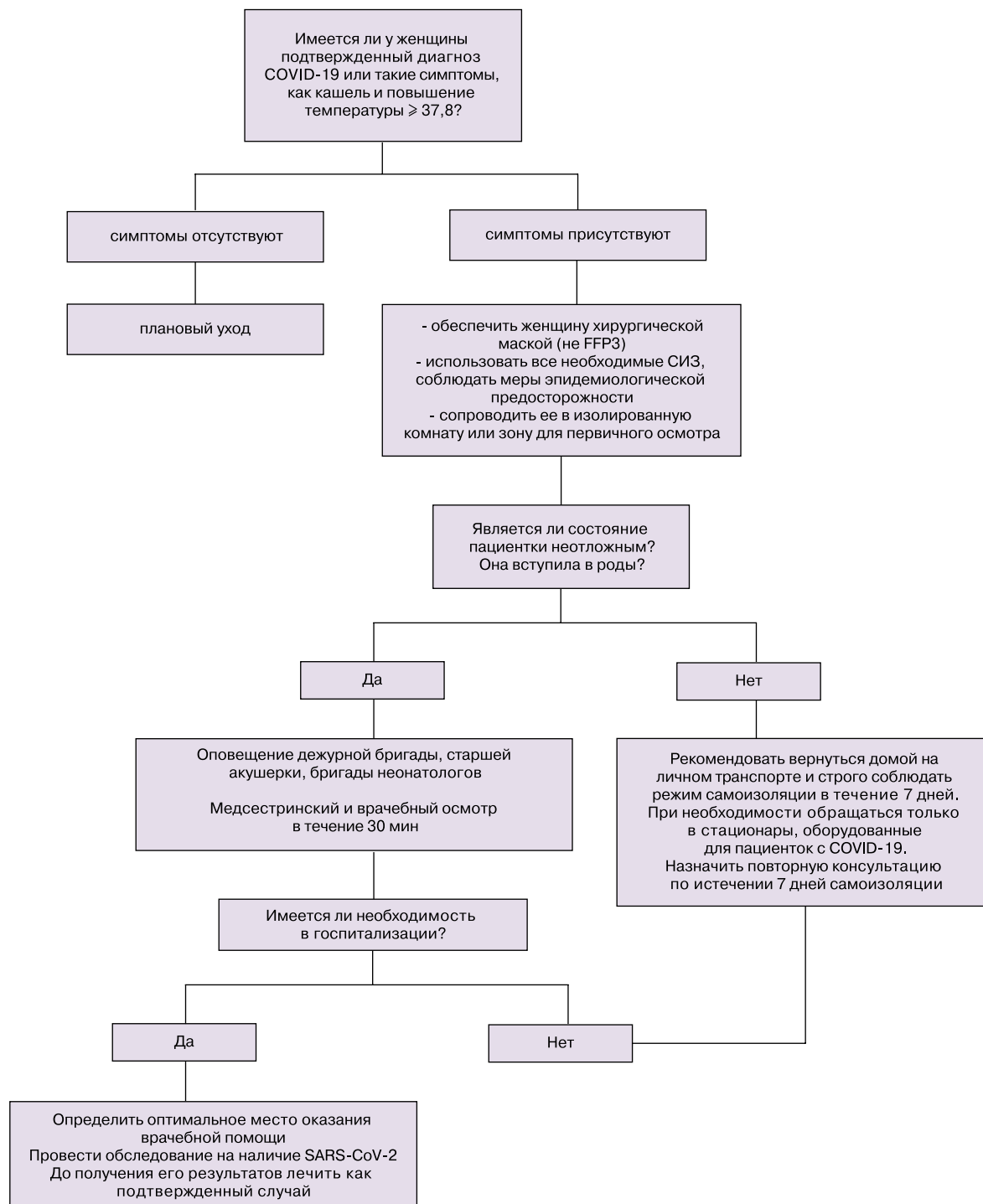
назначить антибактериальную терапию. Показания и алгоритм обследования беременной на наличие SARS-CoV-2 представлены на рис. 2.

До получения результатов анализа на SARS-CoV-2 пациентка должна получать лечение, показанное при подтвержденной коронавирусной инфекции. КТ органов грудной клетки является наиболее высокочувствительным методом инструментальной диагностики в отношении COVID-19,

при котором плод получает низкую дозу облучения, что позволяет рассматривать данный метод как основной у беременных в условиях пандемии [7, 27]. Пациенткам с признаками ДН рекомендовано проведение Эхо-КГ ввиду возможного развития перипартальной кардиомиопатии [28].

При среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции и высоком риске перинатальных осложнений до 12 недель гестации рекомен-

Рис. 1. Алгоритм действий при поступлении беременной в стационар [18]



дуются прерывание беременности после излечения от инфекции. При отказе от прерывания при сроке 12–14 недель следует провести биопсию ворсин хориона или плаценты для исключения патологии плода, с 16 недель – амниоцентез для выявления у плода хромосомных аномалий [19].

Лечение

Женщинам с подозрением на COVID-19 и симптомами легкой и средней тяжести, а также пациентам с подтвержденной легкой формой заболевания следует лечиться амбулаторно, строго соблюдая режим самоизоляции, под контролем участкового терапевта и акушера-гинеколога женской консультации. Текущие лабораторные и инструментальные исследования при нормальном течении беременности на период самоизоляции следует отложить. При беременности высокого риска необходимость проведения исследований и сдачи анализов должна рассматриваться специалистами отдельно в каждом конкретном случае (таблица).

Этиотропная терапия COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц не разработана. Рибавирин, рекомбинантный интерферон бета-1b и противомалярийные препараты строго противопоказаны в период беременности. Возможно применение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против SARS-CoV-2. Решение о продолжении грудного вскармливания при назначении противовирусной терапии зависит от тяжести симптомов заболевания и наличия осложнений. Рекомендовано раннее начало приема противовирусных средств. Возможен пероральный прием комбинации препаратов лопинавира и ритонавира, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода, по схеме: 400 мг лопинавира и 100 мг ритонавира каждые 12 ч в течение 14 дней. При невозможности перорального приема препараты следует вводить через назогастральный зонд в виде суспензии объемом 5 мл.

Перспективно использование ремдесвира – нуклеотидного аналога, который показал свою эффективность против SARS-CoV-2 в лаборатор-

Рис. 2. Алгоритм обследования беременной на наличие SARS-CoV-2 [19]

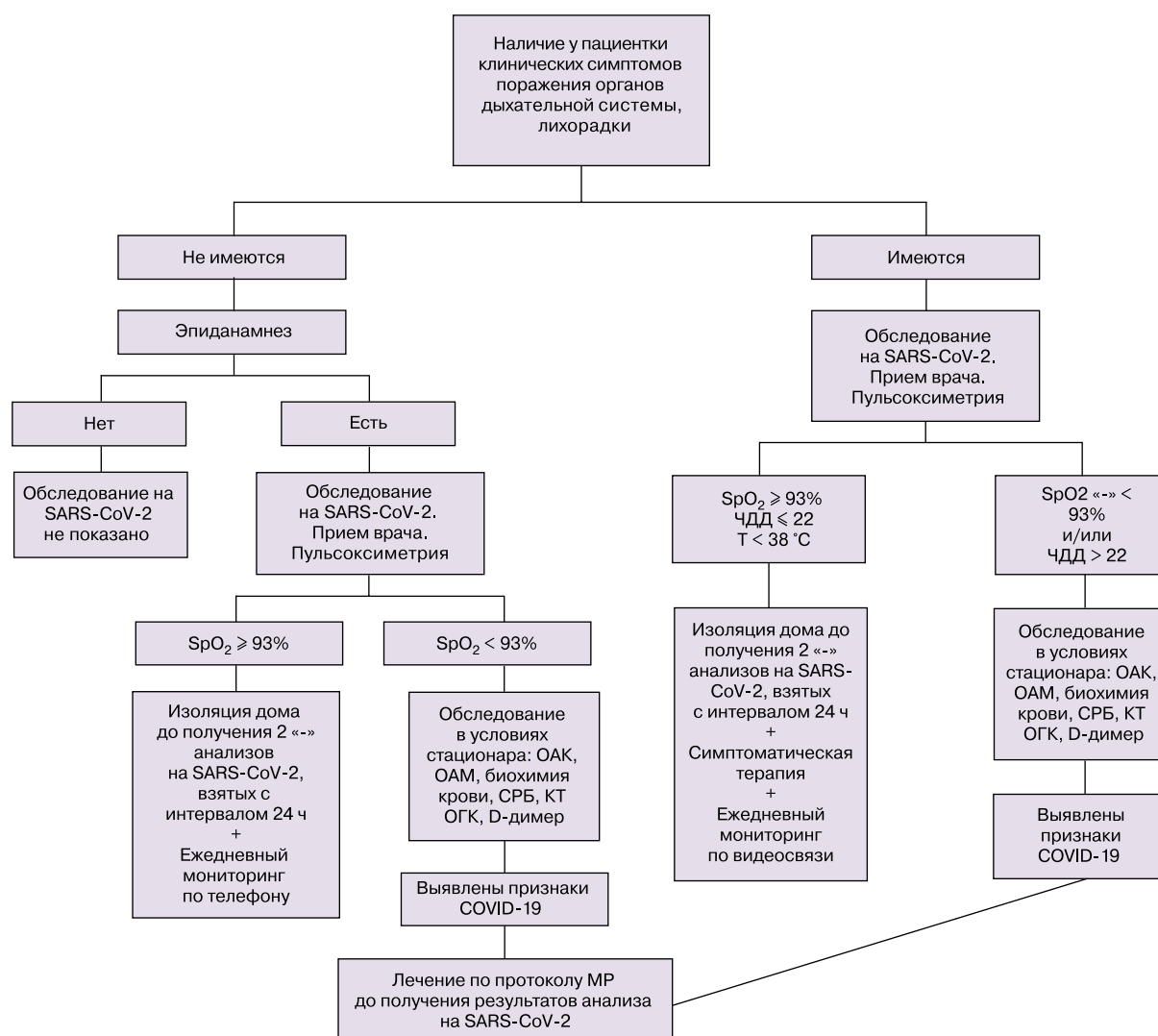


Таблица. Принципы ведения пациенток с предполагаемым, вероятным и подтвержденным диагнозом COVID-19 [33]

Диагноз Лечение	Предполагаемый диагноз		Вероятный диагноз		Подтвержденный диагноз		
					Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Общее лечение					Поддержание водно-электролитного баланса; симптоматическая терапия (жаропонижающие при $T > 38,0-38,5^{\circ}\text{C}$, противодиарейные препараты и т.д.)		
					Антибактериальная терапия при наличии показаний*	Антибактериальная терапия + противовирусные препараты при наличии предполагаемых или подтвержденных вторичных бактериальных инфекций. Низкомолекулярные гепарины	Антибактериальная терапия + противовирусные препараты при наличии предполагаемых или подтвержденных вторичных бактериальных инфекций. Низкомолекулярные гепарины
					Постоянный мониторинг показателей жизненно важных функций и уровня насыщения кислородом крови; исследование газового состава артериальной крови, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма	Кислородотерапия для поддержания $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ [39]. Показана при гипоксемии и шоке [40]	Показания для перевода в ОРИТ: - быстпрогрессирующая ОДН: $\text{ЧД} > 25/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 < 92\%$; - другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA). Изоляция в помещении с отрицательным давлением
Наблюдение за состоянием матери					Обязательно исследование на наличие бактериальной инфекции		
Наблюдение за состоянием плода					Ежедневная оценка сердечной деятельности плода после 22 недель; КТГ (с 30 недель), УЗИ плода, доплерография	Ежедневный КТГ-мониторинг, доплерометрия	

*эффективность противовирусных препаратов не доказана, требуется обязательная консультация с клин. фармакологами перед их назначением

ных условиях [29] и против других штаммов коронавируса человека, включая MERS-CoV, SARS-CoV, как в исследованиях *in vitro*, так и на животных моделях [30]. При его применении у беременных в лечении геморрагических лихорадок Эбола и Марбург эмбриотоксичности выявлено не было [31].

Патогенетическая терапия включает прием жаропонижающих препаратов. Препаратом выбора является парацетамол в дозах 500–1000 мг до 4 раз в сутки (не более 4 г/сут). Важным звеном патогенетической терапии является регидратация, преимущественно пероральная. В случае необходимости инфузионной терапии жидкость следует вводить постепенно, по 250–500 мл, поскольку трансфузии больших объемов жидкости могут ухудшить насыщение кислородом крови и усугубить проявления ОРДС [32].

При выраженных симптомах интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте, рвоте показаны энтеросорбенты.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 оказались эффективны при тяжелом РДС во время эпидемии в КНР, однако наиболее изученный из них – тоцилизумаб – беременным противопоказан, поэтому их применение стоит рассматривать только после родоразрешения. Наиболее эффективно назначение препаратов данной группы в максимально короткие сроки с 8-го по 14-й день от начала заболевания [33].

Пациенткам с тяжелым течением заболевания при отсутствии противопоказаний рекомендован прием низкомолекулярных гепаринов для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений [33]. В условиях самоизоляции беременным следует вести активный подвижный образ жизни для исключения гиподинамии.

В качестве **симптоматической терапии** возможно применение изотонических солевых растворов и назальных деконгестантов (при неэффективности последних) при рините или ринофарингите (при заложенности носа – гипертонических солевых растворов), муколитиков (амброксол) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол; в I триместре возможно применение сальбутамола с помощью mesh-небулайзера) в случае развития бронхита. Важна адекватная респираторная поддержка: показатель SpO_2 не должен опускаться ниже 95%.

Противопоказаний к использованию низких доз аспирина у беременных с подтвержденной коронавирусной инфекцией не обнаружено. Приема НПВП следует избегать у пациенток с диагнозом COVID-19 в тяжелом и критическом состоянии [34]. Из токолитиков предпочтение следует отдавать нифедипину. В случаях, когда необходимо досрочное родоразрешение у беременной в критическом состоянии, применение глюкокортикостероидов (ГКС) для профилактики развития РДС у плода может привести к дальнейшему ухудшению состояния [35, 36].

Проводниковые методы обезболивания (ТАР-, QL-блок) у инфицированных пациенток считаются предпочтительными в дородовом и послеродовом периоде. От использования наркотических анальгетиков следует отказаться ввиду риска развития гиповентиляции [37].

Антибактериальная терапия. При осложненных формах заболевания в течение первых 2–3 ч после госпитализации должна быть начата внутривенная антибактериальная терапия [19]. Выбор антибактериального препарата зависит от формы пневмонии: при вторичной вирусно-бактериальной пневмонии терапией первой линии являются цефалоспорины III поколения или защищенные аминопенициллины с/без добавления макролидов, при третичной бактериальной пневмонии – цефалоспорины IV поколения с/без добавления макролидов, карбапенемы, ванкомицин, линезолид. Тетрациклины, фторхинолоны и сульфаниламиды беременным противопоказаны. Поскольку во время предыдущих вспышек коронавирусной инфекции была отмечена высокая частота инфицирования золотистым стафилококком, отдельной категории пациенток (при наличии постоянного в/в катетера, недавно проведенных оперативных вмешательств, находящихся на диализе) показано эмпирическое назначение антибиотиков с антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамила, линезолида и т.д.) в комбинации с азитромицином (в/в) или респираторным фторхинолоном (в/в) [33].

При повышенном риске синегнойной инфекции (при длительном приеме ГКС, недавнем приеме системных антибиотиков, муковисцидозе, вторичных бронхоэктазах) следует назначать комбинацию β-лактамоного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, имипенем/циластатин, меропенем и т.д.) с цiproфлоксацином или левофлоксацином. Альтернативой цiproфлоксацину и левофлоксацину являются аминогликозиды II–III поколения и макролиды или респираторные фторхинолоны. При тяжелом течении заболевания антибиотики вводятся внутривенно.

Перспективным методом терапии является применение антиковидной, патогенредуцированной плазмы, заготовленной от реконвалесцента с подтвержденным случаем COVID-19, основанное, согласно рекомендациям ВОЗ, на принципах пассивной иммунизации [38]. Протоколы применения антиковидной плазмы в настоящее время находятся на стадии разработки.

В таблице приведены основные принципы ведения пациенток с предполагаемым, вероятным и подтвержденным диагнозом COVID-19.

Критериями выписки пациентки с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из стационара служат отсутствие клинических проявлений заболевания (обязательное условие – нормальная температура тела в течение 3 дней), восстановление нарушенных лабораторных показателей и получение двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня [19]. После выписки из стационара выздоровевшим пациен-

ткам следует продолжать профилактический прием низкомолекулярных гепаринов в течение 10 дней. Плановые обследования рекомендуется возобновлять через 14 дней после окончания острого периода заболевания при отсутствии экстренных показаний. Не следует отказываться от ультразвукового обследования. Прямая связь между инфицированием штаммами коронавируса и развитием патологии у плода отсутствует, однако, согласно данным ряда исследователей, у 2/3 беременных – носительниц вирусного штамма SARS-CoV – была диагностирована задержка роста плода, был описан клинический случай отслойки плаценты у беременной, инфицированной штаммом MERS-CoV, поэтому некоторые специалисты рекомендуют проводить УЗИ для оценки динамики роста плода и объема амниотической жидкости и доплерографию пупочной артерии [41–43].

Ведение родового периода

Для рационализации работы акушерских стационаров в условиях пандемии следует сократить проведение индукции родов [44] или осуществлять ее амбулаторно при возможности экстренной транспортировки в стационар и свести к минимуму фетометрию при отсутствии обязательных показаний к ее проведению, согласно действующим рекомендациям. В разгар заболевания запланированную индукцию родов следует отложить до улучшения клинических показателей. Для индукции родов в условиях стационара следует рассмотреть одновременное применение двух методов (например, механический метод + мизопростол или механический метод + окситоцин) для ускорения данной процедуры.

Женщинам с легкими симптомами COVID-19 в латентной фазе родов следует находиться дома. Все женщины с предполагаемым, вероятным и подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции должны быть госпитализированы в акушерские стационары третьего уровня, оснащенные помещениями для эффективной изоляции и СИЗ. Пациенток с тяжелой и критической формами COVID-19 следует размещать в изолированных палатах с отрицательным давлением, при наличии последних.

Женщину следует предупредить о потенциально высоком риске инфицирования плода в интранатальном периоде [3]. Для профилактики передачи коронавируса следует ограничить количество посетителей палат дородового и послеродового отделений. Следует свести к минимуму количество персонала, присутствующего на родах. Персонал должен быть оснащен СИЗ и соблюдать меры эпидемиологической предосторожности.

Роженицам с тяжелой сопутствующей патологией, подозреваемой или подтвержденным диагнозом COVID-19 рекомендована эпидуральная анестезия. В случае проведения эндотрахеального наркоза медперсонал должен быть оснащен СИЗ в обязательном порядке ввиду повышенного риска аэрозольной передачи. Внутривенная анестезия не рекомендована в связи с риском гиповентиляции.

Некоторые авторы полагают, что следует поощрять присутствие на родах здоровой пациентки партнера при условии отсутствия у последнего симптомов COVID-19, контакта с заболевшим или диагностированной коронавирусной инфекции в течение последних 14 дней ввиду доказанного положительного влияния его поддержки на состояние роженицы [45]. При появлении у партнера таких симптомов, как лихорадка, продолжительный сильный кашель, ринорея, заложенность носа, одышка, боль в горле, хрипы и чихание в течение последних 7 дней до родов, ему запрещается посещать родильное отделение [46]. При вероятной и подтвержденной инфекции у беременной партнерские роды исключаются. Можно рассмотреть поддержку партнером роженицы по видеосвязи.

При подозреваемом или подтвержденном COVID-19 использование ванн в родильных залах не рекомендовано ввиду повышения риска передачи вируса фекально-оральным путем.

Способ родоразрешения не зависит от наличия или отсутствия инфекции. КС является предпочтительным при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ и/или прогрессирования ДН, развития альвеолярного отека легких и при рефрактерном септическом шоке [19]. Его рекомендуют проводить неинтубированным пациенткам с пневмонией на сроке беременности >32–34 недель, поскольку после интубации трахеи на фоне прогрессирования ДН повышается вероятность акушерских осложнений. Плановое КС у беременных с подозреваемым и подтвержденным диагнозом COVID-19 рекомендуется отложить до получения отрицательного результата или выздоровления (как минимум до 7 дней после начала заболевания) для минимизации риска постнатального инфицирования. При сроке гестации 20–23 недели экстренное КС проводится с целью сохранения жизни матери, более 24 недель — жизни и матери, и плода.

Согласно данным R. Chen, Y. Zhang, L. Huang (2020), после проведения эпидуральной анестезии для КС более чем у 85% инфицированных рожениц развилась артериальная гипотония [47]. Для ее профилактики при проведении КС всем пациенткам с подтвержденным диагнозом COVID-19 рекомендуется в/в микроструйное введение норадреналина или фенилэфрина [48].

При развитии спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания предпочтительны роды через естественные родовые пути [33].

В родах у женщин, инфицированных COVID-19, каждый час должны проводиться пульсоксиметрия и измерение частоты дыхания. Насыщение крови кислородом не должно быть ниже 94%, в противном случае следует применять кислородотерапию. Необходимо учитывать, что молодые женщины, ведущие активный образ жизни, способны долго находиться в состоянии компенсации и поддерживать сатурацию кислорода на высоком уровне с последующим внезапным развитием декомпенсации. Признаками декомпенсации являются: увеличение потребности в кислороде или концентрации кислорода во вдыхаемой смеси >40%, ЧДД >30/мин,

олигурия, сонливость при нормальных показателях SpO_2 . Обязателен непрерывный электронный мониторинг состояния плода (кардиотокография).

При прогрессировании у таких пациенток признаков ДН на фоне тяжелой преэклампсии следует прекратить магниальную терапию [48].

Отсроченная перевязка пуповины не рекомендована [19]. Сбор пуповинной крови при запланированном банкинге может осуществляться в обычном режиме, поскольку риск передачи COVID-19 с пуповинной кровью не задокументирован. Абортивный материал и плацента подлежат утилизации как потенциально инфицированные ткани.

Ведение послеродового периода

В случае рождения ребенка от матери с диагностированным коронавирусом для новорожденного заранее должна быть выделена врачебно-сестринская бригада, сразу после транспортировки из родильного зала и на 3-и сутки должны быть взяты мазки из зева, ротоглотки, а также (по показаниям) аспирата из трахеобронхиального дерева, крови и стула на COVID-19 [33]. Ребенок считается потенциально инфицированным при подтверждении инфекции у матери в период от 14 дней до рождения и до 28-го дня постнатального периода или в случае, если мать находилась в режиме самоизоляции после контакта с инфицированным. Все предметы и средства ухода для каждого младенца должны быть индивидуальными. Персонал должен использовать СИЗ и соблюдать меры эпидемиологической предосторожности. Американская академия педиатрии предлагает как можно быстрее после рождения купать младенца для удаления вирусных агентов, потенциально присутствующих на кожных покровах [49].

Рекомендовано помещение родильницы и новорожденного в отдельные изолированные палаты сроком на 14 дней. Далее проводится оценка состояния матери и плода:

- оценивается тяжесть симптомов COVID-19 у матери и их наличие у ребенка;
- у родильницы измеряют температуру, ЧДД, проводят пульсоксиметрию (при легкой форме заболевания — каждые 4 ч в течение 24 ч после родов естественным путем и 48 ч после КС, при среднетяжелой и тяжелой формах — каждый час в течение 24–48 ч после родов), оценивают риск развития тромбоэмболических осложнений (при повышенном риске первая доза низкомолекулярных гепаринов должна быть введена как можно раньше после родов, в случае применения региональной анестезии — не раньше чем через 4 ч после последней спинальной инъекции или удаления эпидурального катетера);
- родильницам с подозреваемым или подтвержденным диагнозом COVID-19 проводится тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами сроком не менее 10 дней;
- проводится фетальная кардиотокография;
- многопрофильной бригадой с обязательным участием инфекциониста обсуждается дальнейшая тяжесть ведения пациентки;

- через 4–8 недель после родов всем женщинам должен быть проведен скрининг послеродовой депрессии, например, с использованием Эдинбургской шкалы послеродовой (постнатальной) депрессии.

Раздельное пребывание инфицированной матери и здорового ребенка показано до тех пор, пока:

- не будет достигнута апирексия в течение 72 ч без применения жаропонижающих средств;
- не пройдет как минимум 7 дней с развития у матери симптомов заболевания;
- по крайней мере два анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, проведенные с интервалом ≥ 24 ч, не будут отрицательными.

В случае положительного результата анализа на SARS-CoV-2 у ребенка раздельное пребывание теряет свою актуальность.

Родильницы с подтвержденным диагнозом COVID-19 обязаны соблюдать режим самоизоляции в течение 7 дней после появления первых симптомов. В течение трех дней после выхода с режима самоизоляции они должны соблюдать дистанцию ≥ 2 м от других людей и носить медицинскую маску, закрывающую нос и рот в общественных местах.

Всем родильницам при отсутствии послеродовых осложнений рекомендована ранняя выписка из стационара через один день после родов естественным путем и максимум через два дня после КС [50]. Послеродовые осмотры (осмотр раны, измерение АД) следует проводить по видеосвязи. Очное посещение врача может быть рекомендовано пациенткам с сопутствующей патологией.

Грудное вскармливание

Н. Chen, J. Guo, C. Wang и соавт. (2020) проводили исследование грудного молока на наличие коронавируса. Все 6 тестов дали отрицательный результат [3]. Однако, учитывая непосредственную близость инфицированной матери и здорового младенца в процессе грудного вскармливания, нельзя говорить о его безопасности. Для предотвращения вирусной передачи следует:

- рассмотреть возможность вскармливания ребенка здоровой родильницей;
- тщательно мыть руки перед кормлением;
- избегать кашля или чихания в процессе кормления;
- носить хирургическую маску для исключения воздушно-капельной передачи инфекции;
- при возможности использовать молокоотсос для сцеживания грудного молока, использовать все принципы стерилизации до и после его использования;
- тщательно проводить стерилизацию всех предметов, контактирующих с ребенком при искусственном вскармливании.

Поскольку грудное молоко является единственным источником антител и многих других факторов специфической и неспецифической защиты, ответить однозначно на вопрос о соотношении вред/польза у родильниц с COVID-19 не представляется возможным.

Заключение

Выделим основные моменты: при установлении факта беременности постановку на учет в женскую консультацию следует осуществлять по телефону или в режиме видеосвязи, необходимость дополнительных очных приемов (помимо приемов в рамках пренатального скрининга) устанавливается врачом индивидуально; главной мерой профилактики заражения является соблюдение социальной дистанции и режима самоизоляции; в случае появления первых симптомов необходимо сдать анализ на SARS-CoV-2, отрицательные результаты которого в случае персистенции симптомов следует дополнить гораздо более чувствительным КТ ОГК; лечение должно быть назначено как можно раньше; объем терапии и форма медицинской помощи (амбулатория, стационар) определяются тяжестью течения заболевания; на протяжении всей беременности должна проводиться тромбопрофилактика; персонал стационара должен быть обеспечен СИЗ и строго соблюдать меры эпидемиологической предосторожности; инфицированные пациенты должны размещаться в отдельных помещениях и контактировать с другими людьми только в хирургических масках; окончательное решение о способе вскармливания принимается родильницей самостоятельно. Только строгое следование отечественным и международным рекомендациям позволит повысить качество оказания медицинской помощи и снизить показатели осложнений и летальности в акушерских стационарах.

Литература/References

1. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; Mar 26. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
2. Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020; Mar 26. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4861>.
3. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226): 809–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
4. Chen Y., Peng H., Wang L., Zhao Y., Zeng L., Gao H., Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr.* 2020; 8: 104. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00104>.
5. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Mar 30. pii: ciaa352. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa352>.
6. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9(1): 51–60. <https://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
7. Liu H., Liu F., Li J., Zhang T., Wang D., Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J. Infect.* 2020; 80(5): e7–e13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>.
8. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organisation; 2020.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

10. Ashokka B., Loh M.H., Tan C.H., Su L.L., Young B.E., Lye D.C. et al. Care of the pregnant woman with COVID-19 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 10. pii: S0002-9378(20)30430-0. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.005>.
11. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; Mar 18: 1-6. <https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
12. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Available at: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/> Accessed April 22 2020.
13. Karami P., Naghavi M., Feyzi A., Aghamohammadi M., Novin M.S., Mobaien A. et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; Apr 11: 101665. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>.
14. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020. Available at: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> Accessed 07 April 2020.
15. COVID-19: guidance on social distancing and for vulnerable people 2020 Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people> Accessed 17 March 2020.
16. Stay at home: guidance for households with possible coronavirus (COVID-19) infection. 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-stay-at-home-guidance/stay-at-home-guidancefor-households-with-possible-coronavirus-covid-19-infection> Accessed 17 March 2020.
17. Major new measures to protect people at highest risk from coronavirus. 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/major-new-measures-to-protect-people-at-highest-risk-from-coronavirus> Accessed 26 March 2020.
18. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 8. London, 2020.
19. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 7. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. The temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)» of the Ministry of Health of Russia, Version 7. Moscow; 2020. (in Russian)].
20. IFMSS. Guidance fetal diagnosis and therapy during COVID-19 pandemic. Leuven; 2020.
21. Zhou Z., Chen P., Peng H. Are healthy smokers really healthy? *Tob. Induc. Dis.* 2016; 14: 35. <https://dx.doi.org/10.1186/s12971-016-0101-z>.
22. Dowsell T., Carroli G., Duley L., Gates S., Gülmezoglu A.M., Khan-Neelofur D., Piaggio G. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD000934. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000934.pub3>.
23. Knight M., Bunch K., Tuffnell D., Jayakody H., Shakespeare J., Kotnis R. et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014-16. MBRRACE-UK; 2018.
24. Altman D., Carroli G., Duley L., Farrell B., Moodley J., Neilson J., Smith D.; Maggie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9321): 1877-90. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08778-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08778-0).
25. Society for Maternal Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology. Labor and delivery COVID-19 considerations. Available at: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2277/SMFM-](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2277/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_3-27-20_(final)_PDF.pdf)
- SOAP_COVID_LD_Considerations_3-27-20_(final)_PDF.pdf Accessed April 1 2020.
26. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions> Accessed February 28 2020.
27. СанПиН 2.6.1.1192-03. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 14 февраля 2003 года, с 1 мая 2003 года. [SanPiN 2.6.1.1192-03. Hygienic requirements for the arrangement and use of X-ray rooms and apparatuses and for X-ray studies, approved by the Principal State Sanitary Inspector of the Russian Federation on February 14, 2003, from May 1, 2003. (in Russian)].
28. Juusela A., Nazir M., Gimovsky M. Two cases of COVID-19 related cardiomyopathy in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 3 April. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>.
29. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3): 269-71. <https://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
30. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9(396). pii: eaal3653. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>.
31. Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T. Jr., Tshiani Mbaya O., Proschan M., Mukadi D. et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(24): 2293-303. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>.
32. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) Accessed 05 March 2020.
33. Министерство здравоохранения РФ. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 1. М.; 24.04.2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant, parturient, and puerperant women and newborns in relation to the novel coronary viral infection COVID-19. Guidelines. Version 1. Moscow; April 24, 2020. (in Russian)].
34. Updated SOGC Committee Opinion – COVID-19 in Pregnancy (March 13th).
35. Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 700-8. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22013>.
36. Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибизова В.И., Капанна Ф., Разеро Б., Комличенко Э.В., Первунина Т.М., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Шкода А.С. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса. *Вестник РАМН.* 2020; 75(1): 83-92. <https://dx.doi.org/10.15690/vramn1324>. [Di Renzo G.C., Makatsaria A.D., Tsbizova V.I., Capanna F., Rasero B., Komlichenko E.V., Pervunina T.M., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O., Shkoda A.S. On the principles of activities of a perinatal hospital during the coronavirus pandemic. *Vestnik RAMN (Bulletin of RAMS).* 2020; 75 (1): 83-92. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.15690/vramn1324>.
37. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации. Версия №2 от 18 апреля 2020 года. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; 2020. 92с. [Anesthetic and intensive care support for patients with the novel coronavirus infection COVID-19. Guidelines. Version No. 2 dated April 18, 2020. All-Russian Public

- Organization «The Federation of Anesthesiologists and Resuscitators»; 2020. 92 p. (in Russian)].
38. Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2017; 15(3): 269-75. <https://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1271712>.
 39. Røsjø H., Varpula M., Hagve T.A., Karlsson S., Ruokonen E., Pettilä V., Omland T.; FINNSEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011; 37(1): 77-85. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>.
 40. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected) Accessed March 15 2020.
 41. Swartz D., Graham A. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020; 12(2). pii: E194. <https://dx.doi.org/10.3390/v12020194>.
 42. Alserahi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS - CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 105. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
 43. Dashraath P., Jing Lin Jeslyn W., Mei Xian Karen L., Li Min L., Sarah L., Biswas A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; Mar 23. pii: S0002-9378(20)30343-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>.
 44. National Institute for Health and Care Excellence. Inducing Labour. 2008.
 45. Bohren M.A., Berger B.O., Munthe-Kaas H., Tunçalp Ö. Perceptions and experiences of labour companionship: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; (3): CD012449. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012449.pub2>.
 46. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigationand-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wncov-infection> Accessed 05 March 2020.
 47. Chen R., Zhang Y., Huang L., Cheng B.H., Xia Z.Y., Meng Q.T. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can. J. Anaesth.* 2020; 67(6): 655-63. <https://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01630-7>.
 48. Bauer M., Bernstein K., Dinges E., Delgado C., El-Sharawi N., Sultan P. et al. Obstetric Anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Anesth. Analg.* 2020; Apr 6. <https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004856>.
 49. Puopolo K.M., Hudak M.L., Kimberline D.W., Cummings J. INITIAL GUIDANCE: Management of infants born to mothers with COVID-19. Available at: <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID%2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf> Accessed April 03 2020.
 50. Boelig R.C., Manuck T., Oliver E.A., Di Mascio D., Saccone G., Bellussi F., Berghella V. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100110>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409>.

Поступила 07.05.2020

Принята в печать 12.05.2020

Received 07.05.2020

Accepted 12.05.2020

Сведения об авторах:

Игнатко Ирина Владимировна, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)82-33-07.

E-mail: iradocent@mail.ru. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Стрижаков Александр Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-3307. E-mail: kafedra-agp@mail.ru.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-3307. E-mail: kafedra-agp@mail.ru. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Денисова Юлия Вадимовна, студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)609-14-00. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

About the authors:

Irina V. Ignatko, MD, PhD, professor at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Тел.: +7(499)782-33-07. E-mail: iradocent@mail.ru. 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Alexander N. Strizhakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Тел.: +7(499)782-33-07. E-mail: kafedra-agp@mail.ru. 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Elena V. Timokhina, Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Тел.: +7(499) 782-33-07. E-mail: kafedra-agp@mail.ru.

8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Yulia V. Denisova, student of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7(495)609-14-00. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru. 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

С. БЕТТОККИ¹, А. ВЕРЕЦКИ², Д.О. ИВАНОВ³, У. КОНДО⁴, К.Ю. КРЫЛОВ⁵, Ф. ЛИСИ⁶,
Ф. ПЕТРАГЛИЯ⁷, В.А. РЕЗНИК³, Н.Н. РУХЛЯДА³, С. САИНИ⁸, Д. САНАБРИА⁹**ОБОБЩЕННЫЙ ПЛАН РАБОТЫ АКУШЕРСКИХ СТАЦИОНАРОВ И
АМБУЛАТОРИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ
С ПОДОЗРЕНИЕМ ИЛИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ COVID-19**¹II отделение акушерства и гинекологии поликлиники Бари, Университет «Альдо Моро», Бари, Италия²Институт репродукции человека – Клиники «Versys», Будапешт, Венгрия³ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия⁴Больница Vita Batel, Бразилия⁵Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия⁶«Альтамедика», Рим, Италия⁷Кафедра акушерства и гинекологии Эксп. Клинический Биомед, Университет Флоренции, Италия⁸Больница в Джайпуре, Индия⁹Фонд Санта-Фе-де-Богота, Университет Анд, Богота, Колумбия

В данной сводной статье представлен обобщенный план работы стационаров и амбулаторий в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Сейчас проблема пандемии является самым актуальным мировым вопросом. Учитывая, что здравоохранение во всем мире не имеет большого клинического опыта работы, в том числе и с другими коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV, тщательность и осторожность в оценке и лечении беременных женщин является крайне актуальной темой. Авторы данной статьи обобщили мировой опыт по ведению пациенток с коронавирусной патологией и свели его в единый алгоритм, который сочли наиболее рациональным.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, алгоритм, акушерский стационар.

Вклад авторов: Резник В.А., Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Саини С., Верецки А., Санабрия Д.: исследовали современную литературу по основной теме статьи; Иванов Д.О., Беттоки С., Лиси Ф., Петраглия Ф., Кондо У.: участвовали в формировании основных положений статьи, формировании алгоритма диагностики пациенток с COVID-19; Крылов К.Ю.: написал первый черновик рукописи. Все авторы рассмотрели и отредактировали рукопись и утвердили окончательный вариант рукописи.

Конфликт интересов. Конфликт интересов между авторами отсутствует.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Информированное согласие на публикацию. У пациента (-ов) было получено письменное информированное согласие на публикацию анонимной информации в этой статье.

Этическое одобрение. Этическое одобрение для этого исследования было получено из Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе

Для цитирования: Беттоки С., Верецки А., Иванов Д.О., Кондо У., Крылов К.Ю., Лиси Ф., Петраглия Ф., Резник В.А., Рухляда Н.Н., Саини С., Санабрия Д. Обобщенный план работы акушерских стационаров и амбулаторий в условиях пандемии с подозрением или подтвержденным COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 34-41
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.34-41>

© A group of authors, 2020

S. BETTOCCHI¹, A. VERETZKY², D.O. IVANOV³, W. CONDO⁴, K.YU. KRYLOV⁵,
F. LISI⁶, F. PETRAGLIA⁷, V.A. REZNIK³, N.N. RUKHLYADA³, S. SAINI⁸, D. SANABRIA⁹**A GENERALIZED ACTION PLAN FOR OBSTETRIC HOSPITALS
AND OUTPATIENT CLINICS DURING
THE SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 PANDEMIC**¹II Unit of obstetrics and gynecology at the Policlinico of Bary, University "Aldo Moro", Bary, Italy²Human reproduction Institute – Versys Clinics, Budapest, Hungary³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia⁴Vita Batel hospital, Batel, Brazil⁵Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia⁶Altamedica, Roma, Italy⁷Obstetrics and gynecology Department Exp. Clinical Biomed. Sci. University of Florence, Firenze, Italy⁸Jaipur doorbeen hospital, Jaipur, India⁹Santa Fe de Bogota Foundation, University of the Andes, Bogota, Columbia

This summary paper presents a generalized action plan for hospitals and outpatient clinics during the COVID-19 coronavirus pandemic. Now the pandemic is the most relevant global challenge. Taking into account that the

medical world does not have much clinical experience with COVID-19 and other coronaviruses, such as SARS-CoV and MERS-CoV, thoroughness and caution in assessing and treating pregnant women is an extremely urgent topic. The authors of this article summarized the world experience in managing patients with coronavirus disease and brought it into a unique algorithm that was considered most rational.

Keywords: *pandemic, COVID-19, algorithm, obstetric hospital.*

Author contributions. Reznik V.A., Rukhlyada N.N., Krylov K.Yu., Saini S., Veretsky A., and Sanabria D. analyzed contemporary literature on the main topic of the article; Ivanov D.O., Bettocchi S., Lisi F., Petraglia F., and Condo W. participated in the formation of the basic provisions of the article and in that of an algorithm for the diagnosis of patients with COVID-19; Krylov K.Yu. wrote the first draft manuscript. All the authors examined and edited the manuscript and approved its final variant.

Conflict of interests. There are no conflicts of interest between the authors.

Financing. The investigation has not been sponsored.

Informed consent for publication. The patient(s) gave written informed consent to publish anonymous information in this article.

Ethical approval. Ethical approval for this study was obtained from the I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

For reference: Bettocchi S., Veretzky A., Ivanov D.O., Condo W., Krylov K.Yu., Lisi F., Petraglia F., Reznik V.A., Rukhlyada N.N., Saini S., Sanabria D. A generalized action plan for obstetric hospitals and outpatient clinics during the suspected or confirmed COVID-19 pandemic. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 34-41 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.34-41>

Общие принципы

В отличие от гриппа и других респираторных заболеваний, данные подтверждения вирусного инфицирования COVID-19 основаны на ограниченном числе подтвержденных случаев. Беременные женщины, по-видимому, не подвержены повышенному риску именно тяжелого течения заболевания. Однако, учитывая отсутствие данных и клинического опыта работы, в том числе и с другими коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV, тщательность и осторожность в оценке и лечении беременных женщин являются оправданными.

Акушерская тактика определяется несколькими основными аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12 недель гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так и эмбриотоксичным действием лекарственных препаратов, возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходимо биопсия ворсин хориона или плаценты до 12–14 недель или амниоцентез с 16 недель гестации для выявления хромосомных аномалий плода [1].

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжены с увеличением показателя материнской смертности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения [2]. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям

в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения [3].

В сроке беременности до 20 недель экстренное кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. В сроке беременности 20–23 недели экстренное кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель – для спасения жизни матери и плода.

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под тщательным контролем состояния матери и плода.

Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний. Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям.

Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности необходимо ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвратимости/неизбежности летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода [4].

Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения при тяжелом течении заболевания: в отсутствие признаков выраженной полиорганной недостаточности (до 2 баллов по шкале SOFA) возможно применение регионарных методов обезболивания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ [5].

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения.

Во всех случаях вопрос о времени и методе родо-разрешения решается индивидуально.

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются:

- нормальная температура тела в течение 3 дней;
- отсутствие симптомов поражения респираторного тракта;
- восстановление нарушенных лабораторных показателей;
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

Выписка из стационара проводится после двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с интервалом не менее 1 дня.

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии [6].

Акушерский план ведения пациенток с COVID-19 или подозрением на него

Сотрудники медицинских учреждений, которых определила администрация стационара, должны проверять пациентов и посетителей в приемном отделении в соответствии с последними рекомендациями. Необходимо выявлять пациенток, имеющих любой из следующих симптомов: кашель, гипертермия (температура тела более 38,0°C), одышка.

Обязательный сбор эпидемиологического анамнеза:

- посещение других стран, городов за последние 14 дней;
- контакт с пациентами, которым был подтвержден COVID-19 за последние 14 дней.

При подтверждении одного из вышеперечисленных признаков медицинский работник немедленно должен обработать руки, надеть перчатки и защитную маску и сообщить эпидемиологу [7].

Пациентки с положительным скринингом COVID-19 и акушерскими жалобами должны поступать в родильные дома, имеющие оснащения средствами индивидуальной защиты (СИЗ). Акушерские жалобы включают: более 2 болезненных сокращений матки за 10 минут, маточное кровотечение, излитие околоплодных вод, снижение или прекращение шевеления плода (при этом срок беременности 22 недели и более) [8].

Беременные пациентки с любым сроком гестации и симптомами, похожими на грипп, респираторные расстройства, не имеющие при этом акушерских жалоб, должны распределяться в стационары экстренной медицинской помощи. Консультация акушера-гинеколога должна быть осуществлена дополнительно [9].

Осмотр беременной пациентки должен быть осуществлен лечащим врачом в присутствии заведующего отделением.

Ультразвуковые датчики должны быть обработаны антисептическим раствором в соответствии с инструкциями производителя как перед, так и после исследования.

Меры предосторожности для пациентов с положительным результатом скрининга COVID-19 и акушерскими жалобами

Подготовить изолированное помещение для осмотра пациентки.

- Убрать ненужное оборудование, мебель, тележки, родовые шары, зеркала и т. д.
- Убрать стандартные мешки для мусора.
- Убедиться, что имеется адекватное количество СИЗ.
- Все соответствующие СИЗ должны быть размещены за пределами помещения в специально отведенных местах.
- СИЗ – маска, хирургический колпак, очки, стерильные перчатки, одноразовое стерильное белье.
- При входе в помещение, где находится пациентка, медицинские работники должны заранее надеть все СИЗ.
- При выходе из помещения, где находится пациентка с положительным скринингом COVID-19, медицинский работник должен снять колпак, защитные перчатки и стерильное белье. Маска должна быть утилизирована, затем выполнена обработка рук.
- Должен вестись журнал с данными о медицинском персонале, контактирующем с пациенткой.
- Ограничить количество медицинских работников, контактирующих с пациенткой.
- Необходимо оснащение помещения HEPA воздушным фильтром (High Efficiency Particle Absorption – согласно ГОСТ Р EN 1822-1-2010, к фильтрам абсолютной очистки относят фильтры высокой эффективности – EPA и HEPA (классы E10, E11, E12, H13, H14) и фильтры сверхвысокой эффективности – ULPA (классы U15, U16, U17)).

Диагностика

- Провести дифференциальную диагностику с острыми респираторными заболеваниями.
- ПЦР-исследование на COVID-19, общий анализ мочи.
- Не отправлять образцы анализов через систему пневматических трубок.
- Выполнить рентгенографию органов грудной клетки пациенткам с повышенной температурой, жалобами на одышку, кашель, а также при наличии этих симптомов и положительного ПЦР-исследования на COVID-19.
- Обследовать пациентку на наличие сепсиса.

Роды [1]

Роды через естественные родовые пути должны проходить в подготовленном помещении с

отрицательным давлением (методика изолирования помещения, при которой вентиляция сделана таким образом, чтобы воздух мог поступать в изолированное помещение, но не выходить из него, поскольку воздух снаружи будет поступать из областей с более высоким давлением в область с более низким давлением и тем самым предотвратит попадание загрязненного воздуха в соседние помещения) [10].

Пациенткам, которым показано выполнение кесарева сечения, требуется дополнительная подготовка:

- надеть одноразовый стерильный медицинский колпак в дополнение к маске;
- дополнительная обработка операционного поля специальными растворами;
- ЭКГ-мониторирование;
- согласие на оперативное лечение (кесарево сечение), анестезию, переливание крови;
- рекомендована эпидуральная анестезия, чтобы свести к минимуму аэрозольные процедуры, интубацию и т.д.;
- ограничить число присутствующих медицинских работников;
- непрерывное мониторирование состояния плода;
- непрерывная пульсоксиметрия;
- избегать подачи кислорода через носовые канюли, без рециркуляции для внутриутробной реанимации;
- генеральная уборка помещения после перевода пациента в другое отделение.

Анестезия

Диагноз COVID-19 не считается противопоказанием для эпидуральной анестезии. Учитывая длительное нахождение анестезиолога на близких расстояниях во время процедур, все анестезиологические манипуляции должны проводиться врачом-анестезиологом с использованием основных мер предосторожности в соответствующих СИЗ [11].

Выполнение эпидуральной анестезии:

- должно проводиться в условиях операционной, где планируется кесарево сечение;
- необходимо наличие двух пар перчаток при выполнении любых анестезиологических процедур;
- на пациентке должна быть надета маска.

Выполнение общей анестезии:

- должны быть в наличии все средства индивидуальной защиты;
- поверхность верхней части туловища и головы пациента для уменьшения аэрозолизации требуется установить пластиковую завесу;
- предварительная оксигенация должна происходить с помощью НЕРА-фильтра на стороне пациента;
- экстубация в равной степени, если не больше, с точки зрения распространения вируса, опаснее интубации, поэтому следует минимизировать количество медицинского персонала, находящегося рядом с пациентом во время

экстубации и использовать все меры предосторожности, перечисленные выше;

- нестероидные противовоспалительные средства можно безопасно использовать у пациенток без симптомов;
- противорвотные средства должны применяться для предотвращения рвоты у пациенток, которым было выполнено кесарево сечение. Тем не менее, из-за потенциального риска в условиях COVID-инфекции, следует избегать использования дексаметазона для профилактики послеоперационной рвоты у пациенток с подозрением или наличием COVID [12];
- надевание/снятие СИЗ требует времени, поэтому следует избегать аварийных ситуаций, заранее предвидя потребности в СИЗ, и поддерживать связь между всеми медицинскими работниками. СИЗ необходимы для всего медицинского персонала, участвующего в операции кесарева сечения [13].

Тяжелобольные беременные с COVID-19

Отделение интенсивной терапии и реанимации, в которое поступает пациентка с COVID-19 в тяжелом состоянии с беременностью более 22 недель, должно быть полностью подготовлено.

- До входа в помещение персоналу требуется обрабатывать руки антисептическими растворами.
- СИЗ должны быть надеты до входа в палату интенсивной терапии.
- В случае длительного нахождения рядом с пациенткой требуется наличие респиратора.
- Все медицинские хирургические инструменты, необходимые для оперативного лечения, в том числе шовный материал, должны находиться за пределами помещения.
- В случае необходимости проведения кесарева сечения пациентку следует переложить на каталку, убрать лишние одеяла и подушки.
- Далее следует выполнить интубацию согласно описанным выше рекомендациям к выполнению анестезии.
- Новорожденный должен быть доставлен в помещение с отрицательным давлением в условиях интенсивной терапии [14].

Исследование плаценты

- Плацента после родов у пациентки с подтвержденным COVID-19 или подозрением на него должна быть направлена на исследование возможной патологии.
- В дополнение к обычному направлению, диагноз COVID-19 должен быть четко написан на контейнере.
- Плацента подозреваемого или подтвержденного пациента с COVID-19 не должна выдаваться для захоронения, консервации или других целей [15].

Новорожденный

Риски и преимущества временного разлучения матери с младенцем должны обсуждаться медицинскими работниками во всех подтвержденных и подозреваемых случаях COVID-19 [1].

В случае подтверждения у матери COVID-19.

- Рекомендуется изолировать пациентку и ребенка друг от друга, чтобы предотвратить распространение активной инфекции на новорожденного.
- Если пациентка отказывается от расставания с новорожденным, следует провести консилиум и собрать комиссию этического комитета.
- Новорожденный должен быть помещен в палату с отрицательным давлением воздуха в отделении интенсивной терапии.
- Новорожденный должен быть проверен на COVID-19.
- Если результат на наличие COVID-19 положительный и младенцу необходима респираторная поддержка, врачи отделения интенсивной терапии должны координировать свои действия с врачами детской больницы для наиболее адекватного ухода и вероятного перевода.
- Если результат на наличие COVID-19 отрицательный, то младенец должен быть выписан в стандартные сроки к отцу, в том случае, если у отца отрицательный анализ на COVID-19.
- Лица, сопровождающие мать ребенка, в том числе муж, не должны быть допущены в отделение интенсивной терапии к новорожденному.
- Матери может быть предоставлен видеодоступ к ребенку.
- Новорожденного можно кормить сцеженным грудным молоком.

При отсутствии симптомов заболевания у матери с подтвержденным COVID-19 или подозрением на него.

- Нахождение с новорожденным может произойти по запросу.
- Можно рассмотреть возможность использования технических средств контроля, таких как занавес или барьер, для разделения младенца и матери.
- Младенец должен быть на расстоянии более 1,5 м.
- Мать должна провести гигиену рук, надеть перчатки и маску до прикосновения к младенцу или грудного вскармливания.
- Маска должна оставаться на месте во время контакта с младенцем.
- Если возможно, грудное молоко следует дать ребенку через здорового члена семьи или медицинского работника, как описано ниже [16].

Грудное вскармливание

В настоящее время нет доказательств того, что COVID-19 распространяется через грудное молоко. Для матери безопасно и целесообразно давать грудное молоко младенцу. Однако коронавирусы могут передаваться от зараженной матери к мла-

денцу в процессе кормления. Рекомендуется, чтобы здоровый член семьи или медицинский работник давали сцеженное грудное молоко ребенку, чья мать имеет COVID-19-положительный результат. Если мать отказывается, она должна надеть маску и вымыть руки за 20 секунд до кормления грудью [17].

Сцеживание молока

- Пациентке будет предоставлен индивидуальный и стерилизованный молокоотсос.
- Медсестра проведет инструктаж пациентки о правилах соблюдения гигиены рук перед прикосновением к деталям насоса и перед каждым сеансом сцеживания.
- Должен быть доступен отдельный стерилизатор для пациентов с COVID-19, для стерилизации деталей молокоотсоса.
- Насос необходимо обрабатывать после каждого использования.
- Детали насоса необходимо стерилизовать после каждого использования [18].

Обработка помещения

- Необходимо обрабатывать палату, в которой находился подозреваемый пациент с COVID-19.
- После установки фильтра HEPA помещение должно оставаться пустым в течение 1 ч для полной циркуляции воздуха.

Все пациенты, персонал и посетители будут проходить скрининг на COVID-19.

Пациентку с положительным COVID-19 или подозрением на него может кто-либо сопровождать (муж, родственник), при отсутствии симптомов заболевания. При этом сопровождающее пациентку лицо может быть рядом в условиях приемного отделения, но не должно быть допущено в отделение интенсивной терапии.

Если сопровождающее лицо покидает стационар/родильный дом, ему не будет разрешено вернуться в больницу/родильный дом.

У пациентов с симптомами COVID-19 посетителей быть не должно.

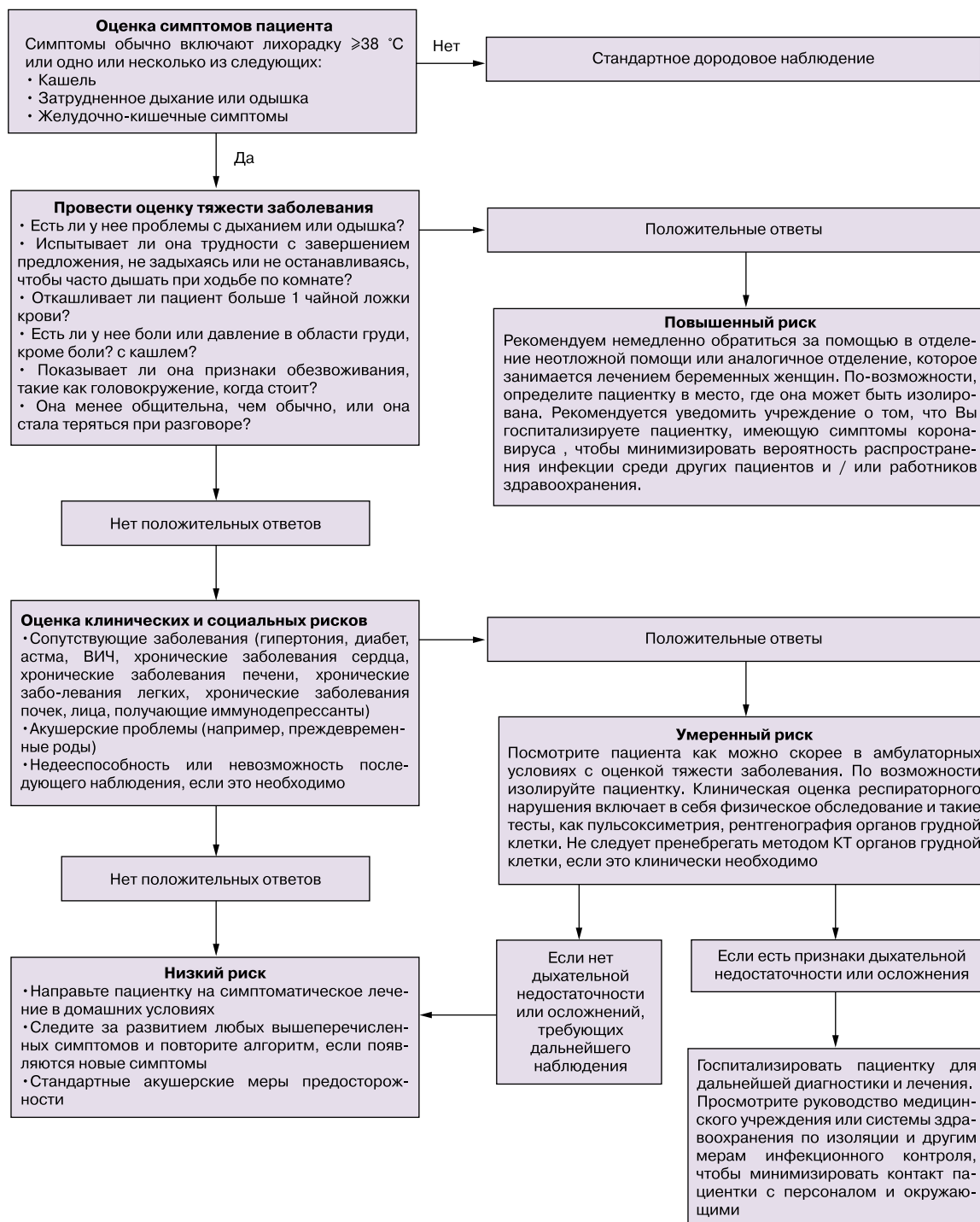
Этиотропное лечение COVID-19 у беременных, рожениц, родильниц [1]

Этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано. Рекомбинантный интерферон бета-1b противопоказан к применению во время беременности. Однако в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового коронавируса по жизненным показаниям. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания. Назначение препаратов лопинавир + ритонавир возможно в случае, если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода: 400 мг лопина-

вира + 100 мг ритонавира назначаются каждые 12 ч в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема эти препараты (400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира) вводятся через назогастральный зонд в виде суспензии (5 мл) каждые 12 ч в течение 14 дней. Лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровле-

ние. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Рисунок. Алгоритм амбулаторного обследования и ведения беременных женщин с подозрением или подтверждением нового коронавируса (COVID-19)



Патогенетическое лечение у беременных, рожениц и родильниц (I)

Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки).

Симптоматическое лечение у беременных, рожениц и родильниц (I)

Во время беременности (II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде возможно применение муколитических средств (амброксол 2–3 мл с изотоническим раствором в соотношении 1:1 2–3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель в 2–4 мл изотонического раствора 2 раза в день). Во время беременности (I, II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде в качестве бронходилататора также может применяться сальбутамол (2,5–5 мг в 5 мл изотонического раствора 2 раза в день). Необходимым компонентом комплексной терапии является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с клинической картиной острого респираторного заболевания и/или с пневмонией [19]. Показаниями для перевода в ОРИТ при коронавирусной инфекции являются быстро прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН) (частота дыхания (ЧД) >25 в 1 минуту, SpO_2 <92%), а также другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA).

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц (I)

При осложненных формах инфекции антибактериальная терапия должна быть назначена в течение первых 2–3 ч после госпитализации. Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорины III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид;

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях):

- цефалоспорины IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

К антибактериальным лекарственным средствам, противопоказанным при беременности, относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды [20, 21].

Этот алгоритм (рис.) разработан авторами статьи, чтобы помочь практикующим врачам в быстрой оценке и лечении беременных с воздействием и/или с симптомами, соответствующими COVID-19. Если вирусы гриппа все еще циркулируют в организме женщины, грипп может быть причиной симптомов респираторных расстройств, и врачам рекомендуется использовать алгоритм по лечению и профилактике гриппа.

Заключение

Сейчас проблема коронавирусной инфекции является главным вопросом и темой для обсуждения практически всех мировых держав. Стоит сказать, что в какой-то степени система здравоохранения оказалась не готова к такому росту числа заболевших и быстрому прогрессированию заболевания. Что особенно важно, отмечается высокая заболеваемость среди медицинского персонала стационаров и иных медицинских учреждений. В первую очередь это связано с тем, что мировое здравоохранение не имело возможности накопления клинического и практического опыта работы с коронавирусными инфекциями SARS-CoV и MERS-CoV. Мировой опыт по работе в условиях пандемии коронавирусной инфекции в акушерских стационарах был скомпонован в данной статье, также сформирован рекомендательный алгоритм по ведению пациенток с данной патологией. Авторы надеются, что рекомендации, которые описаны в данной статье, помогут руководителям медицинских организаций и практикующим врачам в такое важное для всего мира время.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 5. Утв. Министерством здравоохранения РФ 08.04.2020. [The temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19)» Version 5. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 8, 2020. (in Russian)].
2. Alserahi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect. Dis. 2016; 16: 105. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
3. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. Front. Microbiol. 2019; 10: 1327. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01327>.
4. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
5. Chong Y.P., Song J.Y., Seo Y.B., Choi J.P., Shin H.S.; Rapid Response Team. Antiviral treatment guidelines for Middle East respiratory syndrome. Infect. Chemother. 2015; 47(3): 212–22. <https://dx.doi.org/10.3947/ic.2015.47.3.212>.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: interim guidance. WHO/MERS/Clinical/15.1 Revision 1. WHO; 2019.

7. Commonwealth of Australia. Department of Health. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.health.gov.au/health-topics/novel-coronavirus-2019-ncov>
8. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>
9. Federal Ministry of Health. Current information on the coronavirus. Available at: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>
10. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.* 2020; 2020; 14(1): 72-3. <https://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
12. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 433-40. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25682>.
13. Jeong S.Y., Sung S.I., Sung J.H., Ahn S.Y., Kang E.S., Chang Y.S. et al. MERS-CoV infection in a pregnant woman in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2017; 32(10): 1717-20. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2017.32.10.1717>.
14. Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT Imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020020236>. Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020020236>
15. Chang L., Yan Y., Wang L. Coronavirus disease 2019: Coronaviruses and blood safety. *Transfus. Med. Rev.* 2020; Feb 21. pii: S0887-7963(20)30014-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.
16. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13): 1199-207. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
17. Li X., Zai J., Wang X., Li Y. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 448-54. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25693>.
18. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci. Trends.* 2020; 14(1): 69-71. <https://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
19. National Health Commission of the People's Republic of China. Available at: <http://en.nhc.gov.cn>
20. Wu P., Hao X., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Leung K.S.M., Wu J.T. et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(3). <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>.
21. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China. *J. Med. Virol.* 2020; 92(5): 479-90. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25707>.

Поступила 24.04.2020

Принята в печать 14.05.2020

Received 24.04.2020

Accepted 14.05.2020

Сведения об авторах:

Стефано Беттоки, профессор, II отделение акушерства и гинекологии поликлиники Бари, Университет «Альдо Моро», Бари, Италия.
Аттила Веречки, профессор, основатель и медицинский директор Института репродукции человека – Клиники «Versys». 1138, Будапешт, Венгрия.
Тел.: +36203881036. E-mail: Attila.vereczkey@versysclinics.com.
Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор, главный неонатолог Минздрава России, ректор ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская улица, д. 2.
Уильям Кондо, профессор больницы Vita Batel. 80420-60, R. Alferes Angelo Sampaio, 1986 Batel, Куритиба, штат Парана, Бразилия.
Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник отдела гинекологии Санкт-Петербургского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.
Тел.: + 7(911)168-70-73. E-mail: drkrylov@mail.ru.
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А.
Франко Лиси, профессор, директор отдела ЭКО «Альтамедика». 00198, Viale Liegi 45, Рим, Италия. E-mail: Franco.lisi01@gmail.com.
Феличе Петразия, профессор, президент общества эндометриоза и маточных расстройств, кафедра акушерства и гинекологии Эксп. Клинический Биомед., Университет Флоренции. 50134, Флоренция, Италия. E-mail: petraglia@unifi.it.
Резник Виталий Анатольевич, к.м.н., доцент, главный врач ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, главный специалист ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Тел.: +7(911)913-20-20. E-mail: nickolasr@mail.ru.
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Сушила Саини, профессор больницы в Джайпуре, 8, Деви Нагар, новая дорога Санганер, opposite metro pillar 79. Джайпур, Индия.
Даниэль Санабрия С., д.м.н., гинеколог отделения акушерства и репродукции человека Фонда Санта-Фе-де-Богота, Университет Анд. Богота, Колумбия.

About the authors:

Stefano Bettocchi, full professor, II Unit of obstetrics and gynecology at the Policlinico of Bary, University 'Aldo Moro', Bary, Italy.
Attila Vereczkey, professor, Founder and Medical director of the Human Reproduction Institute – Versys Clinics. 1138, Budapest, Hungary. Tel.: +36203881036.
E-mail: Attila.vereczkey@versysclinics.com.
Dmitriy O. Ivanov, Doctor of Medical Sciences, professor, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia.
2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.
William Kondo, professor, Vita Batel hospital. 80420-60, R. Alferes Angelo Sampaio, 1986 Batel, Curitiba – PR, Brazil.
Kirill Yu. Krylov, PhD, candidate of medical sciences, researcher, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.
Tel.: + 7(911)168-70-73. E-mail: drkrylov@mail.ru.
3 Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192242, Russian Federation.
Franco Lisi, professor, director of IVF Unit Altamedica. 00198, Viale Liegi 45, Roma, Italy. E-mail: Franco.lisi01@gmail.com.
Felice Petraglia, professor, president of society of endometriosis and uterine disorders, Obstetrics and gynecology Department Exp. Clinical Biomed. Sci. University of Florence. 50134, Firenze, Italy. E-mail: petraglia@unifi.it.
Vitaly A. Reznik, assistant professor, candidate of medical sciences, Head physician of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia.
2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.
Nikolai N., Rukhlada, professor, Chief Researcher of the Department of Gynecology, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of pediatric gynecology, Chief specialist, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: + 7(911)913-20-20. E-mail: nickolasr@mail.ru.
3 Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192242, Russian Federation.
Sushila Saini, Professor of the Jaipur doorbeen hospital, 8, devi nagar, new sanganer road, opposite metro pillar 79. Jaipur, India.
Daniel Sanabria S., MD, gynecologist, Obstetrics and Human reproduction department Santa Fe de Bogota Foundation University of the Andes, Bogota, Columbia.

© Коллектив авторов, 2020

А.И. ГУС¹, А. ПАПАГЕОРГИО^{2,3}, Т.А. ЯРЫГИНА¹, М.П. ШУВАЛОВА¹**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия²Отдел фетальной медицины, университетская клиника Святого Георгия, Фонд NHS Trust, Лондон, Великобритания³Оксфордский институт материнского и перинатального здоровья, Департамент женского и репродуктивного здоровья Наффилда, Оксфордский университет, Великобритания

Представлен обзор современных международных и отечественных рекомендаций по правилам организации и проведения ультразвуковых исследований в акушерской практике в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обсуждаются вопросы противоэпидемических мероприятий, выбора средств индивидуальной защиты для медицинского персонала. Предлагаются алгоритмы планирования скрининговых, динамических и инвазивных исследований в случаях с подозреваемой или подтвержденной COVID-19 у беременной, наличия пороков развития у плода и осложненного течения беременности, а также возможного возникновения дефицита медицинских кадров. Использование в ежедневной практической деятельности представленной информации обеспечит эпидемиологическую безопасность и клиническую эффективность работы диагностических отделений нашей страны в условиях пандемии.

Ключевые слова: пандемия, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, организация исследований, ультразвуковое исследование в акушерстве, международные рекомендации, перинатальный консилиум, пренатальная эхокардиография.

Вклад авторов. Гус А.И., Ярыгина Т.А.: концепция и дизайн исследования; Ярыгина Т.А.: сбор и обработка материала; Гус А.И., Ярыгина Т.А., Папагеоргио А., Шувалова М.П.: написание текста; Гус А.И., Папагеоргио А., Шувалова М.П.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Для цитирования: Гус А.И., Папагеоргио А., Ярыгина Т.А., Шувалова М.П. Ультразвуковая диагностика в акушерстве в условиях пандемии COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 42-51 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.42-51>

© A group of authors, 2020

A.I. GUS¹, A. PAPAGEORGHIOU^{2,3}, T.A. YARYGINA¹, M.P. SHUVALOVA¹**ULTRASOUND DIAGNOSIS IN PREGNANCY
IN THE EVOLVING CORONAVIRUS (COVID-19) PANDEMIC**¹FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK³Oxford Maternal and Perinatal Health Institute, Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, UK

The paper reviews current international and Russian recommendations for organizing and conducting ultrasound examinations in obstetric practice during the pandemic of the novel coronavirus infection COVID-19. It discusses questions on disease control measures and choices of type of personal protective equipment for healthcare workers. The algorithms for scheduling screening and fetal monitoring examinations, invasive procedures in cases of fetal malformations and pregnancy complications in patients with suspected or confirmed COVID-19 and in cases with limited human resources in diagnostic departments have been provided. Using the given information in daily practice will ensure the epidemiological safety and clinical effectiveness of the diagnostic departments in our country during COVID-19 pandemic.

Keywords: pandemic; novel coronavirus infection; COVID-19; organization of investigations; ultrasound in obstetrics; international recommendations, perinatal consilium, fetal echocardiography.

Author contributions. Gus A.I., Yarygina T.A.: concept and design of the investigation; Yarygina T.A.: material collection and processing; Gus A.I., Yarygina T.A., Papageorghiou A., Shuvalova M.P.: writing the text; Gus A.I., Papageorghiou A., Shuvalova M.P.: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For reference: Gus A.I., Papageorghiou A., Yarygina T.A., Shuvalova M.P. Ultrasound diagnosis in pregnancy in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 42-51 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.42-51>

Защита материнства и детства является одной из приоритетных задач нашего государства, закрепленных в Конституции Российской Федерации (статья 38) [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 COVID-19 (далее – COVID-19) может иметь серьезные последствия, которые приведут к росту материнской и перинатальной смертности, как непосредственно связанному с инфекционным процессом, так и потому, что в связи с карантинными мероприятиями, наряду с ограничением доступности и своевременности получения медицинской помощи, со стороны пациентов увеличивается число задержек в решении обратиться за медицинской помощью.

Ультразвуковое исследование в акушерской практике – это важнейший диагностический инструмент, позволяющий выявить большой спектр различных патологий на ранних сроках беременности, таких как неразвивающаяся и внематочная беременность [2], пороки развития плода [3, 4], оценить темпы его развития, прогнозировать и профилировать ряд больших акушерских синдромов, таких как задержка роста плода [5], преэклампсия [6, 7], преждевременные роды [8, 9], антенатальная гибель плода [10]. В связи с чем в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 [11] беременные пациентки должны быть обеспечены безопасной с эпидемиологической и полноценной с клинической точки зрения медицинской помощью, включая пренатальную (дородовую) ультразвуковую диагностику.

Консенсус экспертов Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) [12] рекомендует всем организациям здравоохранения стандартизировать скрининг, прием и ведение всех беременных женщин при пандемии COVID-19 в соответствии с местными, федеральными и международными правилами.

При этом важно помнить, что Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в своем консенсусном заявлении [13] относит эхографическое исследование к ситуациям с высоким риском заражения COVID-19 из-за невозможности соблюдать безопасное (2 м) расстояние между пациенткой и врачом. В связи с чем становятся крайне значимыми разработка и соблюдение новых принципов и подходов к организации работы диагностических акушерских отделений, при которых основным приоритетом является предотвращение распространения COVID-19 [14].

Факторы, влияющие на организацию ультразвуковой диагностики в условиях COVID-19

Прежде всего, следует делать все возможное, чтобы свести визиты в медицинские учреждения к строго необходимому минимуму для снижения риска передачи инфекции и защиты как самих пациенток, так и персонала [13–15], обеспечения оказания беременным полного объема диагностических исследований настолько долго, насколько позволяет меняющаяся в условиях пандемии уком-

плектованность отделений специалистами [14]. Руководителям диагностических отделений важно быть готовыми к оперативной реорганизации работы при возникновении нехватки персонала, связанной с вынужденной самоизоляцией, заболеванием или переводом в другие отделения и клиники [13].

Основу деятельности диагностических отделений в настоящее время определяют 3 группы факторов [13–15].

1. Состояние здоровья пациенток в зависимости от вероятности их заражения COVID-19.

2. Проведение исследований в зависимости от их срочности.

3. Внутренняя обстановка в диагностических отделениях в зависимости от количества присутствующих на рабочем месте сотрудников.

Перед планированием ультразвукового исследования консенсус ISUOG [13] рекомендует обязательное разделение всех пациенток на 3 группы в зависимости от вероятности их заражения COVID-19:

- асимптомные пациентки без потенциальных контактов с COVID-19;
- асимптомные пациентки с наличием эпидемиологических факторов риска по контакту с COVID-19;
- пациентки с вероятной/подтвержденной инфекцией COVID-19.

Первым шагом является разделение однозначно либо вероятно инфицированных пациенток (с клиническими симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)) от тех, кто предположительно не инфицирован (без клинических симптомов ОРВИ), непременно принимая во внимание большое количество бессимптомных случаев COVID-19 [16].

К клиническим проявлениям острой респираторной инфекции, подозрительной на COVID-19, относятся: температура тела выше 37,5°C и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, anosmia, диарея [11].

Для оценки риска заражения у каждой пациентки важно учитывать не только клинические проявления, но и **эпидемиологические факторы риска** по контакту с COVID-19, которые включают [11]:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19.

Следуя рекомендациям консенсуса ISUOG [13], необходимо проводить как очную, так и заочную **сортировку пациенток по вероятности заражения COVID-19**:

- анкетирование пациенток на наличие у них клинических проявлений и эпидемиологических факторов риска при записи на ультразвуковое исследование и при телефонном подтверждении за сутки до назначенного приема [13].

Пациенткам с клиническими симптомами следует перенести плановые ультразвуковые исследования. Персонал клиники должен разъяснить, что в случае сохранения симптомов пациентке следует сообщить об этом в клинику по телефону, не осуществляя личный визит [15];

- анкетирование пациенток на наличие у них клинических проявлений и эпидемиологических факторов риска и измерение температуры до их вхождения в медицинское учреждение [13, 15, 17].

При выявлении у пациентки или сопровождающего ее лица клинических симптомов и/или эпидемиологических факторов риска запрещается их проход в отделение, необходима отмена планового исследования либо проведение его в изолированном помещении при использовании персоналом соответствующих средств индивидуальной защиты (СИЗ) и с обязательным предоставлением хирургической маски пациентам [14, 17].

Для эффективного планирования деятельности ультразвуковых диагностических отделений необходимо разделять **ультразвуковые исследования, исходя из их срочности**, выделяя [13, 18]:

- исследования, которые необходимо выполнить немедленно;
- исследования, которые можно отложить на несколько недель без вероятности потери клинически значимой информации;
- плановые исследования, которые можно отложить до окончания пандемии.

Консенсус ISUOG [13] рекомендует приложить все усилия для наблюдения беременных, согласно национальным рекомендациям и приказам [19, 20], строго соблюдая дополнительные мероприятия, связанные с пандемией COVID-19.

Использование средств индивидуальной защиты при проведении ультразвукового исследования в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии жизненно необходимо строго следовать правилам, детально описанным в официальных заявлениях Комитета по безопасности ISUOG: «Безопасное выполнение акушерских и гинекологических ультразвуковых исследований и обработка оборудования в контексте COVID-19», переведенных на русский язык [21], и «Об использовании средств индивидуальной защиты и снижении опасности в отношении SARS-CoV-2 для специалистов, проводящих акушерское и гинекологическое УЗИ» [22]. Общие принципы выбора СИЗ персонала при проведении ультразвуковых исследований в зависимости от вероятности инфицирования пациентки с коронавирусом представлены в таблице 1.

Рекомендации по организации диагностических отделений в условиях пандемии

Американским обществом медицины матери и плода (SMFM) [23] в руководстве по ультразвуковой практике в условиях пандемии COVID-19 дополнительно к применению персоналом СИЗ рекомендовано:

- минимизировать обстановку в ультразвуковых кабинетах, удалив все ненужные предметы (например, дополнительные мусорные ведра, стулья);
- уменьшить количество датчиков на ультразвуковом аппарате до 2 (один низкочастотный (1–6 МГц) и один высокочастотный (2–9 МГц)).

Таблица 1. Средства индивидуальной защиты персонала, проводящего ультразвуковые исследования, рекомендованные к применению в зависимости от вероятности наличия COVID-19 у пациентки [22]

Средства индивидуальной защиты	Асимптомные пациентки без потенциальных контактов с COVID-19	Асимптомные пациентки с наличием эпидемиологических факторов риска по контакту с COVID-19	Пациентки с вероятной/подтвержденной COVID-19
Одежда	Специальная рабочая одежда	Специальная рабочая одежда	Специальная рабочая одежда
Гигиена рук	Да	Да	Да
Хирургическая маска для лица	Да	Респиратор (N95, FFP2/3)	Респиратор (N95, FFP2/3)
Респиратор	Нет	Респиратор (N95, FFP2/3)	Респиратор (N95, FFP2/3)
Изолирующий халат	Нет	Одноразовый непроницаемый для жидкости защитный халат	Одноразовый непроницаемый для жидкости защитный халат
Одноразовые перчатки	Да	Да (две пары)	Да (две пары)
Защита глаз	Нет	Защитные очки или защитная маска	Защитные очки или защитная маска
Покрывание волос	Нет	Да	Да
Дополнительное покрытие внутриматочного датчика или абдоминального датчика при проведении инвазивных процедур	Стандартная одноразовая насадка	Стандартная одноразовая насадка и чехол для кабеля, если есть в наличии	Стандартная одноразовая насадка и чехол для кабеля, если есть в наличии

Извлекать и хранить отдельно все другие датчики, когда они не используются, особенно хрупкие и которые могут быть повреждены дезинфицирующими растворами, такие как трехмерные (3D) датчики.

- Для уменьшения риска заражения COVID-19 важно: 1) соблюдать расписание приема с сохранением необходимого времени на каждого пациента; 2) увеличить интервалы между пациентами, чтобы избежать скопления ожидающих пациентов; 3) обеспечить расстояние между креслами для ожидания не менее 2 м друг от друга [11].
- В условиях пандемии проводить исследование должен опытный врач, присутствие обучающихся специалистов запрещено [13]. Рекомендовано не допускать нахождение в клиниках сопровождающих лиц, за исключением случаев их непосредственного участия в уходе за пациенткой [23].
- Не допускать присутствия вместе с пациенткой детей и лиц старше 60 лет [13, 23].

Дополнительные рекомендации

При проведении исследования консенсус ISUOG [13] и SMFM [23] предлагают сохранять визуальную информацию не в виде отдельных снимков, а в виде видеопетель (клипов) с изображением отдельных анатомических областей плода, что позволяет сокращать время исследования. После этого в офлайн-режиме, без непосредственного контакта врача с пациентом, на основе видеопетель (клипов) проводится получение стандартных изображений и измерений на них.

Дополнительно для максимального сокращения времени личного общения врача с пациенткой и обеспечения максимальной безопасности может быть исключено индивидуальное консультирование специалистом по результатам ультразвукового исследования [23]. В таком случае результаты могут быть разъяснены по телефону или при телемедицинской консультации [23].

Ультразвуковое исследование в ранние сроки беременности

Ультразвуковое исследование является основополагающим звеном для принятия клинических решений на ранних сроках беременности. Тем не менее в условиях пандемии для снижения риска передачи COVID-19 между пациентами и медицинскими работниками необходимо максимальное сокращение визитов беременных в клиники. Ультразвуковые исследования должны проводиться только при высоком риске осложнений, главным образом — внематочной беременности, при которой посещение медицинского учреждения будет безопаснее, чем дистанционная консультация [2].

К показаниям для экстренного безотлагательного исследования в ранние сроки беременности относятся [2]:

- боли в нижних отделах живота, в особенности при наличии факторов риска внематочной бере-

менности у пациенток, не прошедших еще ультразвуковое исследование;

- массивное кровотечение;
- системные симптомы кровопотери.

Экстренное исследование показано при клинических признаках септического выкидыша — инфекции (например, повышение температуры и выделения из половых путей с неприятным запахом) в сочетании с симптомами наличия в полости матки остатков плодного яйца (боль и/или кровотечение). При этом необходимо помнить, что температура может быть признаком COVID-19 [18].

При необходимости экстренного исследования пациентке с подозрением или подтверждением наличия COVID-19, оно должно проводиться в изолированном помещении с использованием персоналом соответствующих СИЗ. При наличии технических возможностей консенсус ISUOG рекомендует отдельный ультразвуковой аппарат и кабинет, предназначенные для пациентов с подозрением или подтверждением наличия COVID-19.

Крайне важно соблюдение правил дезинфекции оборудования, разработанных специально для периода пандемии [21].

Информация о приеме пациентки с подозрением на возможную инфекцию COVID-19 должна быть незамедлительно доведена до сведения всех соответствующих органов здравоохранения.

В условиях пандемии ISUOG [2] рекомендовано не проводить ультразвуковые исследования для контроля за развитием беременности у пациенток без клинических жалоб, в том числе при наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и незначительных выделений из половых путей без выраженного болевого синдрома.

При отсутствии показаний для экстренного исследования первое ультразвуковое исследование, уточняющее срок беременности, должно проводиться в сроки скрининга I триместра (11–13 недель).

Планирование ультразвуковых исследований в акушерстве в условиях пандемии COVID-19

С учетом рекомендаций международных организаций [13, 23, 24] и положений российского законодательства [19, 20], для пациенток без подтвержденного диагноза COVID-19 может быть предложена следующая схема плановых ультразвуковых исследований (табл. 2).

Планирование ультразвуковых исследований у пациенток с вероятной либо подтвержденной COVID-19

При планировании ультразвуковых исследований у пациенток с вероятной либо подтвержденной COVID-19 в обязательном порядке должно учитываться следующее [13, 29, 30].

- Пациентки с подозрением на COVID-19 должны осматриваться в изоляции от других женщин.
- Пациенток с подтвержденной COVID-19-инфекции следует осматривать в изолированном помещении с отрицательным давлением. При тяжелом состоянии пациентки – в отделении интенсивной терапии.
- Персонал должен носить соответствующие СИЗ.
- При необходимости исследование для оценки роста плода, объема амниотической жидкости и доплерометрия артерии пуповины могут быть выполнены у постели беременной.
- Исследование должно проводиться опытным специалистом для сокращения продолжительности обследования.
- Результаты опубликованных исследований не сообщали о каких-либо признаках врожденной инфекции при тяжелом остром респираторном синдроме коронавируса (SARS-CoV) у беременной, и в настоящее время отсутствуют данные о риске врожденных пороков развития при перенесении беременной COVID-19 в I или начале II триместра беременности. Тем не менее тщательное детальное анатомическое ультразвуковое исследование на 18–23-й неделе беременности показано беременным женщинам с подтвержденной COVID-19. В зависимости от национального законодательства о возможных сроках прерывания беременности это исследование может быть отложено на срок до 4 недель,

чтобы уменьшить вероятность распространения инфекции.

- У женщин с подтвержденной COVID-19 следует делать все возможное для переноса ультразвукового исследования на более поздний срок, если они не госпитализированы [13].
- Если пациентка госпитализирована, необходим контроль за состоянием плода [31]. Электронный мониторинг сердечного ритма плода и/или ультразвуковое исследование следует использовать для оценки состояния плода в зависимости от гестационного возраста. Допплеровская оценка наличия сердечных тонов плода будет достаточной до достижения жизнеспособных сроков беременности, и более тщательный мониторинг рекомендован, когда плод достигает жизнеспособности [12].

Для данной группы пациенток может быть предложен следующий вариант планирования ультразвуковых исследований (табл. 3).

Динамическое наблюдение за ростом и функциональным состоянием плода в группе повышенного риска в условиях пандемии COVID-19

Пациентки с преэклампсией, сахарным диабетом, холестазом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, коагулопатиями, прочими хроническими заболева-

Таблица 2. Планирование ультразвуковых исследований в зависимости от риска COVID-19 у пациенток

Ультразвуковое исследование	Асимптомные пациентки	Пациентки с клиническими симптомами ОРВИ либо находящиеся на вынужденной изоляции по контактам с COVID-19-инфекцией
Скрининговое исследование I триместра беременности 11–13 недель**	Проводится комбинированный скрининг	Предлагается перенесение комбинированного скрининга на 2 недели, если это возможно, исходя из срока беременности или Предлагается детальное УЗИ через 3–4 недели после карантина и НИПС
Скрининговое исследование II триместра беременности 18–20 недель***	Проводится стандартное анатомическое исследование	Исследование переносится на 2 недели, если позволяют сроки беременности*. При невозможности переноса исследования проводится с использованием соответствующих СИЗ
Скрининговое исследование III триместра беременности 30–34 недели	Проводится стандартное исследование	Исследование переносится на 2–4 недели
Дополнительные и динамические ультразвуковые исследования для пациенток группы повышенного риска	Проводятся с минимально необходимой частотой	Возможен перенос исследования на 2–4 недели при нормальных результатах предыдущего исследования
Дополнительные исследования для контроля за миграцией низко расположенной/предлежащей плаценты	Для оценки окончательной локализации проводится однократное исследование в 34–36 недель беременности	Для оценки окончательной локализации проводится однократное исследование в 34–36 недель беременности

НИПС – неинвазивный пренатальный скрининг.

* В случае законодательного ограничения допустимых сроков для прерывания беременности пациентке должны быть предоставлены четкие разъяснения. Если срок беременности приближается к установленному законом пределу, предложить проведение исследования с использованием соответствующих СИЗ или отложить на 2–3 недели.

**В условиях пандемии COVID-19 группой международных экспертов [25] рекомендовано продолжить проведение комбинированного скрининга I триместра беременности на преэклампсию [26, 27] и профилактически назначить низкие дозы аспирина [28] для пациенток с высоким риском.

***Для максимально возможного улучшения качества оценки анатомии плода и снижения необходимости повторения исследования по рекомендации SMFM пациенткам с ИМТ >40 кг/м² проведение ультразвукового скринингового исследования II триместра беременности должно проводиться на 22 неделе [13], поскольку в эти сроки плод значительно больше, чем на 18–19-й неделе.

ниями или отягощенным акушерским анамнезом, так же, как и в случаях аномальной инвазии плаценты, высокого риска хромосомной патологии, врожденных пороков развития и задержки роста плода, многоплодные беременности требуют дополнительного обследования и динамического наблюдения.

В условиях пандемии частота повторных исследований должна быть пересмотрена и сведена до необходимого минимума [13, 17]. Все несрочные визиты в медицинское учреждение должны быть сокращены.

Во время пандемии COVID-19, учитывая рекомендацию по социальному дистанцированию и соотношение пользы и риска, ISUOG [12] рекомендует проводить дополнительные ультразвуковые исследования в 28 и 36 недель беременности для следующих групп пациенток.

- Пациентки с гестационным диабетом при удовлетворительном контроле уровня гликемии.
- Пациентки с хроническими заболеваниями (например, бронхиальная астма и эпилепсия), которые не получают постоянного медикаментозного лечения.
- Пациентки с высоким индексом массы тела.

С учетом рекомендаций ISUOG [13] и приказа Минздрава России [19] о сроках проведения акушерских ультразвуковых исследований, в организациях, где стандартно производится определение пульсационного индекса в маточных артериях в сроки 20–24 недели, возможно разделение пациенток для дополнительного контроля за ростом плода в III триместре беременности.

- При нормальных значениях среднего пульсационного индекса в маточных артериях в 20–24 недели следующее ультразвуковое исследование проводится в 32–34 недели беременности.
- При повышении среднего значения пульсационного индекса в маточных артериях более

95 процентиля рекомендовано проведение динамического контроля за ростом плода с 28 недель беременности.

SMFM рекомендует [23] в условиях пандемии и при отсутствии показаний для экстренных исследований:

- увеличить интервалы между динамическими наблюдениями до 4–8 недель;
- при задержке роста плода с предполагаемой его массой более 3 процентиля и нормальных показателях кровотока в артериях пуповины повторное наблюдение провести через 4 недели;
- при ранней задержке роста плода с предполагаемой массой или окружностью живота менее 3 процентиля запланировать повторное исследование через 3 недели [23].

Динамические ультразвуковые исследования у пациенток группы высокого риска в условиях дефицита врачебных кадров диагностических отделений

Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании [15] утвердил приоритетность исследований, исходя из показаний и необходимости обеспечения безопасности персонала клиник.

- Анатомическое ультразвуковое исследование плода в 18–23 недели беременности.
- Ультразвуковое исследование $\pm$ комбинированный скрининг в 11–14 недель.
- Ультразвуковые исследования для оценки роста плода.

Беременным группы высокого риска необходим ультразвуковой контроль за состоянием плода и динамикой фетометрических параметров [15, 32]. Частота наблюдений определяется клинической ситуацией и доступностью ультразвуковых иссле-

Таблица 3. Ультразвуковые исследования у беременных с подтвержденной инфекцией COVID-19 [13]

Ультразвуковое исследование	Амбулаторное лечение	Стационарное лечение
Скрининговое исследование I триместра беременности 11–13 недель	Предлагается перенесение комбинированного скрининга на 2 недели, если это возможно исходя из срока беременности. Предлагается детальное УЗИ через 3–4 недели после выздоровления и НИПС	Комбинированный скрининг с проведением ультразвукового исследования у постели пациентки*. Или предлагается детальное УЗИ через 3–4 недели после карантина и НИПС
Скрининговое исследование II триместра беременности 18–20 недель	Исследование переносится на 2 недели после выздоровления, если позволяют сроки беременности. При невозможности переноса исследования, оно проводится с использованием соответствующих СИЗ	Проводится у постели пациентки*
Скрининговое исследование III триместра беременности 30–34 недели	Исследование переносится на 2–4 недели после выздоровления	Исследование переносится на 2–4 недели
Дополнительные и динамические ультразвуковые исследования	Первое исследование проводится через 2–4 недели после выздоровления. Дальнейшие исследования проводятся с минимально необходимой частотой	Проводится каждые 4 недели или чаще, исходя из клинической ситуации

НИПС – неинвазивный пренатальный скрининг.

*при технической возможности в случаях тяжелого или критического состояния беременной.

ований, т.е. количеством специалистов, присутствующих на рабочем месте, которое может значительно сокращаться в условиях пандемии. Королевский колледж акушеров-гинекологов (RCOG, Великобритания) [15] предлагает руководителям клинических подразделений в начале каждой недели проводить предварительное планирование и ежедневное распределение приемов между специалистами.

RCOG [15, 32] предложил схему планирования проведения исследований для оценки состояния плода в зависимости от клинической ситуации и количества персонала в отделении, предлагая каждой организации модифицировать таковую с учетом складывающейся ситуации (табл. 4).

Показаниями для экстренного исследования либо медицинского вмешательства, имеющих первоочередное значение и проводимых безотлагательно, независимо от потенциального наличия COVID-19 у пациентки, являются:

- фето-фетальный трансфузионный синдром, требующий незамедлительного оперативного лечения;
- тяжелые анемии у плода с необходимостью внутриутробной коррекции;
- водянка плода;
- тяжелая задержка роста у потенциально жизнеспособного плода (при предполагаемой массе более 500 г).

Направление в региональный медицинский центр при невозможности оказания медицинской помощи по месту жительства пациентки осуществляется по предварительному согласованию [17].

Планирование проведения пренатальной эхокардиографии (УЗИ сердца плода) в условиях пандемии COVID-19

С учетом того, что пренатальная эхокардиография — длительное исследование, планирование его проведения должно соотноситься с приоритетностью пациентов с острой необходимостью в целях снижения риска передачи вирусной инфекции [13].

Как и в случае акушерского ультразвукового исследования, трехуровневый подход может использоваться для определения приоритетности исследования [13, 17].

Показаниями для планового эхокардиографического исследования плода являются семейный анамнез, вспомогательные репродуктивные технологии, многоплодие и использование тератогенных препаратов. Плановые исследования возможно отложить на срок до 4 недель у пациенток с клиническими симптомами ОРВИ, пациенток, находящихся на вынужденной изоляции по контактам с COVID-19 или имеющих подтвержденную инфекцию COVID-19 [13].

Необходимо рассмотреть возможность отложить назначение на 2–4 недели срочных эхокардиографических исследований при увеличении толщины воротникового пространства более 3,5 мм, сахарном диабете или эпилепсии у матери. При проведении необходимо использование соответствующих СИЗ, если у пациентки имеются клинические симптомы ОРВИ, факторы риска по контактам с COVID-19 или подтвержденная инфекция COVID-19 [13].

Таблица 4. Планирование динамических исследований у пациенток группы высокого риска в зависимости от доступности ультразвуковых исследований (количества персонала в отделениях диагностики) [15, 32]

Количество сотрудников в отделении диагностики	Гестационный сахарный диабет	Сахарный диабет тип 1 или тип 2	Дихориальная двойня	Монохориальная двойня
Отделение может проводить прием в обычном режиме	Проводится с частотой согласно национальным руководствам	Проводится с частотой согласно национальным руководствам	Проводится с частотой согласно национальным руководствам: • каждые 4 недели, начиная с 20 недель беременности	Проводится с частотой согласно национальным руководствам: • каждые 2 недели, начиная с 16 недель беременности
Количество сотрудников уменьшено, но более 50% работают	Проводится в 36 недель для выработки плана родоразрешения	1. При удовлетворительном контроле уровня гликемии: УЗИ в 28 и 36 недель 2. При неудовлетворительном контроле уровня гликемии: УЗИ в 28, 32 и 36 недель	Проводится в 28, 32 и 36 недель	Проводится в 16, 18, 20, 22, 26, 30 и 34 недели беременности
Количество сотрудников менее 50%	Проводится в 36 недель для выработки плана родоразрешения	1. При хорошем контроле уровня гликемии: • УЗИ в 36 недель. 2. При неудовлетворительном контроле уровня гликемии: • УЗИ в 30 и 36 недель	Проводится в 32 недели*	Проводится в 19, 23 и 32 недели*

*При планировании родоразрешения через естественные родовые пути при многоплодной беременности, если ультразвуковое исследование не проведено перед родами, оно должно быть проведено при поступлении на роды

В условиях пандемии плановые и срочные исследования рекомендовано выполнять по месту основного наблюдения пациенток без направления в региональные центры [17] или отменить при неизменной ультразвуковой картине, полученной при общем ультразвуковом исследовании плода [23].

Экстренные эхокардиографические исследования проводятся безотлагательно при наличии экстракардиальных пороков развития плода или подозреваемого порока развития сердца, подтверждение которых значительно влияет на тактику ведения беременности [13, 17]. При проведении необходимо использовать соответствующих СИЗ, если у пациентки имеются клинические симптомы ОРВИ, факторы риска по контактам с COVID-19 или подтвержденная COVID-19.

При необходимости проведения эхокардиографии плода и акушерского ультразвукового исследования следует организовать их в один визит пациентки в клинику [17].

В условиях пандемии следует максимально возможно сократить число повторных динамических наблюдений [17].

Ультразвуковая цервикометрия (оценка длины шейки матки) в условиях пандемии COVID-19

Для наблюдения женщин с риском преждевременных родов в условиях пандемии COVID-19 может быть рекомендовано следующее.

1. Если пациентка не имеет симптомов инфекции и потенциальных контактов с COVID-19, контроль длины шейки матки начинается с 16 недель беременности, если это необходимо. Если длина шейки матки стабильна в 18 и 20 недель, дальнейший плановый контроль цервикометрии не проводится [13].

2. Если пациентка имеет клинические симптомы ОРВИ или потенциальные контакты с COVID-19, рекомендуется назначение препаратов прогестерона, если он не был назначен ранее, и перенос визита для цервикометрии до завершения периода самоизоляции/карантина [13].

У пациенток низкого риска по преждевременным родам рекомендуется [23] выполнять трансабдоминальную оценку длины шейки матки при проведении скрининга II триместра, с уточнением ее длины трансвагинальным доступом только у пациенток с первичным измерением меньше 35 мм.

Планирование проведения диагностических инвазивных процедур в условиях пандемии COVID-19

Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11], при средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания у беременной до 12-й недели гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так

и эмбриотоксичным действием лекарственных препаратов, возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса.

При этом в настоящий момент отсутствуют опубликованные данные о перинатальных осложнениях при COVID-19 в I и начале II триместра беременности, когда чаще всего проводятся инвазивные процедуры [12]. Учитывая неустоявшийся однозначно [12, 13], но вероятный риск [33] передачи возбудителя COVID-19 от матери к плоду и имеющиеся данные о возможной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека, гепатита В, гепатита С, цитомегаловируса и вируса простого герпеса при инвазивных манипуляциях, у пациенток с подозрением или вероятностью COVID-19-инфекции рекомендуется перенос инвазивной диагностики на 14 дней [12, 13] с предпочтительным проведением амниоцентеза, нежели аспирации ворсин хориона [13].

При необходимости проведения амниоцентеза для выявления внутриутробной инфекции и воспаления необходимо обсудить с пациенткой предполагаемую пользу и возможные риски, получив ее информированное согласие [12].

Проведение перинатального консилиума при врожденных пороках развития плода в условиях пандемии COVID-19

Случаи врожденной патологии плода, при которых имеются показания для прерывания беременности, должны обсуждаться на еженедельно организуемом консилиуме с участием профильных специалистов, например, неонатологов, кардиологов, генетиков. В условиях пандемии возможно проведение консилиума в режиме телеконференции [23].

При условии нахождения на самоизоляции специалиста, чье участие необходимо для консилиума, возможно получение его консультации по телефону или видеовызову [17].

Если же состояние его здоровья не позволяет произвести медицинскую консультацию, возможна его замена на максимально компетентного в данной области специалиста из присутствующих на рабочем месте [17].

При пролонгировании беременности и отсутствии экстренных показаний в условиях пандемии необходимо увеличить интервалы между динамическими исследованиями: например, после установления и подтверждения диагноза порока развития плода планировать следующее исследование через 2 месяца [23].

Заключение

Приведенные международные рекомендации служат основой организации работы специалистов ультразвуковой диагностики в акушерстве в условиях мирового распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Строгое соблюдение правил планирования и безопасного выполнения акушерских ультразвуковых исследований, тщательная

дезинфекция и обработка оборудования, корректное использование СИЗ будут обеспечивать снижение риска заражения персонала и пациенток, создавать условия полноценной работы диагностических отделений, спасая жизни еще не рожденных детей и их матерей.

Литература/References

1. Конституция Российской Федерации. Доступно по: <https://constitutionrf.ru/rzd-1/gl-2/st-38-krf> [Constitution of the Russian Federation (in Russian). Available at: <http://constitutionrf.ru/rzd-1/gl-2/st-38-krf>].
2. Bourne T., Kyriacou C., Coomarasamy A., Al-Memar M., Leonardi M., Kirk E. et al. ISUOG Consensus Statement on rationalization of early-pregnancy care and provision of ultrasonography in context of SARS-CoV-2. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 8. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22046>.
3. Karim J.N., Roberts N.W., Salomon L.J., Papageorgiou A.T. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(4): 429-41. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17246>.
4. Бартагова М.Н., Гасанова Р.М., Марзоева О.В. Пренатальное консультирование при врожденном пороке сердца у плода в аспекте возможного сочетанного поражения центральной нервной системы. Бюллетень НИССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; (Приложение 11): 182. [Bartagova M.N., Hasanova R.M., Marzoeva O.V. Prenatal counseling for congenital heart disease in the fetus in terms of a possible combined lesion of the central nervous system. *Bulletin NTSSSH them. AN Bakuleva RAMS. Cardiovascular Disease.* 2019; 20(Suppl.11): 182. (in Russian)].
5. Williams M., Turner S., Butler E., Gardosi J. Fetal growth surveillance - Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound.* 2018; 26(2): 69-79. <https://dx.doi.org/10.1177/1742271X18760657>.
6. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., Syngelaki A., O'Gorman N., de Paco Matallana C. et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(4): 492-5. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.18816>.
7. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. *Акушерство и гинекология.* 2018; 5: 12-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>. [Kholin A.M., Khodzhaeva Z.S., Gus A.I. Pathological placentation and prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction in the first trimester. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; (5): 12-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>.
8. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K. H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(3): 322-9. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17388>.
9. Бабич Д.А., Баев О.Р., Федоткина Е.П., Гус А.И. Диагностические возможности эхоэластографии в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 2019; 7: 5-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.5-12>. [Babich D.A., Baev O.R., Fedotkina E.P., Gus A.I. Diagnostic opportunities of echo elastography in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2019; (7): 5-12. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.5-12>.
10. Akolekar R., Tokunaka M., Ortega N., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Prediction of stillbirth from maternal factors, fetal biometry and uterine artery Doppler at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48(5): 624-30. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17295>.
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2020. Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. (in Russian)]. Available at: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
12. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2020; 149(2): 130-6. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13146>.
13. Abu-Rustum R.S., Akolekar R., Sotiriadis A., Salomon L.J., Da Silva C.F., Wu Q., Poon L.C. ISUOG Consensus Statement on organization of routine and specialist obstetric ultrasound services in the context of COVID-19. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; Mar 31. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22029>.
14. Boelig R.C., Saccone G., Bellussi F., Berghella V. MFM guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; March 19: 100106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100106>.
15. RCOG Guidance for antenatal screening and ultrasound in pregnancy in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-25-covid19-antenatal-screening.pdf>.
16. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222(5): 415-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
17. RCOG Guidance for fetal medicine units (FMUs) in the evolving coronavirus (COVID19) pandemic. 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-25-covid19-fetal-medicine.pdf>
18. RCOG Guidance for rationalising early pregnancy services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-21-guidance-for-rationalising-early-pregnancy-services-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic.pdf>
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 01.11. 2012 г. № 572н (ред. от 11.06. 2015 г.). Электронный ресурс. Режим доступа: <http://base.garant.ru> -2013. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation. On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile «Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)» dated 01.11. 2012 No. 572n (as amended on June 11, 2015). Electronic resource. Access Mode: <http://base.garant.ru> - 2013. (in Russian)].
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations «Normal Pregnancy». 2019. (in Russian)].
21. Poon L.C., Abramowicz J.S., Dall'Asta A., Sande R., ter Haar G., Marsal K. et al. ISUOG Safety Committee Position Statement: safe performance of obstetric and gynecological scans and equipment cleaning in the context of COVID-19. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 709-12. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22027>. Available al: <https://www.isuog.org/resource/isuog-safety-committee-statement-covid19-russian-pdf.html>.
22. Abramowicz J.S., Basseal J.M., Brezinka C., Dall'Asta A., Deng J., Harrison G. et al. ISUOG Safety Committee Position Statement on use of personal protective equipment and hazard mitigation in relation to SARS-CoV-2 for practitioners undertaking obstetric and gynecological ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 7. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22035>. Available al: <https://www.isuog.org/uploads/assets/9ad9b418-dff8-4da0-9027dd4a751462af/ISUOG-Safety-Committee-statement-COVID19-and-PPE.pdf>.
23. The Society for Maternal-Fetal Medicine COVID-19 ultrasound practice suggestions. 2020. Available al: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2272/Ultrasound_Covid19_Suggestions_\(final\)_03-24-20_\(2\)_PDF.pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2272/Ultrasound_Covid19_Suggestions_(final)_03-24-20_(2)_PDF.pdf).

24. RCOG Guidance for antenatal and postnatal services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. 30 March 2020. Available al: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-30-guidance-for-antenatal-and-postnatal-services-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic-20200331.pdf>.
25. Kwiatkowski S., Borowski D., Kajdy A., Poon L.C., Rokita W., Wielgoś M. Why we should not stop giving aspirin to pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; Apr 18. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22049>.
26. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145(Suppl. 1): 1-33. <https://dxdoi.org/10.1002/ijgo.12802>.
27. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2018; 4: 77-88. [Yarygina T.A., Batayeva R.S. Methods of screening in the first trimester of pregnancy with the calculation of the risk of preeclampsia and fetal growth retardation according to the algorithm of the Fetal Medicine Foundation. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika/Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018; (4): 77-88. (in Russian)].
28. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., Delgado J.L., Vojtassakova D. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217; 217(6): 685. e1-685. e5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.110>.
29. RCOG Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy 2020. Version 8: Published Friday 17 April 2020. Available al: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
30. Mullins E., Evans D., Viner R.M., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 586-92. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22014>.
31. Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 700-8. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22013>.
32. England NHS. Saving Babies' Lives Version 2: A care bundle for reducing perinatal mortality. NHS England; 2019.
33. Parazzini F., Bortolus R., Mauri P.A., Favilli A., Gerli S., Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; Apr 9. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13166>.

Поступила 06.05.2020

Принята в печать 12.05.2020

Received 06.05.2020

Accepted 12.05.2020

Сведения об авторах:

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова».

Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: a_gus@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1377-3128>.

117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Арис Папагеоргиу, профессор кафедры фетальной медицины и акушерства, отдел фетальной медицины, Университетская клиника Святого Георгия, Фонд NHS Trust, Лондон, Великобритания; Директор по клиническим исследованиям Оксфордского института материнского и перинатального здоровья, Департамент женского и репродуктивного здоровья Наффилда, Оксфордский университет, Великобритания. Тел. : +44 (0) 1865 221019. E-mail: aris.Papageorgiou@wrh.ox.ac.uk. Оксфордский университет, уровень 3, женский центр, больница Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания, OX39DU.

Ярыгина Тамара Александровна, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова».

Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: t_yarygina@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6140-1930>.

117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Шувалова Марина Петровна, к.м.н., доцент, заместитель директора - руководитель департамента регионального сотрудничества и интеграции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова».

Тел.: +7(495)438-76-68. E-mail: m_shuvalova@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6361-9383>.

117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Alexandr I. Gus, M.D., Doctor of Medicine, Professor, the Head of Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Radiology Division, FSBI «National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov» Tel.: +7(495)531-44-44.

E-mail: a_gus@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1377-3128>. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Aris Papageorgiou, Professor in Fetal Medicine and obstetrics, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; Clinical research director, Oxford Maternal and Perinatal Health Insitute, Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, UK.

Tel.: +44 (0)1865 221019. E-mail aris.Papageorgiou@wrh.ox.ac.uk.

University of Oxford, Level 3, Women's Centre John Radcliffe Hospital Oxford, UK, OX39DU.

Tamara A. Yarygina, M.D., Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Radiology Division, FSBI «National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov». Tel.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: tamarayarygina@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6140-1930>.

4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Marina P. Shuvalova, M.D., Ph.D., Associate Professor, Deputy Director - Head of Department for Regional Cooperation and Integration, FSBI «National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov».

Tel.: +7(495)438-76-68 E-mail: m_shuvalova@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6361-9383>.

© Коллектив авторов, 2020

А.Н. СТРИЖАКОВ, Е.В. ТИМОХИНА, И.А. ФЕДЮНИНА, И.В. ИГНАТКО,
А.Г. АСЛАНОВ, И.М. БОГОМАЗОВА**ПОЧЕМУ ПРЕЭКЛАМПСИЯ ТРАНСФОРМИРУЕТСЯ
В HELLP-СИНДРОМ? РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА**ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Рассмотрение клинических проявлений тяжелой преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома в контексте тромботической микроангиопатии позволяет по-новому взглянуть на патогенез данных осложнений беременности. Появляются новые данные о схожем механизме поражения эндотелия при тяжелой ПЭ, HELLP-синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (а-ГУС), который реализуется в результате избыточной активации альтернативного пути комплемента. Исследование роли факторов комплемента в патогенезе, течении и прогрессировании ПЭ с реализацией в HELLP-синдром позволит в дальнейшем рассматривать их в качестве маркеров для прогнозирования тяжелых осложнений ПЭ.

Ключевые слова: HELLP-синдром, преэклампсия, система комплемента, тромботическая микроангиопатия.

Вклад авторов. Федюнина И.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В.: концепция поиска данных и анализ; Федюнина И.А., Тимохина Е.В., Богомазова И.М.: поиск и перевод источников; Федюнина И.А., Тимохина Е.В.: написание текста; Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Асланов А.Г.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Игнатко И.В., Асланов А.Г., Богомазова И.М. Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента. *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 52-57
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

© A group of authors, 2020

A.N. STRIZHAKOV, E.V. TIMOKHINA, I.A. FEDYUNINA,
I.V. IGNATKO, A.G. ASLANOV, I.M. BOGOMAZOVA**WHY DOES PREECLAMPSIA TRANSFORM INTO HELLP SYNDROME?
THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM**

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

Consideration of the clinical manifestations of severe preeclampsia (PE) and HELLP syndrome in the context of thrombotic microangiopathy allows a fresh look at the pathogenesis of these gestational complications. There is new evidence for a similar mechanism for endothelial damage in severe PE, HELLP syndrome, and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), which is realized due to the excessive activation of the alternative complement pathway. An investigation of the role of complement factors in the pathogenesis, course and progression of PE with realization in the HELLP syndrome will be able to further consider them as markers for predicting severe PE complications.

Keywords: HELLP-syndrome, preeclampsia, complement system, thrombotic microangiopathy

Authors contributions. Fedyunina I.A., Timokhina E.V., A.N. Strizhakov A.N., Ignatko I.V.: concept of data mining and analysis; Fedyunina I.A., Timokhina E.V., Bogomazova I.M.: search for and translation of sources; Fedyunina I.A., Timokhina E.V.: writing the text; Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Aslanov A.G.: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The article has been prepared without sponsorship.

For reference: Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Ignatko I.V., Aslanov A.G., Bogomazova I.M. Why does preeclampsia transform into HELLP syndrome? The role of the complement system. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology.* 2020; 5: 52-57 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

Сегодня преэклампсия (ПЭ) и ее осложнения по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре материнской заболеваемости и смертности [1]. По

данным ВОЗ, ПЭ осложняет 8–10% всех беременностей и занимает 2–3-е место в структуре материнской смертности. Вследствие ПЭ и осложнений, свя-

занных с ней, ежегодно во всем мире погибают около 76 000 беременных и 500 000 детей [1, 2]. Тяжесть состояния женщины и неблагоприятные исходы для матери и плода в первую очередь обусловлены сопряженной с ПЭ полиорганной недостаточностью, в связи с чем данная патология, несомненно, требует мультидисциплинарного подхода.

В свою очередь, полиорганная недостаточность при ПЭ является следствием тромботической микроангиопатии (ТМА), приводящей к ишемическим (гипоксическим) повреждениям органов-мишеней.

ТМА — группа гетерогенных клинических состояний, в основе патогенеза которых лежит формирование микротромбов в артериолах и капиллярах в результате повреждения эндотелия и развития синдрома системного воспалительного ответа. Несмотря на разный генез повреждения эндотелия при различных видах ТМА, клинические проявления будут общими: тромбоцитопения, гемолиз, ишемические поражения органов, вплоть до полиорганной недостаточности [3].

Термин «HELLP-синдром» впервые был предложен L. Weinstein в 1982 г. для описания синдрома, включающего в себя *Hemolysis* — свободный гемолиз в сыворотке и моче, *Elevated liver enzymes* — повышение уровней печеночных ферментов, *Low Platelets* — тромбоцитопению. Кроме того, выделяют так называемую частичную, или парциальную, форму данной патологии — ELLP-синдром (при отсутствии гемолиза) [4].

Высокая частота состояния «near miss», а также летальности на фоне тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома обусловлена поздним обращением женщины за медицинской помощью, недооценкой степени тяжести ее состояния и, как следствие, — запоздалой диагностикой нарушений функций жизненно важных органов, неполным объемом помощи [5].

Неадекватная и несвоевременная оценка степени тяжести состояния женщины связана с «молниеносным» развитием данного осложнения, схожестью внешних симптомов с другими заболеваниями (острый гастрит, острый холецистит, пищевая токсикоинфекция, острый вирусный гепатит и др.). Кроме того, атипичные формы тяжелой ПЭ характеризуются несоответствием тяжести состояния беременных основным критериям ПЭ — выраженности артериальной гипертензии и протеинурии [6].

В связи с этим необходим поиск современных высокоинформативных лабораторных тестов, являющихся прогностически значимыми в отношении вероятности развития тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома.

Очевидно, что возможность прогнозирования развития того или иного заболевания зависит от знания его патогенеза. На сегодняшний день единого мнения относительно патогенеза развития ПЭ и HELLP-синдрома нет.

Согласно современной концепции, ключевым звеном в патогенезе ПЭ и HELLP-синдрома является поражение основного регуляторного звена —

эндотелия сосудов системы микроциркуляции с последующим развитием ТМА [3, 5, 7].

Дискутабельными на сегодняшний день остаются вопросы — что является первичным повреждающим фактором эндотелия и почему манифестация и реализация ПЭ возможны исключительно после 20-й недели гестации?

Рассмотрение клинических проявлений тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома с точки зрения имеющейся ТМА позволяет по-новому взглянуть на патогенез данных осложнений гестации. Так, появляется все больше данных о том, что патогенетические механизмы различных гетерогенных форм ТМА могут пересекаться. В частности, появляются данные о схожем механизме поражения эндотелия при HELLP-синдроме и другой форме ТМА — атипичном гемолитико-уремическом синдроме (а-ГУС) [8].

А-ГУС — хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента вследствие генетического дефекта или аутоиммунной агрессии. В результате нарушаются механизмы защиты сосудистого эндотелия от атаки комплемента, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и активации тромбоцитов с последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла различных органов [8, 9].

Система комплемента представляет собой набор белков, более 40 разных видов, как растворенных в плазме, так и экспрессируемых на мембранах клеток организма. Среди белков системы комплемента различают так называемые белки-детекторы, распознающие патогенные клетки и частицы (C1–C9). Активация белков-детекторов приводит к запуску каскада реакций, что позволяет системе комплемента своевременно реагировать на попадание минимального количества патогенов в организм и вырабатывать большое количество фрагментов белков комплемента, лизирующих мембрану патогена. Конечным этапом взаимодействия белков системы комплемента является формирование мембраноатакующего комплекса (МАК), который повреждает клетки патогена и приводит к их лизису [10].

Кроме того, существует группа белков-регуляторов активности комплемента (*regulators of complement activity — RCA*), основными функциями которых являются регуляция и ингибирование активации комплемента [10].

Активация комплемента происходит различными путями, в зависимости от триггера. Выделяют классический, лектиновый и альтернативный пути активации.

В патогенезе ТМА большее значение имеет альтернативный путь активации. Если в случае аГУС заинтересованность альтернативного пути активации комплемента не вызывает сомнений, то при ПЭ и HELLP-синдроме активация системы комплемента хоть и происходит, но не является единственным патогенетическим путем развития патологического процесса. Однако включение именно данного пути существенно сближает клиническую картину аГУС и HELLP-синдрома.

Активация альтернативного пути начинается со спонтанного гидролиза C3 (с образованием

На фоне терапии отмечалась временная положительная динамика в виде снижения лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, аспаратаминотрансферазы, нормализации количества тромбоцитов, артериального давления (АД). На 16-й день лечения зафиксировано нарастание степени тяжести состояния беременной, что проявлялось повышением АД до 160/100 мм рт. ст., ухудшением лабораторных показателей. В связи с чем в 29 недель гестации было произведено преждевременное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Оценка новорожденного по шкале Апгар составила 4/8 баллов, масса – 1200 г. В течение 1-х суток после родоразрешения отмечалось восстановление спонтанного диуреза, цифр АД, клинико-лабораторных показателей. Пациентка была выписана на 4-е сутки после родов, осложнений в послеродовом периоде не наблюдалось. Таким образом, назначение эку-

лизумаба позволило пролонгировать беременность у пациентки с развившимся HELLP-синдромом на 17 дней, что значительно улучшило перинатальный исход [14].

Исходя из опубликованных данных, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности данного препарата в лечении тяжелой ПЭ, поскольку постоянная блокировка системы комплемента экулизумабом приводит к увеличению риска менингококковых инфекций, даже при наличии вакцинации [15]. Кроме того, подобное назначение противоречит инструкции по медицинскому применению препарата.

Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF) защищает от aberrантной активации комплемента и ингибируется растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFLT1) в других органах. В исследованиях Collier A.Y. et al. [16] с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания плацент было выявлено повышенное содержание C4 и sFlt1 у женщин с ПЭ и HELLP-синдромом по сравнению с физиологическим течением беременности. Таким образом, активация комплемента была выше у пациенток с ПЭ и HELLP-синдромом. Уровни C4 сильно коррелировали с sFlt1, что предполагает ингибирование sFlt1 сосудистого фактора роста — VEGF — локально в плаценте и системно, что может быть важным для развития ПЭ. Необходимы дальнейшие исследования, выясняющие этот путь как медиатор плацентарного и системного сосудистого повреждения при ПЭ.

В 2019 г. Yonekura C. [17] предположил, что sFLT1 способствует опосредованному комплементом повреждению эндотелия плаценты. Была проведена количественная оценка активности системы комплемента и экспрессии sFLT1 у женщин с ПЭ и HELLP-синдромом. Маркеры активации комплемента — C4 и комплекс C5b-C9 (МАК), а также экспрессию в плаценте sFLT1 определяли количественно с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии. Согласно полученным результатам, экспрессия C4, МАК в плаценте была выше у женщин с ПЭ и HELLP-синдромом по сравнению с контролем. Экспрессия плацентарного sFLT1 также была выше при ПЭ, причем C4 и МАК сильно коррелировали с уровнями sFLT1 в плаценте.

Burwick R. et al. [18, 19] исследовали маркеры нарушения регуляции системы комплемента в моче у женщин с физиологическим течением беременности, тяжелой ПЭ и хронической артериальной гипертензией. У женщин с тяжелой ПЭ наблюдалось повышение уровня C5b-9 (МАК) в моче по сравнению с женщинами с хронической артериальной гипертензией и физиологическим течением беременности. У женщин с тяжелой ПЭ также отмечены случаи значительно большей экскреции с мочой белков комплемента — C3a и C5a.

Сидорова И.С., Никитина Н.А. [20] рассматривают ПЭ как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз, причем триггером запуска активации комплемента по аномальному пути они считают нейроспецифичные белки плода (НСБ). НСБ являются сильны-

ми иммуногенами, поскольку к ним отсутствует иммунологическая толерантность («забарьерные белки»). НСБ продуцируются у каждого плода, но в норме не проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. При попадании НСБ за пределы гематоэнцефалического барьера и далее в материнский кровоток развивается иммунная реакция с образованием антител, циркулирующих иммунных комплексов, которые запускают активацию комплемента по аномальному пути и сборку повреждающей МАК (C5b-C9).

Недавно проведенные отдельные исследования показали, что мутации в генах регуляторных белков системы комплемента могут играть решающую роль в патогенезе ПЭ и синдрома HELLP. Так, Salmon J. [21] и Батюшин М.М. [9] в результате скрининговых генетических исследований на мутации в генах, кодирующих белки системы комплемента у женщин с ТМА, наблюдали гетерозиготные мутации генов комплемента у женщин с а-ГВС и тяжелой ПЭ, причем в большинстве случаев — в генах МСР. Кроме того, наблюдались мутации в генах факторов CFI и CFH. Полученные данные можно расценивать как подтверждение генетически опосредованного нарушения активации системы комплемента у женщин с ПЭ и HELLP-синдромом.

Заключение

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение роли комплемента в развитии ПЭ, ее течении и прогрессировании до HELLP-синдрома. Исследование роли комплементарных факторов в развитии ТМА и ее проявлений, в частности — ПЭ и HELLP-синдрома, позволит изучить отдельные звенья патогенеза вышеперечисленных заболеваний.

Следует определить диагностическую значимость комплемент-ассоциированных маркеров для прогнозирования течения ПЭ и далее разработать стратегию прогнозирования тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома.

И наконец, третье направление изучения комплемента при ПЭ — это исследование возможности таргетной терапии тяжелой ПЭ с использованием антикомплемментарных блокирующих агентов.

Литература/References

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации МЗ России (протокол лечения). М.: 2016. [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia (treatment protocol). Moscow; 2016. (in Russian)].
2. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13(1): 35-42. [Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belousova V.S., Aslanov A.G., Bogomazova I.M., Afanasyeva N.V., Samoilova Yu.A., Ibragimova S.M., Kechina A.M. Hellp syndrome as a life-threatening condition: the current features of its course. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology and Reproduction). 2019 13 (1): 35-42. (in Russian)].

3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 304 с. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Akinshina S.V. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.304 p. (In Russian)].
4. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142(2): 159-67.
5. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016; 15(3): 24-31. [Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G., Belousova V.S., Yakushina N.I. Preeclampsia today: pathogenesis and possibilities of its prediction and treatment. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii (Problems of Gynecology, Obstetrics, and Perinatology).* 2016; 15 (3): 24-31. (in Russian)].
6. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Игнатко И.В., Асланов А.Г., Тернова Д.Ю., Пицхелаури Е.Г. Биохимические маркеры поражения печени при HELLP-синдроме. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(4): 59-65. [Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Ignatko I.V., Aslanov A.G., Ternova D.Yu., Pitskhelauri E.G. Biochemical markers of liver damage in HELLP syndrome. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii (Problems of Gynecology, Obstetrics, and Perinatology).* 2019 18 (4): 59-65. (In Russian)].
7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019; 13(1): 70-8. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. Imitators of severe preeclampsia: the issues of differential diagnosis and multidisciplinary management. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii (Problems of Gynecology, Obstetrics, and Perinatology).* 2019; 13(1): 70-8. (in Russian)].
8. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Проценко Д.Н., Троцанский Д.В., Афанасьева Н.В., Ибрагимова С.М. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017; 16(6): 89-92. [Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Protsenko D.N., Troshchansky D.V., Afanasyeva N.V., Ibragimova S.M. Thrombotic microangiopathy as a manifestation of severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii (Problems of Gynecology, Obstetrics, and Perinatology).* 2017; 16(6): 89-92. (In Russian)].
9. Батышин М.М. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и HELLP-синдром. *Вопросы дифференциальной диагностики. Клиническая нефрология.* 2015; 3(1): 46-51. [Batyushin M.M. Atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy and HELLP syndrome. *Problems of differential diagnosis. Klinicheskaya Nefrologiya (Clinical Nephrology)* 2015; 3 (1): 46-51. (in Russian)].
10. Шахиджанов С.С., Филиппова А.Е., Бутылин А.А., Атауллаханов Ф.И. Современное представление о системе комплемента. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019; 18(3): 130-44. [Shakhidzhanov S.S., Filippova A.E., Butylin A.A., Ataullakhanov F.I. A modern view on the complement system. *Voprosy Gematologii/*
11. Alrahmani L., Willrich M.A. The complement alternative pathway and preeclampsia. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20(5): 40. <https://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0836-4>.
12. Vaughn A.J., Gavrilaki E., Hueppchen N., Blakemore K., Yuan X., Seifert S.M., Brodsky R.A. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp. Hematol.* 2016; 44(5): 390-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2016.01.005>.
13. Vaughn A.J., Braunstein E.M., Jasem J., Yuan X., Makhlin I., Eloundou S. et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight.* 2019; 3(6): 46-57. pii: 99128. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.99128>.
14. Burwick R.M., Feinberg B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013; 34(2): 201-3. : <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.014>.
15. McNamara L.A., Topaz N., Wang X., Hariri S., Fox L., MacNeil J.R. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2017; 66(27): 734-7. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>.
16. Collier A.R., Pernicone E., Zsengeller Z., Salahuddin S., Khankin E., Karumanchi S.A. Placental sFlt1 and complement activation in preeclampsia and HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 211(1): S195-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.245>.
17. Yonekura Collier A.R., Zsengeller Z., Pernicone E., Salahuddin S., Khankin E.V., Karumanchi S.A. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2019; 38(3): 193-9. <https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725>.
18. Burwick R.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Yamamoto H.S., Feinberg B.B. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension.* 2015; 62(6): 1040-5. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSION.113.01420>.
19. Burwick R.M., Velásquez J.A., Valencia C.M., Gutiérrez-Marín J., Edna-Estrada F., Silva J.L. et al. Terminal complement activation in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): 1477-85. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002980>.
20. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммуно-комплексный комплементопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19(1): 5-11. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia as a gestational immunocomplex complement-mediated endotheliosis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa (Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist).* 2019 19 (1): 5-11. (In Russian)].
21. Salmon J.E., Heuser C., Triebwasser M., Liszewski M.K., Kavanagh D., Roumenina L., Atkinson J.P. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2016; 8(3): e1001013. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001013>.

Поступила 27.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 27.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Федюнина Ирина Александровна (корреспондирующий автор), к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. E-mail: irina.fedyunina@mail.ru. ORCID 0000-0002-9661-5338. 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.

Стрижаков Александр Николаевич, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0001-7718-7465. 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.

Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0001-6628-0023. 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.

Игнатко Ирина Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0002-9945-3848. 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.

Асланов Александр Гургенович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0003-0206-1360
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.
Богомазова Ирина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0003-1156-7726.
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2-4.

About the authors:

Irina A. Fedyunina, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. E-mail: irina.fedjunina@mail.ru. ORCID 0000-0002-9661-5338.
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
Alexander N. Strizhakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University. (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0001-7718-7465.
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
Elena V. Timokhina, D.Sci. (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0001-6628-0023.
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
Irina V. Ignatko, D.Sci. (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0002-9945-3848.
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
Alexander G. Aslanov, assistance of professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0003-0206-1360
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
Irina M. Bogomazova, assistance of professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel. +7(499)782-30-45. ORCID 0000-0003-1156-7726.
2-4 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

А.Ю. РОМАНОВ, А.А. ГАВИСОВА, Н.В. ДОЛГУШИНА

**АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА:
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Проанализированы литературные данные о метаболизме андрогенов в женском организме, их влиянии на фолликуло- и оогенез и сексуальную функцию женщин различного возраста. Освещены вопросы диагностики недостаточности андрогенов и причины ее возникновения. Изучены вопросы применения андрогенов в терапии, применяемой в программах вспомогательных репродуктивных технологий, при надпочечниковой недостаточности и в постменопаузе. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение четких показаний для проведения терапии андрогенами, наиболее подходящего пути введения лекарственного препарата и его дозировки.

Ключевые слова: андрогенный дефицит, терапия андрогенами, бесплодие, фолликулогенез, оогенез, недостаточность надпочечников, менопауза, тестостерон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион, 5 α -дигидротестостерон, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Вклад авторов. Романов А.Ю., Гависова А.А., Долгушина Н.В. — обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Романов А.Ю., Гависова А.А., Долгушина Н.В.
Андрогенный дефицит у женщин различного возраста: диагностика и терапия.
Акушерство и гинекология. 2020; 5: 58–64
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.58-64>

© A group of authors, 2020

A.YU. ROMANOV, A.A. GAVISOVA, N.V. DOLGUSHINA

**ANDROGEN DEFICIENCY IN WOMEN OF DIFFERENT AGES:
DIAGNOSIS AND TREATMENT**Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper analyzes the data available in the literature on the female metabolism of androgens and their effect on folliculogenesis and oogenesis and sexual function in women of different ages. It covers the problems with the diagnosis of androgen deficiency and the causes of the latter. The use of androgens as therapy in the assisted reproductive technology programs for adrenal insufficiency and in postmenopause has been investigated. Further investigations should be aimed to define clear indications for androgen therapy, the most appropriate administration route, and dosage.

Keywords: androgen deficiency, androgen therapy, infertility, folliculogenesis, oogenesis, adrenal insufficiency, menopause, testosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, 5 α -dihydrotestosterone, assisted reproductive technology, in vitro fertilization.

Author contributions: A.Yu. Romanov, A.A. Gavisova, N.V. Dolgushina: review on the topic of the publication; final approval of the version to be published.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For reference: Romanov A.Yu., Gavisova A.A., Dolgushina N.V.
Androgen deficiency in women of different ages: diagnosis and treatment.
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 58–64 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.58-64>

Андрогены — С19-стероиды, которые преимущественно вырабатываются в яичках и надпочечниках у мужчин, в яичниках и надпочечниках у женщин [1–3]. Основными андрогенами являются тестостерон (Т), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-сульфат),

андростендион (А) и 5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ).

Как у мужчин, так и у женщин андрогены играют важную роль. Они не только являются предшественниками многих стероидных гормонов, в том числе эстрогенов, но и оказывают прямое действие на мно-

гие системы организма. Более того, у женщин некоторые фракции андрогенов в периферической крови присутствуют в более высоких концентрациях, чем эстрогены [1, 4, 5]. Андрогеновые рецепторы обнаружены в различных органах и тканях, опосредуя их влияние на минеральную плотность костной ткани, развитие скелетной мускулатуры, распределение жировой ткани, настроение, энергетический баланс, сексуальное влечение и психологическое благополучие [1, 6–8].

Связь андрогенов и сексуальной функции женщин изучена достаточно подробно. Согласно данным Davis S.R. et al. (2005), уровень ДГЭА-сульфата ниже десятого перцентиля ассоциирован со снижением либидо у женщин [9]. Аналогично, по данным Wahlin-Jacobsen S. et al. (2015), уровни свободного Т и А в сыворотке крови также коррелировали со степенью либидо у женщин в возрасте от 19 до 65 лет [10].

В женском организме андрогены оказывают важное влияние на фолликуло- и оогенез, что напрямую влияет на фертильность [11, 12]. В некоторых исследованиях была продемонстрирована эффективность применения препаратов ДГЭА и Т с целью увеличения частоты наступления беременности (ЧНБ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [13–15].

Синтез андрогенов в женском организме

Синтез андрогенов в яичниках начинается с синтеза pregnenolона из холестерина под действием фермента CYP11A1 в тека-клетках яичника и активируется лютеинизирующим гормоном [16, 17]. Pregnenolон может быть метаболитизирован в ДГЭА с помощью фермента CYP17A1 или в прогестерон с помощью фермента 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы, оба из которых затем конвертируются в А. Данная метаболическая цепочка в тека-клетках завершается формированием Т с помощью фермента 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы. В свою очередь, метаболизм Т происходит в клетках гранулы яичника и активируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Т может быть либо ароматизирован в эстрадиол (Е2) с помощью фермента CYP19, либо восстановлен до 5α-ДГТ с помощью фермента 5α-редуктазы [18–20].

Наибольшей биологической активностью обладают Т и 5α-ДГТ, которые непосредственно связываются с андрогеновыми рецепторами (АР), в то время как А, ДГЭА и ДГЭА-сульфат являются проандрогенами [1, 6, 7]. У женщин Т и 5α-ДГТ образуются преимущественно путем периферического превращения их предшественников в печени, жировой ткани и коже [18].

Андрогеновые рецепторы

Андрогены оказывают свое действие через АР, которые относятся к суперсемейству ядерных рецепторов. Ген, кодирующий АР, расположен на X-хромосоме [21, 22]. Связываясь с рецепторами клеточного ядра, андрогены преимущественно оказывают свое действие за счет изменения экспрессии генов в органах-

мишенях. При этом, согласно современным данным, экспрессия АР в различных тканях и органах не является постоянной и может динамически изменяться под действием различных факторов и патологических состояний [18]. Кроме того, описаны варианты модификации структуры АР на уровне сплайсинга РНК. Варианты сплайсинга АР, приводящие к нарушениям их структуры, описаны при раке предстательной железы у мужчин и при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин [18, 23–25].

АР экспрессируются во всех структурах гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы – в головном мозге, строме яичников, фолликулах и желтых телах [26, 27]. Экспрессия АР в фолликулах и строме яичников различается на разных стадиях фолликулогенеза, что свидетельствует о важной роли андрогенов в физиологии данного процесса [18]. АР начинают экспрессироваться на стадии преантральных фолликулов, тогда как экспрессия АР в примордиальных фолликулах не обнаружена [26, 28]. Большинство исследований подтверждают стимулирующее влияние андрогенов на рост и развитие фолликулов, однако существуют данные, свидетельствующие о негативном влиянии их избыточного количества на качество ооцитов при СПКЯ [18].

Влияние андрогенов на фолликуло- и оогенез

Андрогены играют важную роль в процессах фолликулогенеза наряду с эстрогенами [11]. При этом действие андрогенов на процессы, протекающие в яичнике, может быть как опосредованным – за счет конверсии в эстрогены, так и прямым – за счет связывания с АР в фолликулах и строме яичника [18]. Доказано, что андрогены играют роль в инициации примордиальных фолликулов млекопитающих. Однако, учитывая отсутствие данных о наличии АР на клетках примордиальных фолликулов, в данном случае можно предполагать опосредованное действие андрогенов [11, 29].

Напротив, во время развития преантрального фолликула до антрального было показано прямое влияние андрогенов на рост фолликулов. В исследованиях *in vitro*, при культивировании фолликулов мыши, добавление антиандрогеновых антител или антител к АР приводило к значительной супрессии роста фолликулов [30]. Кроме того, в пользу прямого действия андрогенов на преантральные фолликулы свидетельствует факт, что добавление в культуру ингибитора ароматаз не приводило к супрессии роста фолликулов [31].

Данные о роли андрогенов на поздних стадиях фолликуло- и оогенеза весьма противоречивы. В экспериментах на приматах введение Т или 5α-ДГТ во время развития преовуляторных фолликулов и в перiovуляторном периоде не повлияло на число фолликулов при гистологическом исследовании препаратов ткани яичника через 3–10 дней после введения препарата [32]. Ware V.C. получил противоположные данные в сходных экспериментах на мышах [33]. Таким образом, можно прийти к выводу, что для нормального функционирования яичников требуется поддержание оптимальных уровней андрогенов [11].

Влияние андрогенов на сексуальную функцию у женщин

Еще в 1986 г. Alder E.M. et al. показали, что снижение либидо у женщин ассоциировано со снижением не только уровня Е2, но и Т [34], а Appelt H. et al. продемонстрировали негативное влияние антиандрогенной терапии на либидо пациенток [35]. В дальнейшем была выявлена связь уровня ДГЭА-сульфата с сексуальной функцией женщин 18–75 лет [9]. В этом исследовании связи сексуальной функции с уровнем тестостерона выявлено не было, тогда как Wahlin-Jacobsen et al. (2015) показали связь сексуальной функции с уровнем свободного и общего Т у женщин 19–24 лет, с уровнем общего и свободного Т, А и ДГЭА-сульфата у женщин 25–44 лет, не использовавших системные препараты гормональной контрацепции [10]. Сходные данные касательно Т и ДГЭА-сульфата были получены Randolph et al. (2015) в исследовании SWAN [36].

Влияние Т на центральную нервную систему женщин было изучено Archer J.S. et al. (2006) с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [37]. В исследование были включены 6 пациенток с хирургической менопаузой и 5 пациенток в пременопаузе. Пациентки получали терапию Е2 в течение 6 недель с добавлением Т или без него. При проведении фМРТ у пациенток было отмечено повышение реакции коры головного мозга в ответ на просмотр видео эротического характера, по сравнению с реакцией до лечения. При этом у пациенток, получавших комбинированную терапию эстрогенами и Т, была отмечена более выраженная реакция лимбической системы на просмотр видео эротического характера, чем у пациенток, не получавших Т [37].

Причины недостаточности андрогенов у женщин

Физиологические механизмы, регулирующие метаболизм андрогенов у женщин, изучены недостаточно, в отличие от мужчин [1]. Выделяют пять основных причин развития дефицита андрогенов у женщин: яичниковый (химиотерапия, лучевая терапия, оперативное удаление ткани яичников, снижение кровотока в яичниках после гистерэктомии); надпочечниковый (надпочечниковая недостаточность, оперативное удаление надпочечников); гипоталамо-гипофизарный (гипопитуитаризм); лекарственный (кортикостероиды, антиандрогенные препараты, оральные контрацептивы, заместительная терапия эстрогенами); идиопатический [1]. Некоторые заболевания, такие как ВИЧ/СПИД, нервная анорексия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и депрессия, также вызывают снижение уровня андрогенов и сексуальную дисфункцию у женщин [8].

Диагностика андрогенной недостаточности у женщин

Критерии диагностики дефицита андрогенов у женщин неоднозначны, что связано с недостаточностью лабораторной базы. Согласно Принстонскому консенсусу (28–29 июня 2001, Princeton, New Jersey), уровень

общего Т наиболее точно отражает продукцию андрогенов в женском организме. Для лабораторной оценки уровня биодоступного Т рекомендовано определение свободного Т. При измерении общего или свободного Т следует обязательно учитывать концентрацию циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны, оказывающего прямое влияние на биодоступность Т. Поскольку современные анализаторы имеют ограниченную чувствительность в нижних диапазонах, обычно обнаруживаемых у женщин, лабораторные данные не могут быть единственной причиной для постановки диагноза дефицита андрогенов при отсутствии клинических симптомов и выявленной причины снижения выработки андрогенов [1].

Таким образом, согласно Принстонскому консенсусу, для постановки диагноза дефицита андрогенов у женщины должны быть соблюдены три условия: во-первых, должны присутствовать клинические симптомы андрогенной недостаточности. Наиболее распространенными симптомами являются: снижение самочувствия или ухудшение настроения, постоянная необъяснимая усталость, изменения сексуальной функции, снижение либидо, сексуальной восприимчивости и удовлетворения, снижение костной массы и мышечной силы и изменения памяти или других форм высшей нервной деятельности [1]. Большинство этих симптомов неспецифичны для дефицита андрогенов, поэтому не могут являться достаточными для постановки диагноза. Во-вторых, поскольку многие из перечисленных выше симптомов часто бывают вызваны дефицитом эстрогенов, диагноз андрогенной недостаточности может быть поставлен только пациенткам с нормальным уровнем эстрогенов (в том числе женщинам в пре- или постменопаузе, получающим заместительную терапию эстрогенами) [1, 38, 39]. Третьим обязательным условием является собственно снижение уровня свободного Т ниже нормального диапазона для женщин репродуктивного возраста (20–40 лет) [1].

При диагностике дефицита андрогенов у женщины также необходимо проводить дифференциальную диагностику с состояниями со сходными симптомами: связанными с сильным стрессом, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями питания, нарушениями обмена веществ и/или другими причинами хронической усталости (болезнь Лайма, синдром хронической усталости), психическими заболеваниями. Тем не менее необходимо помнить, что андрогенная недостаточность также может протекать на фоне любого из вышеперечисленных состояний [1].

Терапия андрогенной недостаточности у женщин

Наиболее сложными и противоречивыми вопросами продолжают оставаться ведение пациенток с недостаточностью андрогенов и их лечение. Существует множество вариантов коррекции андрогендефицита у женщин: андрогенсодержащие лекарственные препараты, психотерапия, вазоактивные препараты, заместительная гормональная терапия половыми гормонами, включающая комбинированные эстроген-андрогенные препараты, пероральные формы метил-Т и ДГЭА, а также подкожные импланты с Т и инъекционные

формы Т [8]. Тем не менее, несмотря на использование различных терапевтических вмешательств, стандартного лечения дефицита андрогенов на сегодняшний день не существует.

Терапия в программах ВРТ

Поскольку андрогены играют важную роль в фолликулогенезе и созревании ооцитов, одной из возможных областей применения андрогенов у женщин является лечение бесплодия методами ВРТ. Перспективным у женщин с бесплодием является применение Т и ДГЭА. Так, по данным метаанализа Liu Y. et al. (2018), в который были включены шесть рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 745 пациентов, прием ДГЭА был ассоциирован со значительным увеличением ЧНБ (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,04–2,03), частоты живорождений (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,24–5,85) и толщины эндометрия (стандартная разница средних 0,67; 95% ДИ 0,02–1,32) по сравнению с приемом плацебо [13].

Особого внимания заслуживает применение ДГЭА у пациенток с бедным овариальным ответом. По данным метаанализа Zhang M. et al. (2016), применение ДГЭА у пациенток с бедным овариальным ответом позволяет увеличить число антральных фолликулов (взвешенная разность средних 0,4; 95% ДИ 0,14–0,66), частоту имплантаций (ОР 1,56; 95% ДИ 1,20–2,01), ЧНБ (ОР 1,53; 95% ДИ 1,25–1,86) и живорождений (ОР 1,87; 95% ДИ 1,22–2,88), а также снизить частоту выкидышей (ОР 0,50; 95% ДИ 0,27–0,90). Кроме того, авторами было отмечено увеличение числа ооцитов и уровня антимюллерова гормона в группе ДГЭА [14]. Сходные данные касательно ЧНБ были получены в метаанализе Qin J.C. et al. (2017), в котором авторы более тщательно подошли к отбору исследований, включенных в метаанализ. Авторы пришли к заключению, что если в анализ были включены только данные РКИ, ЧНБ не различалась в группах сравнения (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,67–1,73). Таким образом, для подтверждения положительного влияния применения ДГЭА в программах ВРТ необходимо проведение РКИ с большими размерами выборки [40].

Наряду с исследованием ДГЭА, продолжают исследования влияния препаратов Т на функцию яичников в программах ВРТ. По данным метаанализа Nagels H.E. et al. (2015), применение Т позволяет повысить частоту живорождений (ОШ 2,60; 95% ДИ 1,30–5,20). Не было выявлено разницы в частоте выкидышей и многоплодных беременностей. Авторы отмечают, что подавляющее большинство исследований, включенных в анализ, было посвящено изучению эффективности Т у женщин с бедным овариальным ответом. Также ограничения в данных исследованиях было отсутствие «ослепления» и недостаточный размер выборки [15].

González-Comadran M. et al. в 2012 г. был проведен анализ эффективности трансдермального применения Т в программах ВРТ у пациенток с бедным овариальным ответом. Пациентки, получавшие Т, имели более высокую ЧНБ (ОР 2,07; 95% ДИ 1,13–3,78) и живорождений (ОР 1,91; 95% ДИ 1,01–3,63), однако ЧНБ в расчете на перенос эмбриона не различалась (ОР 1,72;

95% ДИ 0,91–3,26), как и число полученных ооцитов. Кроме того, необходимая доза ФСГ была ниже в группе применения Т, что, по мнению авторов, подтверждает синергетическую роль андрогенов и ФСГ в фолликулогенезе [41].

Терапия при надпочечниковой недостаточности

Применение ДГЭА и ДГЭА-сульфата для терапии дефицита андрогенов наиболее хорошо изучено у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Так, еще в 1999 г. Arlt W. et al. показали, что прием 50 мг ДГЭА в течение 4 месяцев вызывает значительное улучшение физических и психологических аспектов женского здоровья [42]. Согласно метаанализу, проведенному Alkatib A.A. et al. (2009), применение ДГЭА может в некоторой степени снизить симптомы депрессии у женщин с недостаточностью надпочечников. Не было значимого влияния ДГЭА на тревожность и сексуальное благополучие женщин, в связи с чем рутинное применение ДГЭА у женщин с недостаточностью надпочечников не было рекомендовано [43]. Позднее был проведен систематический анализ данных, направленный на изучение влияния ДГЭА на симптомы депрессии при других психиатрических и непсихиатрических заболеваниях. Было показано, что применение ДГЭА приводит к снижению выраженности симптомов депрессии не только у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, но и у пациентов с шизофренией, нервной анорексией и ВИЧ [44].

Согласно консенсусу по терапии надпочечниковой недостаточности, рекомендуемая начальная доза ДГЭА составляет 25 мг в сутки [45]. Через 1–3 месяца после начала лечения должна быть проведена оценка эффективности терапии (клинические симптомы, определение уровня ДГЭА в плазме крови через 24 ч после последнего введения препарата). При отсутствии клинической эффективности возможно увеличение дозы до 50 мг в день. Если в этом случае не удастся достичь эффекта на фоне приема препаратов ДГЭА в течение 3–6 месяцев, лечение следует прекратить. В случае развития побочных эффектов дозу можно уменьшить вдвое или прекратить лечение [45]. Возможными побочными эффектами ДГЭА являются акне, гирсутизм, огрубение голоса, алопеция, увеличение массы тела [8]. При проведении терапии андрогенами у женщин репродуктивного возраста потенциальной угрозой является вирилизация плода женского пола при применении препарата во время беременности, что обязательно должно быть учтено при назначении лечения [1, 8]. Терапия Т противопоказана женщинам с раком молочной железы или матки, сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями печени [46].

Прием препаратов андрогенов в постменопаузе

Поскольку одной из наиболее частых причин снижения уровня андрогенов является наступление естественной или хирургической менопаузы, большое вни-

мание уделяется изучению применения заместительной терапии андрогенами именно в этой группе женщин [47]. Влияние приема Т на сексуальную функцию пациенток в постменопаузе изучено в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Во всех исследованиях назначение Т проводилось на фоне приема заместительной гормональной терапии эстрогенами (с приемом гестагенов или без него). Согласно имеющимся данным, трансдермальное применение 300 мкг Т в день в течение 2 лет приводит к повышению либидо и увеличению частоты общей удовлетворенности сексуальной жизнью по сравнению с плацебо [48–50]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADORE, проведенном Pinau et al. (2010), трансдермальное применение Т (300 мкг/день в течение 6 месяцев) приводило к увеличению либидо и числа «значимых сексуальных событий», а также к снижению уровня стресса [51]. Таким образом, терапия Т значительно улучшает симптомы сексуальной дисфункции у женщин с естественной или хирургической менопаузой [47].

В 2006 г. Европейское эндокринологическое общество рекомендовало использование андрогенов в виде трансдермального геля в дозе 300 мг/сутки у женщин после овариэктомии, независимо от применения препаратов эстрогенов [52]. Американское общество изучения менопаузы рекомендует назначение Т женщинам в постменопаузе в тех случаях, когда снижение либидо является причиной беспокойства женщины, а выявить иные причины снижения либидо не удается [46]. Согласно Российским рекомендациям по менопаузе (2009), заместительная гормональная терапия андрогенами рекомендована женщинам с клиническими признаками и симптомами дефицита андрогенов (снижением либидо, общего энергетического тонуса, качества жизни, ухудшением общего самочувствия) после исключения других возможных причин для развития этих нарушений [53]. Поскольку четверть синтеза всех андрогенов в организме женщины происходит в яичниках, женщинам после двусторонней овариэктомии андрогенная терапия особенно показана с целью коррекции дефицита.

В последнее время появляются работы, посвященные нетрансдермальному применению Т у женщин в постменопаузе [47]. Так, согласно данным Raghunandan C. et al. (2010), местное применение Т в течение 12 недель приводит к значительному повышению сексуальности женщин в постменопаузе (по шкале McCoу) по сравнению с плацебо. Наиболее выраженного эффекта удалось достигнуть при совместном приеме эстрогенов и андрогенов [54]. Сходные данные были получены и для пациенток с хирургической менопаузой [47, 55–57].

Пероральный прием андрогенсодержащих препаратов также приводит к улучшению сексуальной функции женщин в постменопаузе. Так, согласно данным Tungmunsakulchai R. et al. (2015), пероральный прием ундеканата Т (40 мг 2 раза в неделю) в сочетании с пероральным приемом эстрогенов приводит к значительному улучшению сексуальной функции по сравнению с плацебо [58].

По мнению американского общества изучения менопаузы, трансдермальный прием андрогенсо-

держающих препаратов является более предпочтительным, поскольку для данной группы препаратов характерен «эффект первого прохождения через печень» [46]. Если в мире существует низкодозированный препарат, предназначенный для применения женщинами и содержащий 300 мкг Т, то в России на сегодняшний день может быть использована только мужская дозировка Т, которая должна быть разделена на несколько частей. Показанием для применения трансдермального препарата Т является заместительная терапия при недостаточности эндогенного Т. Однако необходимо помнить, что опыт применения данного препарата у женщин отсутствует, поэтому его назначение у женщин является назначением *off-label* и должно сопровождаться врачебным консилиумом.

В большинстве исследований, представленных в литературе, применение Т значительно увеличивало сексуальное возбуждение, сексуальный интерес, частоту наступления оргазма [48, 57, 59] и частоту сексуальной активности [57, 60] по сравнению с плацебо. Также в большинстве исследований было доказано положительное влияние Т на оогенез и ЧНБ в программах ВРТ [15, 41, 61]. Тем не менее ряд исследователей продемонстрировали отсутствие эффекта от заместительной терапии андрогенами [47, 62–65].

Заключение

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения четких показаний для проведения терапии андрогенами, наиболее подходящего пути введения лекарственного препарата и его дозировки.

Литература/References

1. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G., Burger H., Davis S., Dennerstein L. et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil. Steril.* 2002; 77(4): 660-5. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02969-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02969-2).
2. Abraham G.E. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 39(2): 340-6.
3. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 15(2): 213-28. [https://dx.doi.org/10.1016/s0300-595x\(86\)80021-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0300-595x(86)80021-4).
4. Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil. Steril.* 2002; 77(Suppl. 4): S3-5. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02985-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02985-0).
5. Simpson E.R. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil. Steril.* 2002; 77(Suppl. 4): S6-10. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02984-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02984-9).
6. Luu-The V., Dufort I., Pelletier G., Labrie F. Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase: its role in the formation of androgens in women. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 171(1-2): 77-82. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02984-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02984-9).
7. Labrie F., Diamond P., Cusan L., Gomez J.L., Bélanger A., Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(10): 3498-505. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.10.4306>.
8. Bachmann G., Oza D. Female androgen insufficiency. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006; 33(4): 589-98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2006.09.001>.
9. Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R.J. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005; 294(1):91-6.

10. Wählin-Jacobsen S., Pedersen A.T., Kristensen E., Laessøe N.C., Lundqvist M., Cohen A.S. et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J. Sex. Med.* 2015; 12(2): 358-73. <https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12774>.
11. Montoya-Botero P., Rodriguez-Purata J., Polyzos N.P. Androgen supplementation in assisted reproduction: where are we in 2019? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 188-94. <https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000532>.
12. Walters K.A., Rodriguez Paris V., Aflatonian A., Handelsman D.J. Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact. *J. Endocrinol.* 2019; 242(2): R23-50. <https://dx.doi.org/10.1530/JOE-19-0096>.
13. Liu Y., Hu L., Fan L., Wang F. Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for in vitro fertilization and embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(3): 178-83. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1391202>.
14. Zhang M., Niu W., Wang Y., Xu J., Bao X., Wang L. et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(8): 981-91. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0713-5>.
15. Nagels H.E., Rishworth J.R., Siristatidis C.S., Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (11): CD009749. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009749.pub2>.
16. Longcope C. I Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15(2):213-28.
17. Erickson G.F., Magoffin D.A., Dyer C.A., Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr. Rev.* 1985 Summer; 6(3): 371-99. <https://dx.doi.org/10.1210/edrv-6-3-371>.
18. Walters K.A., Handelsman D.J. Role of androgens in the ovary. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018; 465: 36-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.026>.
19. Ghayee H.K., Auchus R.J. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2007; 8(4): 289-300. <https://dx.doi.org/10.1007/s11154-007-9052-2>.
20. Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002; 77:3-5.
21. Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B., El-Awady M.K., Wilson E.M., French F.S. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr. Rev.* 1995; 16(3): 271-321. <https://dx.doi.org/10.1210/edrv-16-3-271>.
22. Lubahn D.B., Joseph D.R., Sullivan P.M., Willard H.F., French F.S., Wilson E.M. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science.* 1988; 240(4850): 327-30. <https://dx.doi.org/10.1126/science.3353727>.
23. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubner B., Nakazawa M., Roeser J.C. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(11): 1028-38. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1315815>.
24. Wang F., Pan J., Liu Y., Meng Q., Lv P., Qu F. et al. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(15): 4743-8. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1418216112>.
25. Walters K., Handelsman D. Androgen receptor splice variants and polycystic ovary syndrome: cause or effect? *Asian J. Androl.* 2016; 18(3): 442. <https://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.161600>.
26. Suzuki T., Sasano H., Kimura N., Tamura M., Fukaya T., Yajima A. et al. Physiology: Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Hum. Reprod.* 1994; 9(9): 1589-95. <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138757>.
27. Nielsen M.E., Rasmussen I.A., Kristensen S.G., Christensen S.T., Møllgaard K., Wreford Andersen E. et al. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. *Mol. Hum. Reprod.* 2011; 17(1): 63-70. <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaq073>.
28. Rice S., Ojha K., Whitehead S., Mason H. Stage-specific expression of androgen receptor, follicle-stimulating hormone receptor, and Anti-Müllerian hormone type II receptor in single, isolated, human preantral follicles: relevance to polycystic ovaries. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1697>.
29. Vendola K., Zhou J., Wang J., Famuyiwa O.A., Bievre M., Bondy C.A. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol. Reprod.* 1999; 61(2): 353-7. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod61.2.353>.
30. Murray A.A., Gosden R.G., Allison V., Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 1998; 113(1): 27-33. <https://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.1130027>.
31. Wang H., Andoh K., Hagiwara H., Xiaowei L., Kikuchi N., Abe Y. et al. Effect of adrenal and ovarian androgens on type 4 follicles unresponsive to FSH in immature mice. *Endocrinology.* 2001; 142(11): 4930-6. <https://dx.doi.org/10.1210/endo.142.11.8482>.
32. Vendola K.A., Zhou J., Adesanya O.O., Weil S.J., Bondy C.A. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(12): 2622-9. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI2081>.
33. Ware V.C. The role of androgens in follicular development in the ovary. I. A quantitative analysis of oocyte ovulation. *J. Exp. Zool.* 1982; 222(2): 155-67. <https://dx.doi.org/10.1002/jez.1402220207>.
34. Alder E.M., Cook A., Davidson D., West C., Bancroft J. Hormones, mood and sexuality in lactating women. *Br. J. Psychiatry.* 1986; 148: 74-9. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.148.1.74>.
35. Appelt H., Strauss B. The psychoendocrinology of female sexuality. A research project. *Ger. J. Psychol.* 1986; 10: 143.
36. Randolph J.F., Zheng H., Avis N.E., Greendale G.A., Harlow S.D. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(1): 258-66. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1725>.
37. Archer J.S., Love-Geffen T.E., Herbst-Damm K.L., Swinney D.A., Chang J.R. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause.* 2006; 13(3): 528-37. <https://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000188737.46746.cd>.
38. Sarrel P.M. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil. Steril.* 2002; 77(Suppl. 4): S63-7. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02967-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02967-9).
39. Simon J.A. Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. *Fertil. Steril.* 2002; 77(Suppl. 4): S77-82. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02986-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02986-2).
40. Qin J.C., Fan L., Qin A.P. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017; 46(1):1-7.
41. González-Comadran M., Durán M., Solà I., Fàbregues F., Carreras R., Checa M.A. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25(5): 450-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.07.011>.
42. Arlt W., Callies F., van Vlijmen J.C., Koehler I., Reincke M., Bidlingmaier M. et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(14): 1013-20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909303411401>.
43. Alkatib A.A., Cosma M., Elamin M.B., Erickson D., Swiglo B.A., Erwin P.J. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(10): 3676-81. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.20090672>.
44. Peixoto C., Devicari Cheda J.N., Nardi A.E., Veras A.B., Cardoso A. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of depression and depressive symptoms in other psychiatric and medical illnesses: a systematic review. *Curr.*

- Drug Targets. 2014; 15(9): 901-14. <https://dx.doi.org/10.2174/1389450115666140717111116>.
45. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2017; 78(6): 525-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.007>.
 46. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2005; 12(5): 496-511; quiz 649. <https://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000177709.65944.b0>.
 47. Jayasena C.N., Alkaabi F.M., Liebers C.S., Handley T., Franks S., Dhillon W.S. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2019; 90(3): 391-414. <https://dx.doi.org/10.1111/cen.13906>.
 48. Buster J.E., Kingsberg S.A., Aguirre O., Brown C., Breaux J.G., Buch A. et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(5, Pt 1): 944-52. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000158103.27672.0d>.
 49. Simon J., Braunstein G., Nachtigall L., Utian W., Katz M., Miller S. et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(9): 5226-33. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1747>.
 50. Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M., Shifren J.L., Buster J.E., Simon J.A. et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(14): 1582-9. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.14.1582>.
 51. Panay N., Al-Azzawi F., Bouchard C., Davis S.R., Eden J., Lodhi I. et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*. 2010; 13(2): 121-31. <https://dx.doi.org/10.3109/13697131003675922>.
 52. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R., Khosla S., Miller K.K., Rosner W. et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(10): 3697-710. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1121>.
 53. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., Юреньева С.В., Коновалова В.Н., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Марченко Л.А., Мельниченко Г.А., Азизян К.М., Ткачева О.Н. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль: Литтерра; 2009. 249 с. [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Ilyina L.M., Yureneva S.V., Konovalova V.N., Balan V.E., Zaidieva Ya.Z., Marchenko L.A., Melnichenko G.A., Azizyan K.M., Tkacheva O.N. Practical recommendations for the use of hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women. Yaroslavl: Litter; 2009. 249 p. (in Russian)].
 54. Raghunandan C., Agrawal S., Dubey P., Choudhury M., Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J. Sex. Med.* 2010; 7(3): 1284-90. <https://dx.doi.org/10.1111/j.17436109.2009.01667.x>.
 55. Nathorst-Böös J., Flöter A., Jarkander-Rolff M., Carlström K., von Schoultz B. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido--effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas*. 2006; 53(1): 11-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.01.002>.
 56. de Paula F.J.F., Soares J.M., Haidar M.A., de Lima G.R., Baracat E.C. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms. *Maturitas*. 2007; 56(1): 69-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.06.005>.
 57. Flöter A., Nathorst-Böös J., Carlström K., von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric*. 2002; 5(4): 357-65.
 58. Tungmunsakulchai R., Chaikittisilpa S., Snaboon T., Panyakhamlerd K., Jaisamrarn U., Taechakraichana N. Effectiveness of a low dose testosterone undecanoate to improve sexual function in postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2015; 15: 113. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0270-6>.
 59. Fernandes T., Costa-Paiva L.H., Pinto-Neto A.M. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J. Sex. Med.* 2014; 11(5): 1262-70. <https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12473>.
 60. Shifren J.L., Davis S.R., Moreau M., Waldbaum A., Bouchard C., DeRogatis L. et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006; 13(5): 770-9. <https://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000243567.32828.99>.
 61. Noventa M., Vitagliano A., Andrisani A., Blagjanje M., Viganò P., Papaio E. et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(4): 673-83. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1383-2>.
 62. Heard-Davison A., Heiman J.R., Kuffel S. Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs. placebo in postmenopausal women. *J. Sex. Med.* 2007; 4(1): 209-7. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00406.x>.
 63. Myers L.S., Diken J., Morrisette D., Carmichael M., Davidson J.M. Effects of estrogen, androgen, and progesterin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70(4): 1124-31. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-70-4-1124>.
 64. Triantafyllidou O., Sigalos G., Vlahos N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2017; 20(2): 80-7. <https://dx.doi.org/10.1080/14647273.2016.1262065>.
 65. Sun B., Wang F., Sun J., Yu W., Sun Y. Basal serum testosterone levels correlate with ovarian response but do not predict pregnancy outcome in non-PCOS women undergoing IVF. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(7): 829-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-014-0246-8>.

Поступила 18.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 18.11.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, специалист отдела наукометрии департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903) 58-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гависова Алла Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: gaviialla@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталья Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Andrey Yu. Romanov, postgraduate student, specialist of R&D Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Tel. +7 (903) 58-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 4. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation

Alla A. Gavisova, Ph.D., Senior Researcher of the 1st Gynecology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, E-mail: gaviialla@yandex.ru. 4. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Nataliya V. Dolgushina, M.D., Ph.D., Professor, Head of R&D Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 4. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation

© Коллектив авторов, 2020

А.З. ХАШУКОВА, С.А. ХЛЫНОВА, И.Ю. ИЛЬИНА, С.А. КЕРЧЕЛАЕВА

ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫЕ СОСТОЯНИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Суммирован отечественный и зарубежный опыт применения индол-3-карбинола. Анतिकанцерогенное и антиэстрогенное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы, индуцировать апоптоз. Уникальное сочетание антиэстрогенных и антипролиферативных эффектов индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных эстрогензависимых состояниях женской репродуктивной системы: миоме матки, эндометриозе, гиперплазии эндометрия, мастопатии.

Ключевые слова: индол-3-карбинол, *indole-3-carbinol*, мастопатия, эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия.

Вклад авторов. Хашукова А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Публикация подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хашукова А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 65–69
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>

© A group of authors, 2020

A.Z. KHASHUKOEVA, S.A. KHLYNova, I.YU. ILYINA, S.A. KERCHELAeva

ESTROGEN-DEPENDENT CONDITIONS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: POSSIBILITIES OF NONHORMONAL THERAPY USING INDOLE-3-CARBINOL

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper summarizes the Russian and foreign experience with indole-3-carbinol. The anticarcinogenic and antiestrogenic effects of indole-3-carbinol are due to its ability to repair damaged DNA, to inhibit the activity of cell cycle stimulants, to influence nuclear transcription factors, and to induce apoptosis. The unique combination of antiestrogenic and antiproliferative effects of indole-3-carbinol enables us to use the drug for the treatment of various estrogen-dependent conditions of the female reproductive system, such as uterine myoma, endometriosis, endometrial hyperplasia, mastopathy.

Keywords: *indole-3-carbinol, mastopathy, endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia.*

Author contributions. Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A.: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The publication has been prepared without sponsorship.

For reference: Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology.* 2020; 5: 65–69 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>

Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, мастопатия) остаются одной из значимых проблем современной гинекологии. Данные патологии сопровождают всю репродуктивную жизнь женщины; лечение их должно быть комплексным и основываться на клинических симптомах заболевания, желании реализации

репродуктивной функции, наличии сопутствующей патологии. Пик развития этих заболеваний приходится на 30–35 лет и сопровождается снижением репродуктивного потенциала, приводит к увеличению частоты оперативных вмешательств. К сожалению, операция не способна решить все проблемы, связанные с гиперэстрогенией; нередко у одной женщины проводятся повторные хирургические

вмешательства, что ухудшает прогноз в отношении восстановления репродуктивной функции и улучшения качества жизни пациенток.

Сложность ведения данных пациенток заключается в том, что часто наблюдается сочетание нескольких видов патологии, что объясняется общностью патогенетических механизмов этих заболеваний. Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у 86% пациенток с миомой матки и 87% — с генитальным эндометриозом [1]. Миома матки сочетается с генитальным эндометриозом в 55% случаев [2]. Гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки диагностируется у 44% пациенток, с аденомиозом — у 25% [3].

В основе всех этих гормонзависимых патологий лежит развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении. На современном этапе развития гинекологии невозможно недооценить роль гормональной терапии в лечении эстрогензависимых заболеваний. Гормональные препараты могут применяться эмпирически у пациенток с клиническими проявлениями гиперэстрогении, а также в качестве адъювантной терапии для профилактики рецидивов, например, в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза. Гормональная терапия является стратегией первой линии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Однако гормональная терапия имеет ряд осложнений, характеризуется большим перечнем противопоказаний. Все чаще акушерами-гинекологами назначается обследование для верификации генов предрасположенности тромбофилических состояний, выявление которых в дальнейшем ограничивает применение длительной гормональной терапии в связи с высоким риском развития тромбозомболических осложнений. Все это обуславливает поиск новых стратегий в лечении пациенток с эстрогензависимыми заболеваниями.

Эстрогены оказывают различные воздействия на организм как женщин, так и мужчин, регулируя физиологические и патологические процессы в репродуктивной, сердечно-сосудистой, скелетной, эндокринной, нервной и иммунной системах. Наше понимание механизмов, каким образом происходит воздействие гормонов на органы и системы, существенно расширилось со времени их первого описания более 100 лет назад. Значительным прорывом в медицине явилось изучение роли ядерных рецепторов и рецепторопосредованной передачи сигналов, впервые предложенной Jensen E.V. более 50 лет назад [4]. Попадая в клетку, эстроген активирует цитоплазматический эстрогеновый рецептор, который находится в неактивном состоянии, его основная роль — способствовать проникновению гормона в ядро. В ядре рецепторный комплекс стимулирует экспрессию эстрогензависимых генов. В течение многих лет считалось, что существует только один ядерный рецептор эстрогена — ER α , но позднее была обнаружена вторая форма рецептора эстрогена — ER β [5]. Биологические эффекты эстрогена опосредуются через два отдельных белка рецептора эстрогена: ER α и ER β . Эти рецепторы кодируют отдельные гены на негомологичных хромосомах;

профили экспрессии рецепторов эстрогенов весьма различны по тканям и типам клеток [6]. Самые высокие уровни экспрессии для ER α выявляются в матке и гипоталамусе, также их экспрессия происходит в печени, гипоталамусе, костях, молочной железе, шейке матки и влагалище. Преобладание экспрессии ER β обнаруживается в легких и простате; особенно высока продукция ER β в яичнике, обнаруживается исключительно в клетках гранулезы [6].

Исследования функций ER α и ER β показали, что они могут предотвращать апоптоз, усиливать адгезию, инвазию, пролиферацию в экспрессируемых тканях; повышать чувствительность клеток к факторам роста, активирующим гиперпластические процессы; увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов [6]. У пациенток с эстрогензависимыми заболеваниями выявляется генетическая предрасположенность к увеличенной экспрессии ER α и ER β . Их повышенная экспрессия реализуется в чрезмерной продукции эстрогенов и простагландинов, а также резистентности к прогестерону. В первую фазу менструального цикла эстрогены вызывают пролиферацию клеток эндометрия, а также внутреннего слоя эпителиальных клеток протоков молочных желез. Накануне менструации запускаются механизмы апоптоза. Увеличение экспрессии ядерных эстрогеновых рецепторов влечет нарушение апоптотических механизмов, что, в свою очередь, приводит к накоплению ошибок в ДНК. Апоптоз, по сути, является защитным механизмом клетки, поскольку происходит запрограммированная гибель клетки с генетическими ошибками. В тех ситуациях, когда клетка по каким-то причинам сумела избежать апоптоза, эстрогензависимая пролиферация трансформированных клеток ведет к возникновению опухоли, а в ряде случаев при накоплении различных мутаций — и к их малигнизации.

Вышеописанный патогенез развития пролиферативных процессов в эндометрии, миометрии и молочной железе определяет стратегию лечения эстрогензависимых заболеваний, которая заключается в блокировании сигнальных путей, вызывающих патологическую пролиферацию в эстрогензависимых тканях. Снижение уровня эстрогенов, индукция механизмов апоптоза, уменьшение клеточной пролиферации являются основой терапии гиперпластических процессов и профилактики тесно связанных с ними онкологических заболеваний. Всеми этими свойствами обладает природное соединение индол-3-карбинол (I3C), выделенный из растений семейства крестоцветных (*Cruciferous*). В доклинических испытаниях доказана антиканцерогенная и антиэстрогенная активность I3C, которая выражается в индукции метаболизма энзимов, восстановлении поврежденной ДНК, влиянии на ядерные транскрипционные факторы, остановке клеточного цикла G1 и индукции апоптоза [7].

I3C уменьшает пролиферацию клеток, содержащих повреждения ДНК, и увеличивает продукцию белков репарации ДНК в супрессоре гена рака молочной железы *BRCA1* и локализованного с ним *RAD51* [8]. В литературе описано влияние I3C на ядерные факторы транскрипции рецепторов

эстрогенов (ER) и арилуглеводородного рецептора (AhR) [9]. Эти эффекты затем модулируют экспрессию генов, которые влияют на метаболизм эстрогенов и обуславливают антиэстрогенные эффекты ИЗС. Изменение патологической пролиферации опухолевых клеток происходит за счет угнетения активности циклинзависимых киназ, которые являются основными стимуляторами клеточного цикла [10]. Антипролиферативные эффекты ИЗС выражаются также в избирательной индукции апоптоза. Стимуляция механизмов апоптоза заключается в увеличении экспрессии проапоптотического белка Bcl в клетках с поврежденной ДНК, которая, в свою очередь, влечет к увеличению синтеза белков-супрессоров апоптоза — p27, p53 и p21 [11]. ИЗС оказывает влияние и на внеклеточный матрикс: было продемонстрировано снижение экспрессии мРНК коллагена A1 и фибронектина в клетках лейомиомы после 48-часовой обработки культуры клеток ИЗС. Установлено, что ИЗС индуцирует экспрессию изоформы цитохрома P450 — CYP1A1, который способствует метаболизму эстрадиола в 2-гидроксиэстрон и 2-гидроксиэстрадиол, что обуславливает антиэстрогенную активность данного соединения [12]. В исследовании Michnovicz et al. было показано, что на фоне двухнедельного ежедневного приема 400 мг ИЗС в два раза увеличивалось выделение 2-гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрадиола ($p=0,046$), при этом уровень эстрадиола в крови снижался [13].

Результаты проведенных клинических исследований показали высокую эффективность препаратов, содержащих ИЗС, и отсутствие побочных эффектов.

В исследовании И.П. Таюкиной и соавт. через 6–12 месяцев после лечения ИЗС в сочетании с интерфероном нормализация менструального цикла была отмечена в 55% случаев у пациенток с хроническим эндометритом и в 50% — у женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипии в сочетании с хроническим эндометритом [14]. Аспирационная биопсия эндометрия через 2 месяца после начала терапии выявила экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, соответствующую нормальной трансформации эндометрия у всех пациенток с изолированной простой гиперплазией эндометрия без атипии и при ее сочетании с хроническим эндометритом. Авторы предполагают, что эффективность лечения ИЗС, вероятно, обусловлена блокированием патологической клеточной пролиферации эндометрия через нормализацию метаболизма эстрогенов, факторов роста и цитокинов в эндометрии.

С целью оценки эффективности применения препаратов, содержащих ИЗС и эпигаллокатехин-3-галлат, в комплексе с натуротерапевтическими методами (транскраниальной электростимуляцией и гирудотерапией) было обследовано 208 пациенток с различной степенью выраженностью аденомиоза [15]. На фоне 6 месяцев терапии практически у всех пациенток наблюдалось восстановление менструальной функции и купирование болевого синдрома. Допплерометрия маточных артерий у пациенток с аденомиозом II–III степени выявила

снижение показателей резистентности кровотока, что свидетельствовало о восстановлении кровотока в сосудистом бассейне матки. Представленные данные подтверждают не только антиэстрогенное влияние ИЗС, но и его антиангиогенную активность.

Положительное влияние ИЗС на течение легкой формы аденомиоза показано и в исследовании Карахалис Л.Ю. и соавт., включавшем 30 пациенток, получавших комбинацию гестоденсодержащих комбинированных оральных контрацептивов в сочетании с ИЗС в течение 6 месяцев [16]. У пациенток с аденомиозом после терапии отмечалось уменьшение болевого синдрома, частоты анемии на 87,5%, перименструальных кровяных выделений на 83,3%. В гормональном исследовании установлено достоверное снижение уровней ФСГ и ЛГ, альдостерона и пролактина. В процессе терапии было отмечено повышение Т-лимфоцитов хелперов-индукторов ($CD4^+$) при сниженных исходных показателях и повышение отношения $CD4^+/CD8^+$, указывающее на активацию клеточного иммунитета. В исследовании указывается, что через 12 месяцев после лечения у 66,7% пациенток наступила беременность.

ИЗС доказал свою эффективность и в лечении пациенток с миомой матки. У 40 пациенток, получавших препараты, содержащие ИЗС и эпигаллокатехин-3-галлат в течение 3–6 месяцев, доказано улучшение качества жизни, увеличение физического и психологического комфорта пациенток [17]. Данные проведенного ультразвукового исследования органов малого таза продемонстрировали достоверное уменьшение размеров матки и доминантного миоматозного узла, однако после отмены препаратов был отмечен незначительный рост миомы, но размеры узлов были меньшими, чем до начала терапии [18].

В настоящее время большое внимание уделяется роли прегравидарной подготовки у пациенток с бесплодием, обусловленным наличием эстрогензависимых заболеваний [19]. Трубникова Л.И. и соавт. рекомендуют в комплекс прегравидарной подготовки у пациенток с миомой матки и доброкачественными пролиферативными заболеваниями молочной железы включать препараты ИЗС [20]. В процессе лечения улучшение клинического состояния было отмечено у 40% женщин с миомой матки уже на втором месяце приема ИЗС, через 3 месяца терапии — у 57%, а через 6 месяцев установлено уменьшение миоматозных узлов. Чувствительность очагов мастопатии к ИЗС была более значительной: уже на втором месяце лечения у 65% женщин отмечалось улучшение клинического состояния, через 3 месяца терапии о положительном эффекте свидетельствовали 76% пациенток. Объективно наблюдалось изменение параметров маммасцинтиграфии в сторону уменьшения гиперфиксации и увеличения нормального накопления радиофармпрепаратов в молочных железах уже через 3 месяца терапии. Восстановление звеньев регулирующих систем под влиянием комплексной патогенетической терапии с включением ИЗС способствовало восстановлению фертильности более

чем у 30% женщин через 6–12 месяцев лечения [20]. Сочетанное использование ИЗС и интерферона восстанавливало экспрессию рецепторов половых гормонов и их соотношение за счет противовоспалительного и рецепторкорректирующего действия данного комплекса, что способствовало наступлению беременности в программах ЭКО в течение 3–12 месяцев после лечения у пациенток с бесплодием [21].

Ранее уже упоминалось о частом сочетании различных эстрогензависимых заболеваний. Нередко пациентки с клиническими проявлениями миомы матки подвергаются гистерэктомии с сохранением яичников, что оставляет нерешенной проблему лечения доброкачественных заболеваний молочной железы у этих пациенток, а также профилактики гормонзависимого рака молочной железы [22]. В исследование Сазоновой Е.О. и соавт. были включены 83 пациентки с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией, перенесшие надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки без придатков по поводу миомы матки. Авторы указывают, что эффективность препарата ИЗС в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии составила 92,5% [23]. Положительная динамика в виде субъективного уменьшения масталгии и объективных данных по результатам ультразвукового исследования молочных желез и маммографии при различных формах мастопатии была продемонстрирована и в других исследованиях отечественных авторов [24–27].

Заключение

Таким образом, антиканцерогенное и антиэстрогенное действие ИЗС обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы, индуцировать апоптоз. Уникальное сочетание антиэстрогенных и антипролиферативных эффектов ИЗС дает возможность применять его при различных эстрогензависимых состояниях женской репродуктивной системы: миоме матки, эндометриозе, гиперплазии эндометрия, мастопатии.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 704 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., ed. Gynecology. National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 704 p. (in Russian)].
2. Василенко Л.Н., Новикова Е.И. Тактика ведения пациенток с миомой матки в сочетании с генитальным эндометриозом после органосохраняющих операций. РМЖ Мать и дитя. 2014; 1: 54. [Vasilenko L.N., Novikova E.I. Management tactics for patients with uterine fibroids concurrent with genital endometriosis after organ-sparing surgery. RMZh. Mat i Ditya (RMJ. Mother and Child). 2014; 1: 54. (in Russian)].
3. Кулова Ф.Т. Проллиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом. Медицинская консультация. 2001; 3: 53–6. [Kulova F.T. Proliferative activity of interphase nuclei of the uterine mucosa in patients with glandular endometrial hyperplasia concurrent with uterine fibroids and adenomyosis. Meditsinskaya Konsultatsiya (Medical Consultation). 2001; 3: 53–6. (in Russian)].
4. Jensen E.V. On the mechanism of estrogen action. Perspect. Biol. Med. 1962; 6: 47–60. 10.1353/pbm.1963.0005.
5. Kuiper G.G., Enmark E., Peltö-Huikko M., Nilsson S., Gustafsson J.A. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(12): 5925–30. 10.1073/pnas.93.12.5925.
6. Tang Z.R., Zhang R., Lian Z.X., Deng S.L., Yu K. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. Cells. 2019; 8(10). pii: E1123. 10.3390/cells8101123.
7. Rogan E.G. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. In Vivo. 2006; 20(2): 221–8.
8. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K., Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. J. Nutr. 2000; 130(12): 2927–31. 10.1093/jn/130.12.2927.
9. Kim Y.S., Milner J.A. Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention. J. Nutr. Biochem. 2005; 16(2): 65–73. 10.1016/j.jnutbio.2004.10.007.
10. Garcia H.H., Brar G.A., Nguyen D.H., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol (I3C) inhibits cyclin-dependent kinase-2 function in human breast cancer cells by regulating the size distribution, associated cyclin E forms, and subcellular localization of the CDK2 protein complex. J. Biol. Chem. 2005; 280(10): 8756–64. 10.1074/jbc.M407957200.
11. Lee S.H., Kim J.S., Yamaguchi K., Eling T.E., Baek S.J. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce expression of NAG-1 in a p53-independent manner. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 328(1): 63–9. 10.1016/j.bbrc.2004.12.138.
12. Licznarska B.E., Szaefer H., Murias M., Bartoszek A., Baer-Dubowska W. Modulation of CYP19 expression by cabbage juices and their active components: indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane in human breast epithelial cell lines. Eur. J. Nutr. 2013; 52(5): 1483–92. 10.1007/s00394-012-0455-9.
13. Michnovicz J.J., Adlercreutz H., Bradlow H.L. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89(10): 718–23. 10.1093/jnci/89.10.718.
14. Таюкина И.П., Мустафина Л.М., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и морфофункциональное состояние эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями. Бюллетень сибирской медицины. 2009; 8(2): 50–5. [Tayukina I.P., Mustafina L.M., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V. Steroid hormone receptor expression and endometrial morphofunctional status in patients with abnormal uterine bleeding. Byulleten Sibirskoi Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine). 2009; 8 (2): 50–5. (in Russian)].
15. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Кустаров В.Н. Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. Педиатр. 2016; 7(3): 92–7. [Arutyunyan A.F., Gaidukov S.N., Kustarov V.N. Current aspects of pathogenetically sound therapy for adenomyosis. Pediatr (Pediatrician). 2016; 7 (3): 92–7. (in Russian)].
16. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Васина И.Б., Червоная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. Эффективная фармакотерапия. 2009; 15: 22–9. [Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K., Vasina I.B., Chervonnaya I.Yu. Impact of pathogenetically sound therapy for adenomyosis on its course. Effektivnaya Farmakoterapiya (Effective Pharmacotherapy). 2009; 15: 22–9. (in Russian)].
17. Нужнов С.Г., Брюхина Е. Негормональное лечение женщин с миомой матки: анализ данных исследования качества жизни. Уральский медицинский журнал. 2011; 10: 116–20. [Nuzhnov S.G., Brukhina E. Nonhormonal treatment in women with uterine fibroids: analysis of data from a quality-of-life study. Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal (Ural Medical Journal). 2011; 10: 116–20. (in Russian)].
18. Нужнов С.Г. Фармакологическая коррекция миомы матки. Уральский медицинский журнал. 2011; 14: 106–9. [Nuzhnov S.G. Pharmacological correction of uterine fibroids. Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal (Ural Medical Journal). 2011; 14: 106–9. (in Russian)].

19. Щербакова Л.Н., Гаврикова П.А., Куприян А.А., Бугеренко А.Е., Панина О.Б. Значение медикаментозной прегравидарной подготовки в реализации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 4: 18-22. [Shcherbakova L.N., Gavrikova P.A., Kupriyan A.A., Bugarenko A.E., Panina O.B. The importance of drug pregravid preparation in realizing reproductive function in infertility due to external genital endometriosis. Клиническая фармакология и терапия (Clinical Pharmacology and Therapy). 2018; 4: 18-22. (in Russian)].
20. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Албутова Л.М., Баратюк Н.Ю. Использование индол-3-карбинола в комплексной прегравидарной подготовке женщин с гиперпластическими процессами репродуктивных органов и молочных желез. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009; 6: 76-84. [Trubnikova L.I., Voznesenskaya N.V., Albutova L.M., Baratyuk N.Yu. The use of indole-3-carbinol in the complex pregravid preparation of women with hyperplastic processes of the reproductive organs and breast. Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov (Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia). Series: Medicine. 2009; 6: 76-84. (in Russian)].
21. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2010; 25(4-2): 110-2. [Tayukina I.P., Mustafina L.R., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V. Endometrial morphofunctional status and expression of sex steroid hormones in infertile patients. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Tomsk) (Siberian Medical Journal) (Tomsk). 2010; 25 (4-2): 110-2. (in Russian)].
22. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. Акушерство и гинекология. 2013; 4: 44-7. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. Treatment options for uterine fibroids concurrent with benign breast dysplasias. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2013; 4: 44-7. (in Russian)].
23. Сазонова Е.О., Высоцкий М.М., Гараева Л.Р. Эффективность индол-3-карбинола в лечении фиброзно-кистозной мастопатии у пациенток после лапароскопической гистерэктомии. Эндоскопическая хирургия. 2011; 17(4): 25-8. [Sazonova E.O., Vysotsky M.M., Garaeva L.R. The efficacy of indole-3-carbinol in the treatment of fibrocystic breast disease in patients after laparoscopic hysterectomy. Endoscopicheskaya Khirurgiya (Endoscopic Surgery). 2011; 17 (4): 25-8. (in Russian)].
24. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59(1): 66-70. [Kogan I.Yu. Mastopathy: new approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney (Journal of Obstetrics and Women's Diseases). 2010; 59 (1): 66-70 (in Russian)].
25. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 1-2: 44-6. [Vysotskaya I.V. Current treatment options for fibrocystic disease. Opukholi Zhenskoi Reproductivnoi Sistemy (Tumors of the Female Reproductive System). 2009; 1-2: 44-6. (in Russian)].
26. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 4: 45-8. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Treatment for benign breast diseases. Opukholi Zhenskoi Reproductivnoi Sistemy (Tumors of the Female Reproductive System). 2007; 4: 45-8. (in Russian)].
27. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактики рака молочной железы. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 106-12. [Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. The experience with indole-3-carbinol in the treatment of breast diseases and in the prevention of breast cancer. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2017; 2: 106-12. (in Russian)].

Поступила 13.01.2020

Принята в печать 07.02.2020

Received 13.01.2020

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Хашукоева Асият Зулъифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(916)340-38-13. E-mail: azk05@mail.ru.

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(926)280-63-67. E-mail: doc-khlinova@mail.ru.

Ильина Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(916)180-33-03. E-mail: iliyina@mail.ru.

Керчелаева Светлана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(916)846-47-18. E-mail: ksb65@mail.ru.

About the authors:

Asiat Z. Khashukoeva, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pyrogov. Tel.: +7(916)340-38-13. E-mail: azk05@mail.ru.

Svetlana A. Khlynova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pyrogov. Tel.: +7(926)280-63-67. E-mail: doc-khlinova@mail.ru.

Irina Yu. Iliyina, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pyrogov. Tel.: +7(916)180-33-03. E-mail: iliyina@mail.ru.

Svetlana B. Kerschelaeva, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pyrogov. Tel.: +7(916)846-47-18. E-mail: ksb65@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2020

Н.В. БАТРАК², А.И. МАЛЫШКИНА^{1,2}, Н.Ю. СОТНИКОВА^{1,2}, Н.В. КРОШКИНА¹**РОЛЬ CD178⁺ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ
УГРОЖАЮЩЕГО ПОЗДНЕГО ВЫКИДЫША У ЖЕНЩИН
С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ И
ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ**¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Иваново, Россия

Цель. Оценить содержание CD178⁺ мононуклеарных клеток в периферической крови у женщин с угрозой прерывания в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе и у женщин без угрозы прерывания беременности.

Материалы и методы. Проведена проспективная оценка течения беременности и перинатальных исходов у 80 женщин. Основную группу составили 50 пациенток с угрожающим выкидышем в I триместре и привычным невынашиванием ранних сроков в анамнезе. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности и неотягощенным репродуктивным анамнезом. Относительное количество CD178⁺ моноцитов и лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Выявлено снижение уровня CD178⁺ моноцитов в периферической венозной крови у беременных основной группы с развившимся угрожающим поздним выкидышем.

Заключение. Снижение относительного количества CD178⁺ моноцитов у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе относится к возможным патогенетическим факторам развития угрожающего позднего выкидыша.

Ключевые слова: угроза прерывания, привычное невынашивание, угрожающий поздний выкидыш.

Вклад авторов. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В.: набор материала, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Батрак Н.В., Малышкина А.И.,
Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Роль CD178⁺ мононуклеарных клеток в развитии
угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I
триместре и привычным невынашиванием в анамнезе.
Акушерство и гинекология. 2020; 5: 70-77
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.70-77>

©Коллектив авторов, 2020

N.V. BATRAK², A.I. MALYSHKINA^{1,2}, N.YU. SOTNIKOVA^{1,2}, N.V. KROSHKINA¹**THE ROLE OF CD178⁺ MONONUCLEAR CELLS
IN THE DEVELOPMENT OF THREATENED LATE ABORTION IN WOMEN
WITH FIRST-TRIMESTER THREATENED PREGNANCY INTERRUPTION
AND A HISTORY OF RECURRENT MISCARRIAGE**¹V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Objective. To estimate the peripheral blood level of CD178⁺ mononuclear cells in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage and in those without threatened pregnancy loss.

Subjects and methods. The course of pregnancy and perinatal outcomes were prospectively assessed in 80 women. A study group consisted of 50 patients with first-trimester threatened miscarriage and a history of recurrent early miscarriage. A control group included 30 women with physiological pregnancy and an uncompromised reproductive history. The relative counts of CD178⁺ monocytes and lymphocytes were determined by flow cytometry.

Results. A decrease in the peripheral venous blood level of CD178⁺ monocytes was found in the pregnant women of the study group with developed threatened late abortion.

Conclusion. *The decreased relative count of CD178⁺ monocytes in women with threatened early pregnancy loss and a history of recurrent miscarriage is a possible pathogenetic factor for threatened late abortion.*

Keywords: *threatened pregnancy interruption, threatened late abortion.*

Author contributions. N.V. Batrak, A.I. Malyshkina, N.Yu. Sotnikova, N.V. Kroshkina: material collection; development of the design of the investigation; review of publications on the topic of the article; statistical analysis of the findings; writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For reference: Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. The role of CD178⁺ mononuclear cells in the development of threatened late abortion in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 7–0–77 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.70-77>

Привычный выкидыш — это самопроизвольное прерывание двух и более беременностей в сроке до 22 недель; встречается у 3–5% супружеских пар, а по некоторым данным, достигает 20% [1–3]. Известно, что риск последующего прерывания беременности увеличивается; при этом частота потери беременности после первого выкидыша составляет 13–17%, после двух самопроизвольных прерываний — 36–38%, после трех — 40–45%. Большая часть потерь происходит в I триместре гестации [3]. Причины привычного невынашивания беременности различны и зависят от многих факторов, действующих одновременно или последовательно. К ним относят генетические, анатомические, эндокринные, иммунные нарушения, а также нарушения в системе свертывания крови [4–15]. В последние годы внимание ученых привлекают иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности, которые выявляются в различных звеньях иммунной системы и занимают первое место в этиологии необъяснимых репродуктивных потерь [3].

Известно, что женщины с привычным невынашиванием в анамнезе характеризуются осложненным течением последующей беременности (преждевременные роды, гестационный диабет, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар) [16–20]. Поэтому у женщин с репродуктивными потерями отмечается неблагоприятный для плода исход беременности более чем в половине случаев, что обуславливает высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности [20].

Исследования последних лет показали, что на инвазию трофобласта влияет соотношение факторов, вызывающих апоптоз и предотвращающих его, а также регуляторные внутриклеточные механизмы, участвующие в патогенезе осложнений гестации [21–23]. Наиболее хорошо изучен апоптоз в результате взаимодействия белков системы Fas/CD95-FasL/CD178.

Fas — это мембранный белок, который имеет внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены [24]. Fas экспрессируется на тимоцитах, активированных Т- и В-лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках, а также в небольшом количестве

на поверхности клеток трофобласта, стромальных клеток эндометрия [24, 25] и активируется соответствующим антигеном — FasL, являющимся индуктором апоптоза.

Наиболее широко экспрессия FasL-молекул представлена в популяции мононуклеарных клеток [24, 25]. В ряде работ была доказана роль CD178 в развитии опухолевых, аутоиммунных заболеваний, преэклампсии [22, 24, 25]. Показано, что самопроизвольные выкидыши сопровождаются увеличением экспрессии CD178 на децидуальных лимфоцитах и CD95 во вневорсинчатом трофобласте [26].

В литературе отсутствуют данные об изменении содержания CD178⁺ моноцитов при угрозе прерывания и привычном невынашивании беременности в зависимости от ее исхода. Прогнозирование и последующая профилактика угрожающего позднего выкидыша позволят предотвратить различные осложнения гестационного периода и неблагоприятные исходы беременности [27].

Цель исследования — сравнить содержание CD178⁺ мононуклеарных клеток в периферической крови у женщин с угрозой прерывания в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе и у женщин без угрозы прерывания беременности.

Материалы и методы

В условиях клиники ФГБУ «НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России и женских консультаций г. Иваново проведена проспективная оценка течения беременности и перинатальных исходов у 80 женщин. Основную группу составили 50 беременных с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности и неотягощенным репродуктивным анамнезом. В исследование были включены пациентки с одноплодной беременностью. Критерии исключения: индуцированная беременность, декомпенсированная соматическая патология, многоплодие.

Для исследования относительного содержания CD178⁺ к 3 мл гепаринизированной крови добавляли 3 мл «Среды 199» и выделяли обогащенную популяцию мононуклеарных клеток стандартным методом скоростного центрифугирования. Суспензию клеток дважды отмывали физиологическим раствором и

доводили их концентрацию до 1×10^6 кл/мл с последующим добавлением 20 мкл моноклональных антител анти-CD178, конъюгированных с фикоэритрином. Клетки отмывали, фиксировали в 0,5 мл фиксирующего раствора CellFix™ (BD Biosciences, Belgium) и определяли относительное (процентное) количество CD178⁺ моноцитов и лимфоцитов на проточном цитометре FACScanto (Becton Dickinson, USA).

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, выполнялся подсчет медианы, верхней и нижней квартили (Me (Q1; Q3)). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимали равным 0,05. Проводили расчет относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для оценки диагностических методов вычисляли и анализировали следующие характеристики: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата теста, прогностическую ценность отрицательного результата теста, диагностическую точность метода. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата теста были оценены при помощи ROC-анализа с вычислением площади под ROC-кривой (англ.: AUC – Area under ROC-curve). Диагностическая точность метода рассчитывалась по общепринятой формуле как доля истинных результатов среди всех результатов и выражалась в процентах. Для статистической обработки использовали программы Statistica for Windows 10.0, Microsoft Excel 2018, MedCalc и OpenEpi.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин составил 29 (26;33), 26 (23,3;28,8) лет (по группам соответственно). При анализе связи угрожающего выкидыша и привычного невынашивания были выявлены следующие факторы: возраст ($p < 0,001$), курение (ОР 1,52; 95% ДИ 1,14–2,04), употребление алкоголя (ОР 1,69; 95% ДИ 1,26–2,67), повторный брак (ОР 1,73; 95% ДИ 1,42–2,11), повышенный индекс массы тела ($p = 0,001$), воспалительные заболевания органов репродуктивной сис-

темы (ОР 1,66; 95% ДИ 1,28–2,14), миома матки (ОР 1,71; 95% ДИ 1,41–2,08), внематочная беременность (ОР 1,65; 95% ДИ 1,39–1,98), повышение уровня гликемии плазмы ($p < 0,001$), неразвивающаяся беременность (ОР 1,7; 95% ДИ 1,4–2,06), преждевременные роды (ОР 1,97; 95% ДИ 1,54–2,52). При этом у 7 (58,3%) женщин основной группы наблюдались спонтанные преждевременные роды, связанные с началом родовой деятельности, и у 5 (41,7%) – спонтанные преждевременные роды, связанные с родовым излитием околоплодных вод. У 2 (16,7%) женщин основной группы преждевременные роды были очень ранними, у 2 (16,7%) – ранними, у 3 (25%) – преждевременные роды в сроке 31–33 недели 6 дней, у 6 (50%) пациенток произошли поздние преждевременные роды. Анамнестические, клинические данные и характеристика течения настоящей беременности представлены в таблицах 1 и 2.

Для уточнения механизма регуляции апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием нами была проведена оценка мембранной экспрессии CD178⁺ молекул мононуклеарными клетками периферической венозной крови у пациенток исследуемых групп. Анализ результатов исследования показал более низкое относительное содержание CD178⁺ моноцитов (34,4 (7,1)%; 59,1 (10,4)%, $p < 0,001$) и CD178⁺ лимфоцитов (21,1 (10,1)%; 40,4 (6,6)%, $p < 0,001$) у женщин основной группы по сравнению с контрольной.

Нами также установлены особенности относительного количества CD178⁺ мононуклеарных клеток в основной группе женщин в зависимости от выраженности симптомов угрозы прерывания, таких как тянущие боли внизу живота, скудные кровянистые выделения из половых путей при угрожающем выкидыше, выраженные боли и кровянистые выделения из половых путей, открытие цервикального канала при начавшемся выкидыше. При сравнении пациенток с начавшимся выкидышем ($n = 18$) с женщинами, имевшими клиническую картину угрожающего выкидыша ($n = 32$), выявлено более низкое содержание CD178⁺ моноцитов (29,3 (5,2)%; 34,2 (7,3)%, $p = 0,017$) и CD178⁺ лимфоцитов (11 (6,0)%; 26,9 (6,9)%, $p < 0,001$) соответственно. При этом статистически значимых различий дальнейшего течения и исходов беременности при изучении данных подгрупп женщин выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Для уточнения механизмов апоптоза в развитии угрозы прерывания беременности нами был проведен анализ результатов, характеризующих апоптоз-индуцирующую способность мононуклеарных клеток крови пациенток основной группы, в зависимости от течения настоящей беременности. Ретроспективно женщины основной группы ($n = 50$) были разделены на две подгруппы, в зависимости от наличия таких осложнений гестации, как неразвивающаяся беременность ранних сроков, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды, родовое излитие околоплодных вод, преждевременные роды, с последующим анализом относительного количества CD178⁺ моноцитов в данных подгруппах. Принимая во внимание,

что у 7 (14%) пациенток основной группы диагностирована неразвивающаяся беременность ранних сроков, в дальнейшем проводилось наблюдение 43 женщин основной группы.

Мы установили, что у пациенток основной группы с развившимся угрожающим поздним выкидышем, проявляющимся болью внизу живота, скудными кровянистыми выделениями из половых путей, повышением тонуса матки, относительное содержание CD178⁺ моноцитов было ниже аналогичных показателей у женщин основной группы, не имевших данных осложнений ($p < 0,001$). Полученные результаты приведены в таблице 3.

Анализ относительного содержания CD178⁺ лимфоцитов у пациенток основной группы в зависимости от осложнений течения настоящей беременности не выявил статистически значимых изменений ($p > 0,05$ во всех случаях).

Обращает внимание выявленный нами результат снижения уровня CD178⁺ моноцитов в периферической венозной крови у беременных основной группы с развившимся угрожающим поздним выкидышем по сравнению с аналогичным показателем у женщин без него. Мы предположили, что данный показатель может быть использован как прогностический критерий развития угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания в I три-

Таблица 1. Анамнестическая, клиническая характеристика обследуемых женщин

Группа Параметр	Основная, n=50	Контрольная, n=30	Относительный риск
Анамнестические данные			
Курение, абс. (%)	13 (26)	2 (6,7)	1,52 (95% ДИ 1,14–2,04)
Употребление алкоголя, абс. (%)	21 (42)	3 (10)	1,69 (95% ДИ 1,26–2,67)
Повторный брак, абс. (%)	9 (18)	0 (0)	1,73 (95% ДИ 1,42–2,11)
Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, абс. (%)	13 (26)	1 (3,3)	1,66 (95% ДИ 1,28–2,14)
Миома матки, абс. (%)	8 (16)	0 (0)	1,71 (95% ДИ 1,41–2,08)
Внематочная беременность, абс. (%)	4 (8)	0 (0)	1,65 (95% ДИ 1,39–1,98)
Клиническая характеристика			
Возраст, годы	29 (26;33)	26 (23,3;28,8)	–
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 (4,5)	21,4 (3,3)	–
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,87 (0,54)	4,01 (0,52)	–

Таблица 2. Течение настоящей беременности у женщин исследуемых групп

Группа Параметр	Основная, n=50	Контрольная, n=30	Относительный риск
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	7 (14)	0 (0)	1,7 (95% ДИ 1,4–2,06)
Преэклампсия, абс. (%)	2 (4,65) n=43	1 (3,3)	–
Преждевременные роды, абс. (%)	12 (27,9) n=43	0 (0)	1,97 (95% ДИ 1,54–2,52)

Таблица 3. Относительное количество CD178⁺ моноцитов в периферической крови в подгруппах женщин основной группы в зависимости от наличия осложнений беременности M (SD)

Осложнения настоящей беременности	Содержание CD178 ⁺ моноцитов при настоящей беременности		p-значение
	у женщин с осложнением	у женщин без осложнения	
Неразвивающаяся беременность в I триместре	33,6 (6,6)% n=7	32,4 (7,3)% n=43	>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	29,7 (5,2)% n=30	41,4 (3,8)% n=13	<0,001
Угрожающие преждевременные роды	31,6 (6,2)% n=16	32,3 (7,5)% n=27	>0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	31,2 (6,7)% n=15	32,2 (7,4)% n=28	>0,05
Преждевременные роды	34,5 (4,3)% n=9	33,1 (7,5)% n=34	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы женщин с отсутствием осложнения настоящей беременности.

местре и привычным невынашиванием в анамнезе. Мы обследовали 43 беременных с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием и выявили, что у 31 пациентки относительное количество CD178⁺ моноцитов было равным или менее 37,7%; при этом у 30 из них развился угрожающий поздний выкидыш. У 12 женщин относительное количество CD178⁺ моноцитов составило более 37,7%, и беременность у них протекала без признаков угрожающего позднего выкидыша. При этом ROC-анализ показал отличную диагностическую ценность при сравнении подгруппы женщин без угрожающего позднего выкидыша с подгруппой женщин с развившимся угрожающим поздним выкидышем – AUC=0,97 (95% ДИ 0,87–0,99). Чувствительность составила 100% (95% ДИ 88,3–100), специфичность – 92,3% (95% ДИ 63,9–98,7), прогностическая ценность положительного результата – 96,8% (95% ДИ 88–96,8), прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% ДИ 77,4–100), точность – 97,6% (рисунок).

Точкой разделения (cut-off), соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза развития угрожающего позднего выкидыша, было значение 37,7%. Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при относительном количестве CD178⁺ моноцитов ≤37,7% прогнозируется развитие угрожающего позднего выкидыша; при относительном количестве CD178⁺ моноцитов >37,7% прогнозируется отсутствие развития угрожающего позднего выкидыша.

Преимуществами способа являются высокая точность – 97,6%, чувствительность – 100% и специфичность – 92,3%, хорошая воспроизводимость,

доступность метода, простота в интерпретации результатов обследования.

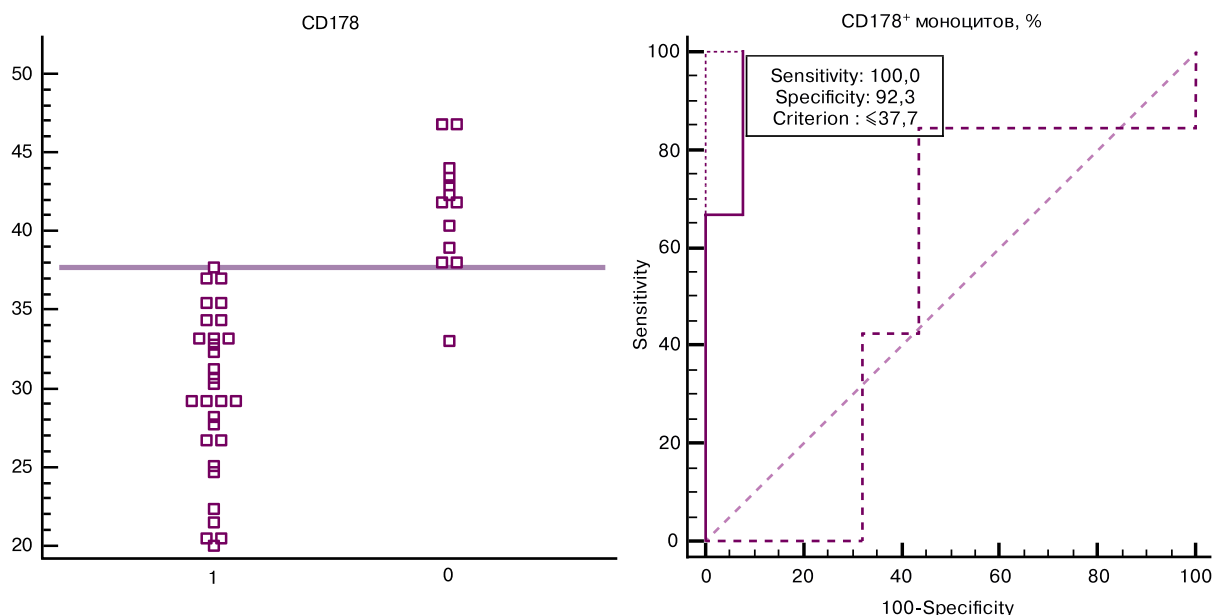
Полученные результаты указывают на перспективность исследований апоптоз-индуцирующей функции моноцитов на ранних сроках беременности с целью прогнозирования угрожающего позднего выкидыша.

Несмотря на накопленные данные, механизмы, лежащие в основе апоптоза плаценты, секрети специфических медиаторов и вазоактивных факторов до конца не расшифрованы.

Нормальное развитие плаценты подвергается нескольким последовательностям деления и дифференцировки клеток, после чего происходят инвазия клеток эмбрионального трофобласта в децидуальную оболочку и ремоделирование сосудистой сети для увеличения притока крови как к плаценте, так и к плоду. Затем происходит ремоделирование тканей с апоптотическими изменениями, которые приводят к дифференцировке клеток трофобласта [22, 23]. Кроме того, апоптоз способствует материнской иммунной толерантности к отцовским антигенам, экспрессируемым клетками трофобласта [5].

Считается, что моноциты и макрофаги необходимы для установления и поддержания беременности, поскольку они участвуют в разнообразных процессах, включая ремоделирование кровеносных сосудов, иммунную толерантность, иммуномодуляцию материнских децидуальных лимфоцитов и инициацию родов. Около 20–25% популяции децидуальных лейкоцитов на ранних сроках беременности участвуют в вышеперечисленных процессах, а также индуцируют апоптоз и удаление поврежденных клеток, устранение патогенных микроорганизмов [28]. Макрофаги и лимфоциты, поляри-

Рисунок. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа угрожающего позднего выкидыша по относительному количеству CD178⁺ моноцитов в периферической венозной крови у беременных с угрозой прерывания в I триместре и привычным невынашиванием ранних сроков
(0 – подгруппа женщин без угрожающего позднего выкидыша, 1 – подгруппа женщин с угрожающим поздним выкидышем).



зованные в подтип M2 и T2, играют важную роль в поддержании иммунной толерантности на ранних сроках беременности, тогда как клетки, поляризованные в подтип M1 и T1, могут способствовать прерыванию беременности [21, 23].

Система Fas-FasL является одним из наиболее важных индукторов апоптоза, и нарушения экспрессии одной из этих молекул может быть достаточно, чтобы повлиять на процессы апоптоза трофобласта и поставить под угрозу процесс имплантации или помешать развитию беременности.

Известно, что апоптоз клеток эндометрия способствует имплантации плодного яйца путем взаимодействия Fas, экспрессируемого клетками трофобласта, и FasL на моноцитах и лимфоцитах [28, 29]. Кроме того, макрофаги, экспрессирующие CD178, индуцируют апоптоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток спиральных артерий матки, экспрессирующих CD95, что обеспечивает инвазию вневорсинчатого трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки с последующим расширением этих сосудов и обеспечением достаточного кровотока в плаценте, независимо от влияния сосудосуживающих факторов [28, 29, 30].

Вероятно, снижение уровня CD178⁺ моноцитов при угрозе прерывания беременности в I триместре может явиться одним из факторов, приводящих к нарушению процессов апоптоза, и обуславливать развитие угрожающего позднего выкидыша у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.

Заключение

Таким образом, снижение относительного количества CD178⁺ моноцитов у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе относится к возможным патогенетическим факторам развития угрожающего позднего выкидыша.

Литература/References

1. Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Бурменская О.В., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 5-10. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.5-10>. [Horoshkevaya O.V., Tetruashvili N.K., Burmenskaya O.V., Agadzhanova A.A., Trofimov D.Yu. Rol' antigenov glavnogo kompleksa gistosovместимости v realizacii privychnogo vykidysya. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; 3: 5-10. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.5-10>. (in Russian)].
2. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 5-10. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V., Magomedova A.M. Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze nevnashivaniya beremennosti. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; 7: 5-10. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>. (in Russian)].
3. Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности сывороточного содержания dcr3 на ранних сроках беременности при привычном невынашивании. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (Приложение): 264. [Kroshkina N.V., Batrak N.V. Osobennosti syvorotochnogo soderzhaniya dcr3 na rannikh srokakh beremennosti pri privychnom nevnashivanii. *Meditsinskaya immunologiya/Medical immunology*. 2017; 19(S): 264. (in Russian)].
4. Кречетова Л.В., Степанова Е.О., Николаева М.А., Вторушина В.В., Голубева Е.Л., Хачатрян Н.А., Тетруашвили Н.К., Сухих Г.Т. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем при предгестационной иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 37-43. [Krechetova L.V., Stepanova E.O., Nikolaeva M.A., Vtorushina V.V., Golubeva E.L., Khachatryan N.A. et al. Time course of changes in the peripheral blood lymphocyte subpopulation composition of women with recurrent miscarriage during pregravid immunocytotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; 4: 37-43. (in Russian)].
5. Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В., Степанова Е.О., Голубева Е.Л., Николаева М.А., Сухих Г.Т. Динамика выработки антиотцовских антилейкоцитарных антител при иммунизации алогичными клетками женщин с привычным выкидышем. *Акушерство и гинекология*. 2015; 3: 16-20. [Krechetova L.V., Khachatryan N.A., Tetruashvili N.K., Vtorushina V.V., Stepanova E.O., Golubeva E.L. et al. Trend in the production of anti-leukocyte antibodies against paternal antigens during allogeneic cell immunization in women with recurrent miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; 3: 16-20. (in Russian)].
6. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2: 5-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12>. [Menzhinskaya I.V., Vanko L.V. Antifosfolipidnyye antitela kak diagnosticheskiye markery akusherskogo antifosfolipidnogo sindroma. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 2: 5-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12>. (in Russian)].
7. Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А., Чудотворов К.Н., Седихин В.Ю., Сельков С.А. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 72-77. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.72-77>. [Chepanov S.V., Krivonos M.I., Arzhanova O.N., Shlyahatenko T.N., Saidov N.H., Kornysheva E.A. et al. Harakteristika autoantitel, associirovannykh s nevnashivaniem beremennosti. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 3: 72-77. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.72-77>. (in Russian)].
8. Кометова В.В., Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Маланина Е.Н., Богдасаров А.Ю., Вознесенская Н.В. Особенности содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста в сыворотке крови у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированными с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 74-80. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.74-80>. [Kometova V.V., Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu., Malanina E.N., Bogdasarov A.Yu., Voznesenskaya N.V. Osobennosti soderzhaniya placentarnogo, trombocitarnogo i sosudistogo endotelial'nogo faktorov rosta v syvorotke krovi u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti, associirovannymi s hronicheskim endometritom. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4: 74-80. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.74-80>. (in Russian)].
9. Трифонова Е.А., Ган'жа О.А., Габидулина Т.В., Девят'ярова Л.Л., Сотникова Л.С., Степанов В.А. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных метаанализов. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 14-20. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>. [Trifonova E.A., Gan'zha O.A., Gabidulina T.V., Devyat'yarova L.L., Sotnikova L.S., Stepanov V.A. Geneticheskiye faktory v razvitiy privychnogo nevnashivaniya beremennosti: obzor dannykh meta-analizov. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4: 14-20. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>. (in Russian)].
10. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., van Lith J.M., Claas F.H., Bloemenkamp K.W. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage:

- A systematic review and meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015; 76(5): 362-73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2015.02.004>.
11. Dambaeva S.V., Lee D.H., Sung N., Chen C.Y., Bao S., Gilman-Sachs A. et al. Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(2): 94-103. <https://dx.doi.org/10.1111/aji.12453>.
 12. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4, Suppl.): 53-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>.
 13. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014; 27(5): 253. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>.
 14. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Титченко Ю.П., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С., Аршакян А.К., Ушакова С.В. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие. СПб.; 2014. 31с. [Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dub N.V., Titchenko YU.P., Ovchinnikova V.V. et al. Pregravidarnaya podgotovka zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti i hronicheskim endometritom. Uchebnoe posobie. SPb.; 2014. 31p. (in Russian)].
 15. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 64 с. [Suhikh G.T., Shurshalina A.V. Hronicheskij endometrit. Rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2013. 64 p. (in Russian)].
 16. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(22): 2141-8. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504927>.
 17. Howard J.A. *Carp, Howard C.* Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment. 2nd ed. CRC Press; 2014: 339-49.
 18. Булатова Ю.С., Тетраушвили Н.К., Высочкин М.Ю. Провоспалительные факторы митохондриального происхождения в патогенезе привычных выкидышей и ранних преждевременных родов. *Акушерство и гинекология.* 2017; 8: 5-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.5-9>. [Bulatova Yu.S., Tetraushvili N.K., Vysokih M.Yu. Provospalitel'nye faktory mitohondrial'nogo proiskhozhdeniya v patogeneze privychnyh vykidyshej i rannih prezhdevremennyh rodov. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; 8: 5-9. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.5-9>. (in Russian)].
 19. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015; 15(3): 35-9. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515335-39>. [Batrak N.V., Malyskhina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. Kliniko-immunologicheskiye osobennosti beremennykh s privychnym nevnashivaniyem v anamneze. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa/Russian obstetrician-gynecologist messenger. 2015; 15(3): 35-9. doi: 10.17116/rosakush201515335-39. (in Russian)].
 20. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., Базина М.И., Башмакова Н.В., Боровкова Л.В., Брюхина Е.В., Буштырева И.О., Волков В.Г., Гуреев Д.Л., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Георгиева А.Т., Иванова Т.В., Константинова О.Д., Коротких И.Н., Кравченко Е.Н., Крамарский В.А., Кулешов В.М., Лебеденко Е.Ю., Мальцева Л.И., Манухин И.Б., Мартиросян С.В., Михельсон А.Ф., Олина А.А., Пашов А.И., Рогожина Е.И., Сахаудинова И.В., Селихова М.С., Серова О.Ф., Синчихин С.П., Сичинава Л.Г., Тапильская Н.И., Цхай В.Б., Ярмолинская М.И. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2). *Акушерство и гинекология.* 2018; 8: 111-21. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.111-21>. [Savel'eva G.M., Akсенenko V.A., Andreeva M.D., Bazina M.I., Bashmakova N.V., Borovkova L.V. et al. Iskhody
 - vtoroy poloviny beremennosti u pacientok s privychnym vykidysheym v anamneze (rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya TRISTAN-2). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; 8: 111-21. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.111-21>. (in Russian)].
 21. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Характеристика факторов апоптоза у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология.* 2015; 17(Приложение): 259. [Batrak N.V., Malyskhina A.I., Sotnikova N.Yu. Harakteristika faktorov apoptoza u zhenshchin s ugrozhayushchim vykidysheym i privychnym nevnashivaniem beremennosti. Medicinskaya immunologiya/Medical Immunology. 2015; 17(S): 259. (in Russian)].
 22. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Грачева М.И., Вавина О.В., Озернюк Н.Д., Борис Д.А. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015; 3: 11-5. [Sukhikh G.T., Krasnyy A.M., Kan N.E., Mayorova T.D., Tyutyunnik V.L., Khovkhayeva P.A. et al. Apoptoz i ekspressiya fermentov antioksidantnoy zashchity v platsente pri preeklampsii. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; 3: 11-5. (in Russian)].
 23. Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности регуляции fas-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11(3): 510-2. [Sotnikova N.Yu., Malyskhina A.I., Kroshkina N.V., Batrak N.V. Osobennosti regulatsii fas-zavisimogo apoptoza pri privychnom nevnashivanii beremennosti rannikh srokov. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal/Russian journal of immunology. 2017; 11(20). № 3: 510-2. (in Russian)].
 24. Huang G., Nishimoto K., Yang Y., Kleinerman E.S. Participation of the Fas/FasL signaling pathway and the lung microenvironment in the development of osteosarcoma lung metastases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 804: 203-17. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7_11.
 25. Aronin A., Amsili S., Prigozhina T.B., Tzaka K., Shen R., Grinnmann L. et al. Highly efficient, in-vivo Fas-mediated apoptosis of B-cell lymphoma by hexameric CTLA4-FasL. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7(1): 64. <https://dx.doi.org/10.1186/s13045-014-0064-6>.
 26. Alta T.A. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017; 33(9): 449-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2017.06.012>.
 27. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Способ прогнозирования угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе. Патент на изобретение RU 2592241 13.05.2015. [Malyskhina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Batrak N.V. Sposob prognozirovaniya ugrozhayushchego pozdnego vykidysha u zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti rannikh srokov i privychnym nevnashivaniem v anamneze. Patent na izobretenie RU 2592241 13.05.2015. (in Russian)].
 28. Ding J., Yin T., Yan N., Cheng Y., Yang J. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43(6): 2376-86. <https://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2019.4146>.
 29. Salomon C., Yee S., Scholz-Romero K., Kobayashi M., Vaswani K., Kvaskoff D. et al. Extravillous trophoblast cells-derived exosomes promote vascular smooth muscle cell migration. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 175. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00175>.
 30. Banzato P.C.A., Daher S., Traina E., Torloni M.R., Gueuvoghlian-Silva B.Ya. et al. FAS and FAS-L genotype and expression in patients with recurrent pregnancy loss. *Reprod. Sci.* 2013; 20(9): 1111-5. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719113477488>.

Поступила 24.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 24.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Батрак Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Тел.: +7(962)160-01-33. E-mail: batrakn@inbox.ru. ORCID 0000-0002-5230-9961. 153012, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8.

Малышкіна Анна Ивановна, д.м.н., профессор, директор, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ivniimid@inbox.ru. 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; 153012, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8.

Сотникова Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая лабораторией клинической иммунологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, кафедра патофизиологии и иммунологии, ФГБУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ivniimid@inbox.ru. 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; 153012, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8.

Крошкина Наталья Владимировна, к.б.н., научный сотрудник, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России. Тел.: +7(980)693-18-22. E-mail: ivniimid@inbox.ru. 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

About the authors:

Nataliya V. Batrak, PhD, assistant of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, FSBI «Ivanovo State Medical Academy». Tel.: +7(962)160-01-33. E-mail: batrakn@inbox.ru. ORCID 0000-0002-5230-9961. 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation.

Anna I. Malysheva, MD, professor, Director, FSBI «Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V. N. Gorodkov», Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, FSBI «Ivanovo State Medical Academy». E-mail: ivniimid@inbox.ru. 20 Pobedy Str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation.

Natalya Yu. Sotnikova, MD, professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, FSBI «Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V. N. Gorodkov», Department of Pathophysiology and Immunology, FSBI «Ivanovo State Medical Academy». E-mail: ivniimid@inbox.ru. 20 Pobedy Str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation.

Natalya V. Kroshkina, PhD., researcher, FSBI «Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V. N. Gorodkov». Tel.: +7(980)693-18-22. E-mail: ivniimid@inbox.ru. 20 Pobedy Str., Ivanovo, 153045, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

К.В. КОСТЮКОВ¹, О.В. ИОНОВ^{1,2}, М.Н. ШАКАЯ^{1,2}**ОЦЕНКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ДИСКОРДАНТНОМ ВЕСЕ
НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ ДВОЙНИ**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия²Кафедра неонатологии клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Дискордантный рост плодов при многоплодии встречается нередко, а выраженное различие в массе является фактором неблагоприятного исхода.

Цель. Оценить перинатальные исходы при выраженной (более 25%) дискордантности веса новорожденных из двойни.

Материалы и методы. Проведено исследование 485 беременных и их 959 новорожденных. На основании разницы массы тела новорожденных были сформированы две группы — с дискордантностью и без нее, в которых проводилась оценка антенатального и неонатального периодов.

Результаты. Дискордантность выявлена у 18,8% двоен. Частота антенатальной смертности в группе с дискордантностью составила 6,6%, без — 1,3%, $p=0,008$. Медиана гестационного возраста новорожденных с дискордантным весом составила 33,6 недель, при симметричном — 36, $p<0,001$. Вес новорожденных с дискордантностью был значительно меньше — 1654 г и без — 2386 г, $p<0,001$. Частота неонатальной смертности при дискордантном весе — 9,1%, при симметричном — 1%, $p<0,001$. Частота неонатальной заболеваемости преобладала у новорожденных с дискордантным весом — 21,6% и 6,1% ($p=0,002$).

Заключение. Дискордантность при двойне является фактором риска антенатальной гибели, преждевременных родов и оперативного родоразрешения. В то же время дискордантность повышает частоту неонатальной заболеваемости (респираторные и неврологические нарушения) и смертности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, замедление роста одного плода из двойни, дискордантный вес.

Вклад авторов. Костюков К.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Ионов О.В.: получение данных для анализа, написание текста рукописи; Шакая М.Н.: получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Костюков К.В., Ионов О.В., Шакая М.Н. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 78-84
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.78-84>

©A group of authors, 2020

K.V. KOSTYUKOV¹, O.V. IONOV^{1,2}, M.N. SHAKAYA^{1,2}**PERINATAL OUTCOMES OF TWIN PREGNANCIES
WITH BIRTH WEIGHT DISCORDANCE**¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Birth weight discordance in multiple pregnancies is not uncommon, and significant birth weight difference is a risk factor for adverse outcomes.

Aim. To investigate perinatal outcomes of twin pregnancies with significant (over 25%) birth weight discordance.

Material and methods. The study comprised 485 pregnant women and their 959 newborns. Two groups were formed based on the presence or absence of birth weight discordance, in which the antenatal and neonatal periods were analyzed.

Results. Birth weight discordance was detected in 18.8% of twins. The antenatal mortality rate in groups with and without birth weight discordance was 6.6% and 1.3%, respectively, $p = 0.008$. The median gestational age of twins with and without birth weight discordance was 33.6 and 36.0 weeks, respectively, $p < 0.001$. Twins with birth weight discordance had significantly lower birth weight (1654 g) than concordant twins (2386 g), $p < 0.001$. The

neonatal mortality rate of twins with birth weight discordance was 9.1% compared with 1% in concordant twins, $p < 0.001$. Discordant twins had higher neonatal morbidity (21.6%) than concordant twins (6.1%), ($p = 0.002$).

Conclusion. Twin birth weight discordance is a risk factor for antenatal death, premature birth, and surgical delivery. At the same time, birth weight discordance is associated with high neonatal morbidity (respiratory and neurological disorders) and mortality.

Keywords: multiple gestation pregnancy, fetal growth restriction of one twin, birth weight discordance.

Authors' contributions. Kostyukov K.V.: conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, statistical analysis, manuscript preparation; Ionov O. V.: data collection and analysis, manuscript preparation; Shakaya M.N.: data collection and analysis, manuscript preparation.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Kostyukov K.V., Ionov O.V., Shakaya M.N.
Perinatal outcomes of twin pregnancies with birth weight discordance.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2020; 5: 78–84 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.78-84>

В последние десятилетия частота многоплодных беременностей непрерывно растет в связи с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), поздним репродуктивным возрастом первородящих, наступлением беременности после отмены оральных контрацептивов [1]. Многоплодная беременность ассоциирована с высоким риском развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плодов. Замедление роста одного или обоих плодов при двойне является одной из главных причин перинатальных потерь [2]. Частота встречаемости данного патологического состояния при монохориальной двойне составляет 15–25%, при дихориальной – 5–10% [3].

Изучить особенности роста плодов при многоплодной беременности можно двумя способами: оценить соответствие веса каждого плода нормативным значениям и определить разницу, или дискордантность, их предполагаемой массы. Важно отметить, что, даже если вес близнецов соответствует норме, но имеет место разница в весе между ними, риск неблагоприятных исходов повышается [2].

Обычно дискордантность в весе плодов при отсутствии других патологических состояний позволяет предположить, что у одного из них имеется замедление роста. Согласно рекомендациям Национального института здоровья и медицинской помощи Соединенного Королевства, разница в весе плодов из двойни более 25% является важным клиническим признаком замедления роста плода [4]. Аналогично, Американским колледжем акушеров и гинекологов для диагностики значимого дискордантного роста близнецов принята разница в предполагаемой массе 25% [5]. Разница в весе плодов рассчитывается по следующей формуле: $((A - B) \times 100) / A$, где A – вес большего плода; B – меньшего.

Известно несколько факторов, приводящих к дискордантности роста плодов при многоплодной беременности. Эти факторы, в зависимости от этиологии, можно разделить на три группы – материнские, плодовые и плацентарные [6]. К материнским факторам обычно относят возраст беременной, антропометрические характеристики, паритет, использование вспомогательных репродуктивных технологий, соматическую и гинекологическую

патологию. Плодовые факторы риска развития дискордантного роста включают монохориальный тип плацентации, внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом, генетическую аномалию одного из плодов. К плацентарным факторам можно отнести предлежание, отслойку плаценты, аномальное (оболочечное или краевое) отхождение пуповины, неравномерное разделение плацентарной территории при монохориальной двойне, тип, размер и количество сосудистых анастомозов монохориальной плаценты.

Крайне важно установить связь между дискордантным ростом плодов и перинатальными осложнениями, так как это влияет на тактику ведения беременности. При этом определение влияния дискордантного роста плодов на перинатальные исходы представляет определенные сложности [7]. В большинстве опубликованных по данной теме работ встречаются такие ограничения, как исследование небольшой выборки, отсутствие точного датирования срока беременности, наличие акушерских и соматических осложнений, хромосомных аномалий и пороков развития плодов, отсутствие данных о показаниях к родоразрешению и его методе, о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [8, 9]. Наличие этих ограничений не позволяет сделать вывод об истинном влиянии дискордантности на перинатальные исходы.

В связи с вышесказанным, целью данного исследования явилась оценка перинатальных исходов при дискордантности веса новорожденных из двойни более 25%.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 485 беременных и их 959 новорожденных, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2014–2019 гг.

Критерии включения: беременность двойней вне зависимости от типа хориальности.

Критерии исключения: многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни), хромосомные

аномалии у одного или обоих плодов, фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии при монохориальной двойне.

Срок беременности рассчитывался на основании первого дня последней менструации или копчико-теменного размера большего плода, измеренного в 10–14 недель беременности.

Для расчета дискордантности веса новорожденных применялась следующая формула: $((A-B) \times 100)/A$, где A – вес большего плода; B – меньшего. Критерием значимой дискордантности считалась разница в весе более 25%. На основании этого были сформированы: группа новорожденных с дискордантностью (разница 25% и более) и группа с симметричным весом (разница менее 25%).

Характеристика групп беременных включала возраст, индекс массы тела, паритет, тип наступления беременности. Оценка антенатального течения беременности проводилась на основании данных о внутриутробной гибели плода, методе родоразрешения (кесарево сечение, естественные роды), показаниях к родоразрешению (плодовые, материнские), а также наличии гестационного диабета и преэклампсии.

Оценка неонатальных исходов включала: гестационный возраст и массу тела новорожденных, оценку по шкале Апгар к концу 1-й и 5-й минут жизни, потребность в проведении лечения и выхаживания в условиях ОРИТН, продолжительность пребывания в ОРИТН, частоту развития внутрижелудочковых кровоизлияний как внутриутробно, так и в неонатальном периоде, развитие бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных. Неонатальная смертность регистрировалась до момента выписки из стационара. Долгосрочные исходы у выписанных из стационара пациентов в ходе данного исследования не оценивались.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных и построения графиков использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t -test. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты

В ходе исследования установлено, что выраженная, более 25%, дискордантность веса новорожденных была у 18,8% ($n=91$) двоен, у 81,2% ($n=394$)

пациенток на протяжении беременности отмечался симметричный рост плодов.

В исследуемых группах статистически различался возраст беременных – дискордантность веса новорожденных встречалась чаще у беременных более молодого возраста – 32,9 года, в то время как при симметричном весе возраст беременных составлял 34,3 года, $p=0,02$.

Значимые различия исследуемых групп по таким характеристикам, как индекс массы тела (ИМТ) беременных, паритет, тип наступления беременности, а также осложнения беременности (гестационный диабет и преэклампсия) выявлены не были.

Частота антенатальной смертности в исследуемой когорте составила 2,3% ($n=11$). Сравнение данного показателя в группах показало значительное его увеличение при наличии дискордантности – 6,6% ($n=6$); при симметричном весе внутриутробная гибель встречалась в 1,3% случаев ($n=5$), $p=0,008$, отношение шансов 5,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–16,1).

Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение. При этом его частота в группе с дискордантным весом была выше, чем с симметричным – 95,6% и 83,2% соответственно, $p=0,002$.

Также в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия показаний к родоразрешению. Беременные с дискордантным весом новорожденных значительно чаще родоразreshались по показаниям со стороны плодов – в 53,8%, при симметричном – только в 11,7% случаев, $p < 0,001$. У пациенток из группы с симметричным весом новорожденных первое место среди показаний к родоразрешению занимали материнские – 36,3%, в то время как при дискордантном – в 20,9%, $p < 0,001$.

Большинство беременных – 362 (74,6%) пациентки были родоразрешены преждевременно, до 37 недель. Сравнение частоты преждевременных родов в исследуемых группах показало значимое различие – 94,5% ($n=86$) при дискордантном весе и 70,1% ($n=276$) – при симметричном, $p < 0,001$.

Клинические характеристики беременных и антенатального периода исследуемых групп представлены в таблице 1.

Гестационный возраст новорожденных отличался в исследуемых группах – медиана в группе с дискордантным весом составила 33,6 недель, в то время как при симметричном – 36 недель, $p < 0,001$.

Анализ массы тела новорожденных показал значительно меньшие медианные значения при наличии дискордантности по сравнению с группой с симметричным весом – 1654 и 2386 г соответственно, $p < 0,001$.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых к концу первой минуты жизни оценка составляла 6 баллов и менее, к концу пятой минуты – 7 баллов и менее. В группе с дискордантным весом количество детей с низкой оценкой по шкале Апгар было значительно больше, чем с симметричным – на 1-й минуте

38,6% и 13%, на 5-й – 44,3% и 14,8% соответственно ($p<0,001$).

Анализ ранней неонатальной смертности выявил значительное увеличение этого показателя в группе с дискордантным весом новорожденных. Так, при симметричном весе неонатальная смертность составила 1% (8 детей), а при дискордантном – 9,1% (16 детей), $p<0,001$, отношение шансов 9,7 (95% ДИ 4,3–21,7). При этом обращает на себя внимание отсутствие статистической значимости в частоте данного показателя между новорожденными с отставанием веса и с нормальным весом – 1,2% (11 из 959) и 0,5% (5 из 959) соответственно, $p=0,21$. Дополнительно хочется отметить, что все случаи неонатальной смертности отмечались только среди детей, родоразрешенных оперативно.

Сравнение частоты осложнений неонатального периода показало их преобладание в группе с дискордантным весом. Так, частота госпитализаций в ОРИТН при дискордантном весе составляла 81,8% ($n=144$), при симметричном – 44,8% ($n=351$), $p<0,001$. Длительность пребывания в ОРИТН также была больше при дискордантном весе – 8 дней

против 5, $p<0,001$. В ходе анализа неонатальной заболеваемости установлено повышение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, включая врожденные, и развитие бронхолегочной дисплазии у новорожденных с дискордантным весом по сравнению с детьми, вес которых был симметричным – 21,6% против 4,5% ($p<0,001$) и 6,1% против 0,9% ($p=0,002$).

Клинические характеристики новорожденных и неонатального периода исследуемых групп представлены в таблице 2.

Обсуждение

Замедление роста одного или обоих плодов при многоплодной беременности является одной из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Диагностика данного патологического состояния возможна с помощью оценки соответствия веса каждого плода нормативным значениям или определения разницы или дискордантности их предполагаемой массы. Важно отметить, что, даже если вес близнецов соответствует норме, но имеет

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период

Параметры	Симметричный вес, $n=394$	Дискордантный вес, $n=91$	p
Возраст беременной, лет	34,3 (5,1)	32,9 (4,8)	0,02
ИМТ, кг/м ²	23,8 (4,9)	24,1 (5,3)	0,23
Первобеременные, n (%)	205 (52)	53 (58,2)	0,29
Наступление беременности в результате ВРТ, n (%)	278 (70,6)	67 (73,6)	0,53
Гестационный сахарный диабет, n (%)	37 (9,4)	4 (4,4)	0,15
Преэклампсия, n (%)	2 (2,2)	28 (7,11)	0,09
Аntenатальная гибель плода, n (%)	5 (1,3)	6 (6,6)	0,008
Показания к родоразрешению, n (%)			
- плодовые	46 (11,7)	49 (53,8)	<0,001
- материнские	143 (36,3)	19 (20,9)	
- спонтанные роды	205 (52)	23 (25,3)	
Оперативное родоразрешение, n (%)	328 (83,2)	87 (95,6)	0,002
Преждевременные роды, n (%)	276 (70,1)	86 (94,5)	<0,001

Таблица 2. Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период

Параметры	Симметричный вес, $n=783$	Дискордантный вес, $n=176$	p
Гестационный возраст, недель	36 (34,1;37)	33,6 (31,4;34,7)	<0,001
Масса тела, г	2386 (2000;2645)	1654 (1176;2105)	<0,001
Оценка по Апгар, 1-я минута ≤ 6 баллов, n (%)	102 (13)	68 (38,6)	<0,001
Оценка по Апгар 5-я минута ≤ 7 баллов, n (%)	116 (14,8)	78 (44,3)	<0,001
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	351 (44,8)	144 (81,8)	<0,001
Длительность госпитализации в ОРИТН, сутки	5 (3;8)	8 (4;21)	<0,001
Неонатальная смертность, n (%)	8 (1)	16 (9,1)	<0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния, включая врожденные n (%)	48 (6,1)	38 (21,6)	<0,001
Бронхолегочная дисплазия n (%)	7 (0,9)	8 (4,5)	0,002
Ретинопатия недоношенных n (%)	7 (0,9)	4 (2,3)	0,13

место разница в весе между ними, риск неблагоприятных исходов повышается [2]. Обычно дискордантность в весе плодов при отсутствии других патологических состояний позволяет предположить, что у одного из них имеется замедление роста. Согласно рекомендациям Национального института здоровья и медицинской помощи Соединенного Королевства и Американского колледжа акушеров и гинекологов, наличие разницы между предполагаемыми массами плодов более 25% является признаком замедления роста [4, 5]. В то же время существует дискуссия относительно определения значимой дискордантности веса новорожденных, влияющей на перинатальные исходы. В данном исследовании использовался уровень отсечки в 25%. Miller et al. установили, что разница в весе на 20% может быть обнаружена приблизительно у 16% двоен [10]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, посвященном перинатальной летальности при беременности двойней, установлено, что границей отсечки дискордантности веса, влияющей на данный показатель для дихориальной двойни, является 15%, а для монохориальной – 25% [9]. Частота новорожденных с дискордантностью веса более 25% в настоящем исследовании составила 18,8%, что сопоставимо с приведенными выше данными.

В нашем исследовании оценка антенатального периода не выявила статистически значимого различия между группами по частоте таких акушерских осложнений, как гестационный диабет и преэклампсия. По данным Machado et al., проанализировавших течение 1051 беременности двойней, влияния типа хориальности и дискордантного роста плодов на развитие преэклампсии также выявлено не было [11].

Частота антенатальной смертности в данном исследовании составила 2,3%. В ходе анализа данного показателя в группах было подтверждено предположение влияния на него дискордантного роста – риск антенатальной гибели повышен в 5,5 раза (ОШ 5,492; 95% ДИ 1,571–16,11) по сравнению с группой с симметричным весом.

В большом проспективном исследовании, которое включало 3005 беременностей двойней, частота антенатальной гибели плодов варьировала от 6,5 до 19,1 на 1000 плодов, что в целом сопоставимо с полученными нами данными [12].

Большинство (95,6%) беременных с дискордантным весом новорожденных были родоразрешены оперативно, путем операции кесарева сечения. Схожий процент оперативного родоразрешения двойни был продемонстрирован Carter et al. – частота кесарева сечения превышала 94% [13]. Аналогичные данные были получены в исследованиях Al Riyami и Fumagalli – процент кесаревых сечений составил 94% и 97% соответственно [14, 15]. Интересные данные представили Lee et al., которые показали зависимость частоты кесарева сечения при двойне от гестационного возраста [16]. В их исследовании 98% беременностей на 35-й неделе заканчивались кесаревым сечением, но процент постепенно уменьшался с увеличением срока, и на 38-й неделе только 52% родов были оперативными.

Также высокую частоту операции кесарева сечения при дискордантности веса можно объяснить необходимостью экстренного родоразрешения при ухудшении состояния плода с замедлением роста.

Определение оптимального срока родоразрешения при многоплодной беременности является непростой задачей, решение которой зависит от многих факторов. В данном исследовании 74,6% беременностей закончились преждевременно, до 37 недель беременности. В ряде опубликованных исследований частота преждевременных родов при двойне варьирует от 54,4% до 87% [17, 18]. Беременные с выраженной дискордантностью веса плодов, как правило, родоразрешаются преждевременно из-за риска внутриутробной гибели плода с отставанием, что было подтверждено в ходе данного исследования. Средний гестационный возраст новорожденных с дискордантным весом составил 33,6 недели, частота преждевременных родов – 94,5%. Это также сопровождалось превашированием показаний к родоразрешению со стороны плодов в данной группе. При этом известно, что гестационный возраст при рождении является основной детерминантой перинатального исхода как при одноплодной, так и многоплодной беременности [19, 20]. Вполне возможно, что наблюдаемая более высокая частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности у новорожденных с дискордантностью может быть результатом ятрогенных преждевременных родов, предпринятых для снижения частоты антенатальной смертности, а не следствием несоответствия веса. Однако, по данным Di Mascio et al., которые проанализировали исходы детей из двойни, рожденных после 34 недели, повышенный риск неонатальной заболеваемости был характерен для новорожденных с дискордантным весом [21]. Это позволило авторам предположить, что дискордантность веса новорожденных является независимым фактором, негативно влияющим на перинатальный исход, даже в более позднем гестационном возрасте.

Сравнение неонатальных исходов, представленных в нашем исследовании, показало влияние дискордантности веса новорожденных на частоту заболеваемости и смертности. Кроме того, масса тела новорожденных с дискордантностью была закономерно меньше, чем у детей с симметричным ростом. На этот факт могло повлиять не только замедление роста одного из плодов, но и более раннее родоразрешение в этой группе.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах. В группе с дискордантным весом количество детей с оценкой по шкале Апгар 6 баллов и менее на 1-й минуте составило 38,6% и 7 баллов и менее на 5-й – 44,3%, что значительно превосходило частоту низких оценок при симметричном весе новорожденных. Timur et al. также обнаружили, что неблагоприятные перинатальные исходы, в том числе очень низкая масса тела при рождении и низкие баллы по шкале Апгар, чаще встречались у новорожденных из двойни, чем при одноплодной беременности [22].

Новорожденные с дискордантным весом значительно чаще госпитализировались в ОРИТН, что также сопровождалось более длительным пребыванием в стационаре по сравнению с группой детей с симметричным весом. Закономерно, что неонатальная заболеваемость у новорожденных с дискордантностью веса была выше. Так, частота внутрижелудочковых кровоизлияний, включая врожденные, при наличии дискордантности повышалась в 3,6 раза, что подтверждается опубликованными работами. Hack et al. выявили более высокую частоту неврологической патологии у новорожденных с дискордантным весом [3]. По данным D'Antonio et al., риск неврологической патологии увеличивался с увеличением процента дискордантности [9].

В ходе данного исследования установлено, что частота ранней неонатальной смертности была в 9,7 раза выше при наличии дискордантного веса новорожденных (ОШ 9,688; 95% ДИ 4,298–21,71). При этом статистически значимая разница неонатальной смертности между меньшим и большим новорожденными в дискордантной паре выявлена не была. Возможно, отсутствие данной взаимосвязи может быть объяснено большим влиянием недоношенности.

Результаты нашего исследования показали, что дискордантный вес связан как с антенатальной летальностью, так и с неонатальной заболеваемостью и смертностью. В связи с чем многоплодная беременность с дискордантным ростом плодов должна рассматриваться как беременность высокого риска. Несмотря на представленные результаты, несоответствие в весе само по себе не должно использоваться в качестве основного показателя для досрочного родоразрешения с целью снижения антенатальной смертности, так как ятрогенные преждевременные роды могут увеличивать риск неблагоприятных исходов.

Основными ограничениями данного исследования являются ретроспективный и нерандомизированный дизайн, количественные различия между группами, а также отсутствие стратификации исходов в зависимости от типа хориальности. Известно, что причины дискордантного роста плодов при дихориальной и монохориальной беременностях различны, а наличие специфических осложнений монохориальной беременности может значительно влиять на перинатальные исходы. Несмотря на отсутствие стратификации групп по типу хориальности, в настоящем исследовании для устранения потенциальных факторов, влияющих на перинатальные исходы, были исключены случаи фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома обратной артериальной перфузии, хромосомные нарушения и врожденные пороки развития плодов. Сильной стороной исследования является достаточная выборка из 485 беременных женщин и их 959 новорожденных, а также обработка данных, полученных в одном учреждении.

Данное исследование позволило оценить влияние дискордантности веса новорожденных из двойни на перинатальные исходы. Однако требу-

ются дальнейшие исследования влияния недоношенности и типа хориальности на частоту неблагоприятных исходов у новорожденных с дискордантным весом. Необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования, чтобы доказать истинное влияние дискордантного роста плодов на перинатальные исходы.

Заключение

Дискордантный рост плодов из двойни является фактором риска преждевременных родов и оперативного родоразрешения. Дискордантность оказывает влияние как на частоту антенатальной летальности, так и неонатальной заболеваемости и смертности. При этом возможно, что ряд осложнений неонатального периода у новорожденных с дискордантным весом можно связать с влиянием недоношенности.

Литература/References

1. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. NCHS Data Brief. 2012 Jan; (80): 1-8.
2. Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. Semin. Neonatol. 2002; 7(3): 177-85. <https://dx.doi.org/10.1053/siny.2002.0105>.
3. Hack K.E., Derks J.B., Elias S.G., Franx A., Roos E.J., Voerman S.K. et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. BJOG. 2008; 115(1): 58-67. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01556.x>.
4. Visintin C., Muggleston M.A., James D., Kilby M.D.; Guideline Development Group. Antenatal care for twin and triplet pregnancies: summary of NICE guidance. BMJ. 2011; 343: d5714. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5714>.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 134: fetal growth restriction. Obstet. Gynecol. 2013; 121(5): 1122-33. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9>.
6. Lewi L., Devlieger R., De Catte L., Deprest J. Growth discordance. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28(2): 295-303. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.12.003>.
7. Amaru R.C., Bush M.C., Berkowitz R.L., Lapinski R.H., Gaddipati S. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? Obstet. Gynecol. 2004; 103(1): 71-6. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000104060.37475.29>.
8. Hartley R.S., Hitti J., Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than non discordant pairs. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187(5): 1173-8. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.126961>.
9. D'Antonio F., Odibo A.O., Prefumo F., Khalil A., Buca D., Flacco M.E. et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(1): 11-23. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.18966>.
10. Miller J., Chauhan S.P., Abuhamad A.Z. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206(1): 10-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.075>.
11. Machado M., Lima T.E., Ferreira L.M., Rodrigues F., Henriques R., Afonso E. Perinatal outcome in relation to chorionicity in twin pregnancy. Acta Med. Port. 2017; 30(1): 12-6. <https://dx.doi.org/10.20344/amp.7133>.
12. D'Antonio F., Khalil A., Dias T., Thilaganathan B. Early fetal loss in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwell Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41(6): 632-6. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.12363>.
13. Carter E.B., Bishop K.C., Goetzinger K.R., Tuuli M.G., Cahill A.G. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(3): 390. e1-7.

14. Al Riyami N., Al-Rusheidi A., Al-Khabori M. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. *Oman Med. J.* 2013; 28(3): 173-7. <https://dx.doi.org/10.5001/omj.2013.49>.
15. Fumagalli M., Schiavolin P., Bassi L., Groppo M., Uccella S., De Carli A. et al. The impact of twin birth on early neonatal outcomes. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(1): 63-70. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1556881>.
16. Lee H.J., Kim S.H., Chang K.H., Sung J.H., Choi S.J., Oh S.Y. et al. Gestational age at delivery and neonatal outcome in uncomplicated twin pregnancies: what is the optimal gestational age for delivery according to chorionicity? *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016; 59(1): 9-16. <https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.9>.
17. McLennan A.S., Gyanfi-Bannerman C., Ananth C.V., Wright J.D., Siddiq Z., D'Alton M.E. et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217(1): 80. e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.002>.
18. Garabedian C., Poulain C., Duhamel A., Subtil D., Houfflin-Debarge V., Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015; 94(3): 301-7. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12558>.
19. Callaghan W.M., MacDorman M.F., Rasmussen S.A., Qin C., Lackritz E.M. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2006; 118(4): 1566-73. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0860>.
20. Masheer S., Islam Z., Dileep D., Munim S. Twin chorionicity and prospective stillbirth risk: experience at a tertiary care hospital. *J. Pak. Med. Assoc.* 2017; 67(3): 360-4.
21. Di Mascio D., Acharya G., Khalil A., Odibo A., Prefumo F., Liberati M. et al. Birthweight discordance and neonatal morbidity in twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019; 98(10): 1245-57. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13613>.
22. Timur H., Aksoy R.T., Tokmak A., Timur B., Coskun B., Uygun D., Danisman N. Maternal and perinatal outcomes of dichorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed with vanishing twin syndrome: a retrospective analysis from a single clinical center. *Ginekol. Pol.* 2018; 89(1): 30-4. <https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2018.0006>.

Поступила 28.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 28.11.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторах:

Костюков Кирилл Витальевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела медицины плода Института акушерства, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)214-97-84. E-mail: kostyukov_k@yahoo.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ионов Олег Вадимович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. проф. Антонова А.Г. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(495)438-22-77. E-mail: o_ionov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Шакая Марика Нугзаровна, ассистент кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903)769-61-60. E-mail: m_shakaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Kirill V. Kostyukov, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Fetal Medicine, Institute of Obstetrics; Physician at the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(926)214-97-84. E-mail: kostyukov_k@yahoo.com. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation

Oleg V. Ionov, Ph.D., Head of the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia; Associate Professor at the Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics of I.M. Sechenov First MSMU. E-mail: o_ionov@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Marika N. Shakaya, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Neonatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University); Emergency Neonatologist at the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia; Tel.: +7(903)769-61-60. E-mail: m_shakaya@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

А.М. ПРИХОДЬКО¹, А.Ю. РОМАНОВ¹, О.Р. БАЕВ^{1,2}

ЛАКТАТ КРОВИ АРТЕРИИ ПУПОВИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АЦИДОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО

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

²Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО врачей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Оценить роль определения уровня лактата крови артерии пуповины в диагностике гипоксии и прогнозировании осложнений неонатального периода.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 250 новорожденных, которым после родов проводили забор крови из артерии пуповины для оценки кислотно-основного состояния (КОС). В первую группу вошли новорожденные с нормальными показателями КОС – 202 (80,8%) наблюдения, во вторую группу вошли пациенты с признаками метаболического ацидоза – 48 (19,2%) наблюдений.

Результаты. Уровень лактата крови артерии пуповины в группе детей без метаболического ацидоза составил 5,4 ммоль/л (3,9–7,3), в группе с ацидозом – 11,5 ммоль/л (8–14,0), $p=0,0001$. При уровне лактата выше 8,5 ммоль/л отношение шансов метаболического ацидоза составляет 34,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 13,6–87,8). В группе новорожденных без метаболического ацидоза в 34 (16,8%) наблюдениях имело место повышение уровня лактата более 8,5 ммоль/л. Из них у 24 (70,9%) новорожденных отмечены особенности течения раннего неонатального периода (низкая оценка по шкале Апгар, энцефалопатия, инфекционная патология, меконияльная аспирация, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

Заключение. Повышенная концентрация лактата в крови из артерии пуповины у новорожденных с низкими значениями pH в сочетании с выраженным дефицитом оснований, повышением уровня pCO_2 и снижением уровня pO_2 закономерно отражает метаболический ацидоз новорожденного. В то же время повышенная концентрация лактата в артериальной пуповинной крови при отсутствии других признаков метаболического ацидоза позволяет отнести новорожденных в группу риска развития осложнений в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: гипоксия плода, скальп-лактат, газы пуповинной крови, кислотно-основное состояние крови (КОС), ацидоз.

Вклад авторов. Приходько А.М., Романов А.Ю., Баев О.Р.: разработка дизайна исследования, анализ и обсуждение результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Современные аспекты диагностики состояния плода в родах».

Для цитирования: Приходько А.М., Романов А.Ю., Баев О.Р. Лактат крови артерии пуповины в зависимости от наличия ацидоза у новорожденного. Акушерство и гинекология. 2020; 5:85-89 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.85-89>

©A group of authors, 2020

А.М. PRIKHOD'KO¹, А.YU. ROMANOV¹, О.Р. BAEV^{1,2}

UMBILICAL CORD ARTERIAL LACTATE LEVELS IN NEWBORNS WITH AND WITHOUT ACIDOSIS

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To investigate the role of measuring umbilical cord arterial lactate level in the diagnosis of hypoxia and prediction of neonatal complications.

Materials and methods. A prospective study comprised 250 newborns, who were tested at birth for the acid-base balance (ABB) of arterial blood obtained from the umbilical cord. Of them, 202 (80.8%) had normal ABB and formed group 1; 48 (19.2%) patients with metabolic acidosis were enrolled in group 2.

Results. Umbilical cord arterial lactate levels were 5.4 (3.9 - 7.3) and 11.5 (8.5 - 14.0) mmol/L in groups 1 and 2, respectively, $p=0.0001$. At lactate levels above 8.5 mmol/L, the OR for metabolic acidosis was 34.6 (95%

CI=13.6–87.8). Thirty-four (16.8%) newborns without metabolic acidosis had lactate levels above 8.5 mmol/L. Of them, 24 (70.9%) experienced morbidities in the early neonatal period (low Apgar score, encephalopathy, infections, meconium aspiration, and DIC).

Conclusion. An increased concentration of lactate in arterial umbilical cord blood in newborns with low pH values, combined with a severe base deficit, an increase in pCO₂, and a decrease in pO₂ reflects the presence of metabolic acidosis. At the same time, an increased umbilical cord arterial lactate level in newborns without other signs of metabolic acidosis is suggestive of increased risk of complications in the early neonatal period.

Keywords: fetal hypoxia, scalp lactate, cord blood gases, acid-base balance (ABB), acidosis.

Authors' contributions. Prikhod'ko A.M., Romanov A.Yu., Baev O.R.: conception and design of the study, data collection and analysis, manuscript preparation, and editing.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The study was conducted in the framework of the state order «Modern aspects of the diagnosis of the fetal condition in childbirth».

For citation: Prikhod'ko A.M., Romanov A.Yu., Baev O.R.
Umbilical cord arterial lactate levels in newborns with and without acidosis.
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: (In Russian):
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5>.

В последние годы много внимания уделяется поиску маркеров повреждения головного мозга новорожденных при гипоксии [1]. В современной литературе имеются данные о взаимосвязи содержания лактата (лас) с уровнем рН и дефицитом оснований (ВЕ) в крови из артерии пуповины, а также о причинах его повышения, одной из которых может быть гипоксия плода в родах [2–6]. Согласно систематическому обзору Allanson E.R. et al. (2017), уровень лас пуповинной крови коррелирует с рН, ВЕ и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни новорожденного. Авторы также показали, что уровень лас позволяет предсказать неблагоприятный неврологический исход новорожденного с чувствительностью 69,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 23,8–94,4%) и специфичностью 93% (95% ДИ 86,8–96,3%). По данным Einikyte R. et al. (2017), определение и лас, и рН имеют равное значение в предикции риска ранних неонатальных осложнений [6].

Тем не менее ассоциация уровня лас с развитием ацидоза остается недостаточно изученной. Также нельзя исключить влияние других факторов на уровень его содержания. Так, например, в исследовании Zanardo V. et al. (2015) была показана положительная корреляция концентрации глюкозы, отражающей процессы плодового глюконеогенеза, и уровня лас пуповинной крови; отрицательная корреляция концентрации глюкозы и уровня рН и парциального давления углекислого газа (рСО₂). Остается невыясненным значение повышения уровня лас в дифференцировании переходных и патологических состояний в периоде новорожденности, а также прогнозировании его течения.

Цель исследования. Оценить роль определения уровня лактата крови артерии пуповины в диагностике гипоксии и прогнозировании осложнений неонатального периода.

Материалы и методы

Проспективное исследование проведено в родильном отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2016–2018 гг. В исследование вошли 250 доношенных

новорожденных. Всем вошедшим в исследование новорожденным сразу после рождения проводили забор крови артерии пуповины для оценки ее кислотно-основного состояния (КОС). На пуповину накладывали три зажима. Между 1-м и 2-м зажимами пуповину пересекали. Между 2-м и 3-м зажимами производили забор крови из артерии пуповины. Определяли уровень рН, лас, ВЕ, парциального давления кислорода (рО₂) и рСО₂ с использованием газового анализатора ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания). В первую группу (группа 1) вошли новорожденные без признаков метаболического ацидоза (рН ≥ 7,12; ВЕ ≥ 12,4 ммоль/л) – 202 (80,8%) наблюдения; во вторую группу (группа 2) вошли пациенты с метаболическим ацидозом (рН < 7,12 и/или ВЕ < 12,4 ммоль/л) – 48 (19,2%) наблюдений. Пороговые значения для выделения группы с метаболическим ацидозом были выбраны на основании предшествующего исследования [7]. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Все результаты клинических наблюдений и лабораторно-инструментальных методов исследования были проанализированы при помощи программных пакетов статистической обработки GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, USA). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение); для их сравнения использовали t-test. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана (интерквартильный размах); для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Для оценки связи между уровнем лас и развитием метаболического ацидоза проводили ROC-анализ и рассчитывали отношение шансов. При проведении ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой, чувствительность

и специфичность модели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через естественные родовые пути родились 85 (42,1%) детей в группе 1 и 21 (43,7%) ребенок в группе 2. Роды закончились вакуум-экстракцией плода в 20,8% ($n=42$) и 29,2% ($n=14$) наблюдений соответственно, операцией кесарева сечения – в 37,1% ($n=75$) и 27,1% ($n=13$) наблюдений. Одна пациентка в группе 1 и две пациентки в группе 2 были родоразрешены путем наложения акушерских щипцов. Частота оперативного родоразрешения не различалась в группах сравнения ($p=0,13$ и $p=0,15$ для кесарева сечения и вакуум-экстракции соответственно).

В группе 2 отмечена более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Уровень лактата в артерии пуповины был выше, что сочеталось со снижением уровня pO_2 , увеличением pCO_2 и BE (таблица).

На следующем этапе работы мы проанализировали связь уровня pH с концентрацией lac крови артерии пуповины (рисунок). Предиктивным в отношении наличия метаболического ацидоза порогом отсечки является концентрация lac крови артерии пуповины 8,5 ммоль/л. Площадь под ROC-кривой составила 90%, чувствительность модели – 88%, специфичность – 83%.

Отношение шансов развития метаболического ацидоза при уровне lac более 8,5 ммоль/л составило 34,6 (95% ДИ 13,6–87,8). Следует отметить, что в группе новорожденных с метаболическим ацидозом у 6 (12,5%) новорожденных были нормальные цифры lac (<8,5 ммоль/л).

Вместе с тем при отсутствии метаболического ацидоза в 34 (16,8%) наблюдениях также имело место повышение уровня lac более 8,5 ммоль/л. Из них у 24 (70,6%) имели место особенности течения раннего неонатального периода: у 3 новорожденных (12,5%) оценка по шкале Апгар составила от 1 до 3 баллов, у 6 (25%) – от 4 до 5 баллов, у 5 (20,8%) впоследствии установлен диагноз энцефалопатии I и II степени. В 5 (20,8%) наблюдениях установлен диагноз врожденной пневмонии, у 2 (8,3%) – инфекция, специфичная для перинатального периода. У 3 (12,5%) детей развился

синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 3 (12,5%) наблюдениях имела место меконияльная аспирация. Таким образом, несмотря на нормальные значения pH, повышенный уровень lac в 70,6% наблюдений сочетался с патологией периода новорожденности, не связанной с метаболическим ацидозом в момент рождения.

Обсуждение

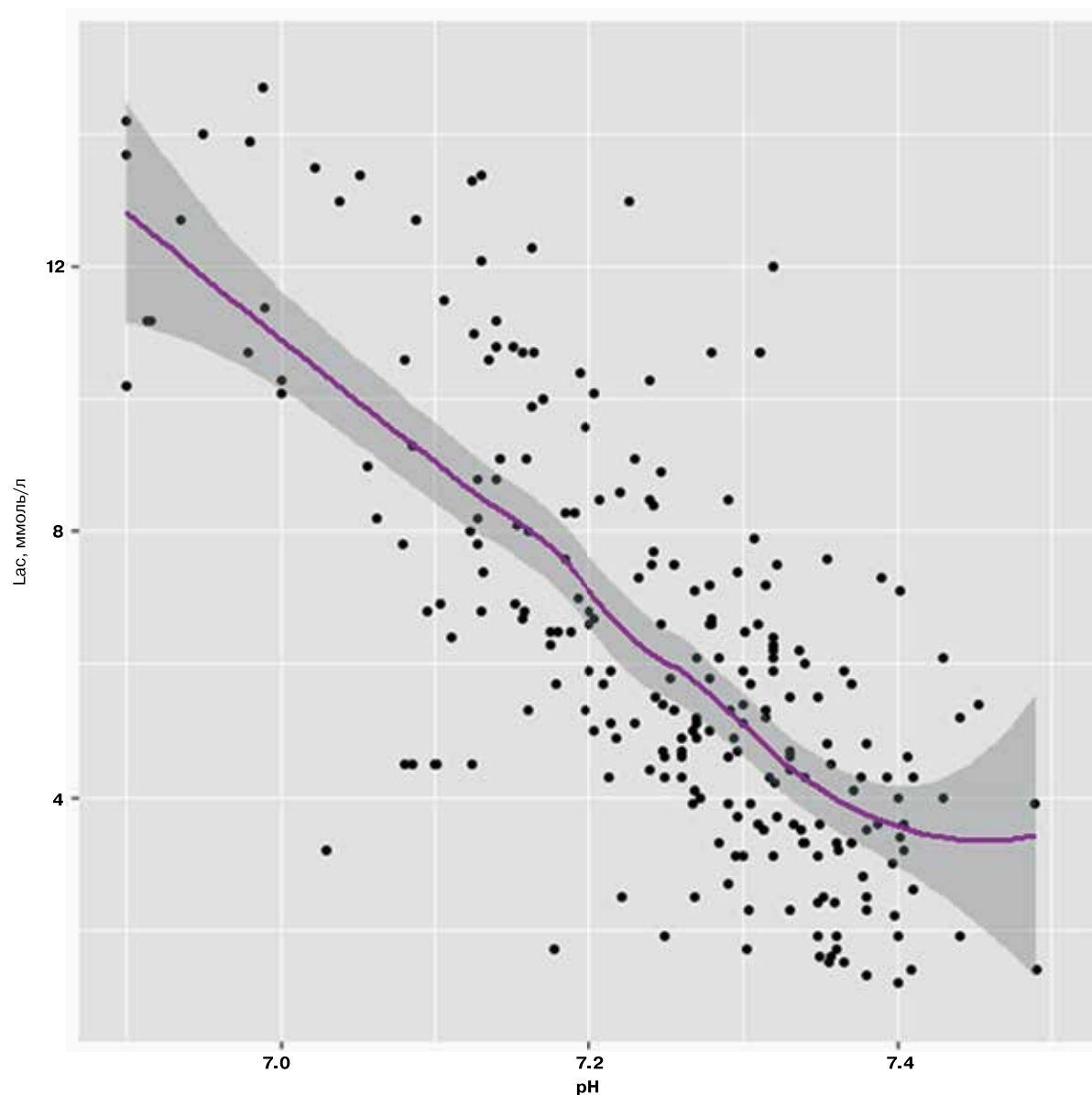
По данным исследований, средний уровень lac в норме составляет от 2,6 до 4,2 ммоль/л, пороговый уровень для диагностики гипоксии колеблется от 3,2 до 7,0 ммоль/л ($p < 0,001$) [2, 8–10]. Данные различия во многом обусловлены использованием разных методов его определения. В большинстве исследований концентрацию lac оценивали портативными электрохимическими лактометрами, тогда как в данной работе применен более точный – газовый анализатор, который является золотым стандартом оценки газового состава крови.

Уровень lac в крови из артерии пуповины при нормальных основных показателях КОС составил в среднем 5,4 (3,9–7,3) ммоль/л, при метаболическом ацидозе – 11,5 (8,5–14,0) ммоль/л. ROC-анализ показал, что при его значении более 8,5 ммоль/л, с чувствительностью 88% и специфичностью 83%, вероятно рождение ребенка с признаками гипоксии. В данном исследовании мы оценили связь концентрации lac в крови артерии пуповины новорожденных с неонатальными исходами. Новорожденные, родившиеся с нормальными значениями pH и повышенным уровнем lac (>8,5 ммоль/л), в 70,6% случаев имели осложнения раннего неонатального периода, не связанные с ацидозом в родах. Эти результаты демонстрируют роль повышенного уровня lac как в диагностике гипоксии плода, так и в прогнозировании других осложнений раннего неонатального периода. В то же время часть новорожденных (29,4%), имевших высокие значения lac и нормальные значения pH, впоследствии не проявили клинической картины каких-либо заболеваний, что подтверждает теорию «родового стресса», объясняющую увеличение концентрации lac при нормальных родах [11, 12].

Таблица. Характеристика новорожденных

Параметры новорожденных	Группа 1 ($n=202$)	Группа 2 ($n=48$)	p -value
Масса тела, г	3324,0 (413,5)	3369,0 (335,1)	0,48
Длина тела, см	51,7 (2,3)	51,5 (1,9)	0,64
Оценка по шкале Апгар (1-я минута)	8 (7–8)	5 (3–6)	<0,001
Оценка по шкале Апгар (5-я минута)	8 (8–9)	7 (5–8)	<0,001
pH	7,29 (7,21–7,34)	7,0 (6,90–7,08)	–
BE, ммоль/л	7,2 (4,8–10,7)	17,9 (14,9–21,7)	–
lac , ммоль/л	5,4 (3,9–7,3)	11,5 (8,5–14,0)	<0,001
pCO_2 , мм рт.ст.	39,8 (34,2–46,0)	61,6 (50,6–78,4)	<0,001
pO_2 , мм рт.ст.	19,5 (14,4–26,4)	12,7 (8,0–17,6)	<0,001

Рисунок. Зависимость уровня лак крови артерии пуповины от уровня pH.



Заключение

Повышенная концентрация лак в крови из артерии пуповины у новорожденных с низкими значениями pH в сочетании с выраженным ВЕ, повышением уровня pCO_2 и снижением уровня pO_2 закономерно отражает метаболический ацидоз новорожденного. В то же время повышенная концентрация лак в артериальной пуповинной крови при отсутствии других признаков метаболического ацидоза позволяет отнести новорожденных в группу риска развития осложнений в раннем неонатальном периоде.

Литература/References

1. Приходько А.М., Киртбая А.Р., Романов А.Ю., Баев О.Р. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных. Неонатология. 2018; 7(1): 70-6. <https://dx.doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00009>. [Prihodko A.M., Kirtbaya A.R., Romanov A.Yu., Baev O.R. Biomarkers of neonatal brain damage. Neonatologiya (Neonatology) 2018; 7 (1): 70-6. (in Russian)].
2. Приходько А.М., Баев О.Р., Евграфова А.В., Романов А.Ю., Дегтярев Д.Н. Показатели кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови при самопроизвольных родах и кесаревом сечении. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 83-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.83-89>. [Prihodko A.M., Baev O.R., Evgrafova A.V., Romanov A.Yu., Degtyarev D.N. Indicators of umbilical cord arterial blood acid-base status during spontaneous birth and cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2019 2: 83-9. (in Russian)].
3. Allanson E.R., Waqar T., White C., Tunçalp Ö., Dickinson J.E. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. BJOG. 2017; 124(4): 584-94. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14306>.
4. Mazouri A., Fallah R., Saboute M., Taherifard P., Dehghan M. The prognostic value of the level of lactate in umbilical cord blood in predicting complications of neonates with meconium aspiration syndrome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; Jul 24: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1623195>.

5. *Palanisamy A., Lopez J., Frolova A., Macones G., Cahill A.G.* Association between uterine tachysystole during the last hour of labor and cord blood lactate in parturients at term gestation. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36(11): 1171-8. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676492>.
6. *Einikyte R., Snieckuviene V., Ramasauskaite D., Panaviene J., Paliulyte V., Opolskiene G.* et al. The comparison of umbilical cord arterial blood lactate and pH values for predicting short-term neonatal outcomes. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 56(6): 745-9.
7. *Приходько А.М., Романов А.Ю., Шуклина Д.А., Баев О.Р.* Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 93-7. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.93-97>. [Prikhodko A.M., Romanov A.Yu., Shuklina D.A., Baev O.R. The indicators of acid-base balance and the gas composition of umbilical cord arterial and venous blood in health and fetal hypoxia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology).* 2019 2: 93-7 (in Russian)].
8. *Westgren M., Divon M., Horal M., Ingemarsson I., Kublickas M., Shimojo N., Nordström L.* Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173(5): 1416-22. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90627-4](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90627-4).
9. *Shirey T., St Pierre J., Winkelman J.* Cord lactate, pH, and blood gases from healthy neonates. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 41(1): 15-9. <https://dx.doi.org/10.1159/000292027>.
10. *Gjerris A.C., Staer-Jensen J., Jorgensen J.S., Bergholt T., Nickelsen C.* Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 139(1): 16-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.10.004>.
11. *Nordström L., Achanna S., Naka K., Arulkumaran S.* Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG.* 2001; 108(3): 263-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00034.x>.
12. *Dickson M.J., Zaklama M.S.* Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG.* 2003; 110(1): 85; author reply 85. https://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01023_1.x.

Поступила 26.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 26.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, специалист отдела наукометрии департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903)158-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Приходько Андрей Михайлович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, научный сотрудник отдела инновационных технологий института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-30-47. E-mail: a_prikhodko@oparina4.ru.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., проф., руководитель 1-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тел.: +7(495)438-11-88. E-mail: o_baev@oparina4.ru. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Authors' information:

Andrey Yu. Romanov, Ph.D. Student, Specialist at the R&D Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel. +7(903)158-94-00.

E-mail: romanov1553@yandex.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Andrey M. Prikhod'ko, Ph.D., Physician at the 1st Maternity Department, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Researcher at the Department of Innovative Technologies, Institute of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(495)438-30-47. E-mail: a_prikhodko@oparina4.ru.

4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Oleg R. Baev, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University). Tel.: +7(495)438-11-88.

E-mail: o_baev@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

Г.М. САВЕЛЬЕВА¹, Р.И. ШАЛИНА¹, А.А. АНАНКИНА¹, Ж.Ю. КУНЯХ²,
А.Г. СИЧИНАВА¹, Ю.В. СОКОЛОВСКАЯ³, Д.С. СПИРИДОНОВ¹**КОНТРОЛИРУЕМАЯ ГИПОТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ В АСФИКСИИ**¹ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия³Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, Россия**Цель.** Сравнить эффективность различных методов контролируемой гипотермии в комплексной терапии гипоксическо-ишемической энцефалопатии у детей, родившихся в асфиксии.**Материалы и методы.** 73 истории родов и историй развития новорожденных с признаками умеренной или тяжелой асфиксии. Сформированы две группы: I – 46 новорожденных с проведением краниocereбральной гипотермии (КЦГ); II – 27 новорожденных после тотальной гипотермии (ТГ).**Результаты.** В первые часы жизни у 39 (84,8%) и 23 (85,2%) ($p=1,00$) из всех новорожденных I и II групп соответственно выявлена клиническая картина судорожной активности. По данным электроэнцефалографии судорожная активность подтверждена у 33 (84,6%) и 18 (78,3%) ($p=0,77$) из них соответственно. На протяжении гипотермии клиническая картина судорожной активности сохранялась у 39 (100%) и 4 (17,4%) ($p<0,001$) при КЦГ и ТГ соответственно. К моменту окончания проведения контролируемой гипотермии клинические проявления судорог купированы у 11 (28,2%) и 19 (82,6%) (ОР 0,34; 95% ДИ 0,23–0,60; $p<0,001$) новорожденных при КЦГ и ТГ соответственно. Все дети выжили и были переведены на II этап выхаживания. При выписке со II этапа выхаживания у 23 (50,0%) детей из I группы и у 26 (96,3%) детей из II группы наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе (ОР 0,53; 95% ДИ 0,49–0,72; $p<0,001$); к году жизни – у 9 (28,1%) и 26 (96,3%) (ОР 0,34; 95% ДИ 0,23–0,60; $p<0,001$) соответственно.**Заключение.** КЦГ и ТГ при использовании в комплексном лечении доношенных детей, родившихся в асфиксии среднетяжелой степени, предотвращают развитие тяжелых неврологических последствий. ТГ имеет преимущества перед КЦГ за счет уменьшения периода нахождения детей на искусственной вентиляции легких, более быстрого купирования судорог и благоприятных исходов детей к году жизни.**Ключевые слова:** гипоксическо-ишемическая энцефалопатия, терапевтическая гипотермия, тотальная гипотермия, краниocereбральная гипотермия, судороги.**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в подготовку рукописи.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.Для цитирования: Савельева Г.М., Шалина Р.И., Ананкина А.А., Кунях Ж.Ю.,
Сичинава А.Г., Соколовская Ю.В., Спиридонов Д.С.
Контролируемая гипотермия в комплексной терапии гипоксическо-ишемической
энцефалопатии детей, родившихся в асфиксии.
Акушерство и гинекология. 2020; 5: 90–97
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.90-97>

© A group of authors, 2020

G.M. SAVELYEVA¹, R.I. SHALINA¹, A.A. ANANKINA¹, ZH.YU. KUNYAKH²,
L.G. SICHINAVA¹, YU.V. SOKOLOVSKAYA³, D.S. SPIRIDONOV¹**CONTROLLED HYPOTHERMIA IN COMPLEX THERAPY FOR HYPOXIC
ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN INFANTS WITH BIRTH ASPHYXIA**¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²Centre for Family Planning and Reproduction, Moscow Department of Health, Russia³Clinical Hospital Lapino, Group of Companies "Mother and Child", Moscow Region, Russia**Objective.** To compare the effectiveness of different methods of controlled hypothermia in complex therapy for hypoxic ischemic encephalopathy in infants with birth asphyxia.**Materials and methods.** The data was collected from 73 birth records and histories of newborns with signs of moderate or severe asphyxia. The newborns were divided into two groups: group I included 46 newborns treated with craniocerebral hypothermia (CCH); group II included 27 newborns treated with total hypothermia (TH).

Results. During the first hours of life, convulsive activity was observed in 39 (84.8%) and 23 (85.2%) newborns of groups I and II, respectively ($p=1.00$). According to electroencephalography readings, convulsive activity was confirmed in 33 (84.6%) and 18 (78.3%) infants, respectively ($p=0.77$). During hypothermia, convulsive activity persisted in 39 (100%) and 4 (17.4%) newborns treated with CCH and TH, respectively ($p<0.001$). By the end of controlled hypothermia, there was a cessation of convulsions in 11 (28.2%) and 19 (82.6%) newborns treated with CCH and TH, respectively (OR 0.34, 95% CI: 0.23–0.60, ($p<0.001$)). All the newborns survived and were provided with the second stage of developmental care. Positive dynamics in newborn's neurological status was observed in 23 (50%) infants of group I and 26 (96.3%) infants of group II at the discharge from hospital after the second stage of developmental care (OR 0.53, 95% CI: 0.49–0.72, $p<0.001$); to one year of age dynamics was observed in 9 (28.1%) and 26 (96.3%) newborns (OR 0.34, 95% CI: 0.23–0.60, $p<0.001$), respectively.

Conclusion. When CCH and TH are applied in complex therapy for full-term infants with moderate to severe birth asphyxia, they can help prevent the development of severe neurological consequences. TH has advantages over CCH due to the decreased period of newborn's artificial lung ventilation, faster control of convulsions and favorable outcomes for children during the first year of life.

Keywords: hypoxic ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, total hypothermia, craniocerebral hypothermia, convulsions.

Author contributions. All authors had an equal contribution to the preparation of the paper.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citing: Savelyeva G.M., Shalina R.I., Anankina A.A., Kunyakh Zh.Yu., Sichinava L.G., Sokolovskaya Yu.V., Spiridonov D.S. Controlled Hypothermia in Complex Therapy for Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Infants with Birth Asphyxia. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: 90–97 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.90-97>

Внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденных остаются ведущими причинами смертности и инвалидизации доношенных детей [1]. По данным ВОЗ за 2017 г., асфиксия занимает 3-е место среди основных причин смерти новорожденных. В России, согласно исследованиям, проведенным Федеральной службой государственной статистики в 2017 г., младенческая смертность от внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах составила 2,2 на 10 тысяч родившихся живыми. 30% судебных исков в акушерстве связано с данным осложнением. По результатам многочисленных исследований, внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, как факторы, лежащие в основе ишемии мозга и гипоксемии, являются основной причиной гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) [2, 3].

Объективные данные о частоте ГИЭ в зависимости от географических и медико-социальных факторов можно было бы получить только при наличии единых критериев диагностики, что является проблемой в настоящее время. По данным литературы, до сих пор не решен вопрос о различии ГИЭ и неонатальной энцефалопатии. В связи с этим диагностические критерии, разработанные различными неврологическими и неонатологическими школами, отличаются, что влияет на результаты, полученные при изучении эпидемиологии данного патологического состояния [4, 5].

За последние годы наметилась выраженная тенденция к снижению заболеваемости ГИЭ, что связано с увеличением внимания к профилактике состояний, способствующих развитию внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, совершенствованием методов диагностики состояния плода и методов родоразрешения, а также с улучшением качества

оказания помощи новорожденным на этапе реанимации и интенсивной терапии.

Для внедрения и повышения эффективности методов лечения ГИЭ первостепенное значение имеют патофизиологические аспекты гипоксии плода. Клинические и экспериментальные исследования показали [5], что в результате гипоксии гибель нейронов наступает не одномоментно. Эпизод гипоксии является лишь пусковым механизмом, который приводит к нарушению мозгового кровотока (первичное повреждение и первичный энергетический дефицит), после чего запускается патофизиологический каскад, связанный с реперфузией мозговой ткани и развитием реперфузионных вторичных повреждений.

В исследованиях [3, 6, 7] доказано, что изменения в центральной нервной системе (ЦНС) при гипоксии происходят в 2 фазы. 1 фаза – латентная, во время которой в результате действия эпизода гипоксии восполнение энергии осуществляется путем увеличения мозгового кровотока и анаэробного гликолиза, что приводит к расходу фосфокреатина, недостатку АТФ-азных механизмов (вторичный энергетический дефицит), нарушению Na^+/K^+ -насоса, накоплению Na^+ и Ca^{2+} в интрацеллюлярном пространстве и внутри ядра клетки. Внутриядерное накопление Ca^{2+} способствует активации перекисного окисления липидов клеточных и внеклеточных мембран с образованием токсичных свободных радикалов. Накопление Ca^{2+} внутриядерно способствует также активации проапоптотического фактора («рецептор смерти» DR5), приводящего к гибели нейронов. Латентный период продолжается не менее 6 ч. Его можно считать «терапевтическим окном». Затем наступает 2 фаза – отсроченная нейрональная гибель [7],

обусловленная митохондриальной недостаточностью и дополнительным повышением количества свободных радикалов, способствующих некротическим процессам и нейрональной смерти [3, 7].

Представленный патофизиологический каскад, протекающий в 2 фазы, позволяет разрабатывать методы нейропротекторной терапии, используя которые до развития вторичного энергетического дефицита (во время «терапевтического окна»), возможно снизить тяжесть поражения нервных клеток [8]. В качестве одного из таких методов рассматривается контролируемая гипотермия.

В России использование краниоцеребральной гипотермии (КЦГ) в неонатологии впервые предложено Г.М. Савельевой и соавт. в 1973 г.; в дальнейшем Н.Н. Расстригин поддержал эти начинания. Были получены данные об эффективности лечения гипоксически-ишемических поражений ЦНС. Однако впоследствии наладить производство необходимой для КЦГ аппаратуры не удалось, что не позволило использовать методику в широкой практике [9]. Американская ассоциация кардиологии (АНА) и Международный комитет по связям в области реанимации (ILCOR) санкционировали использование лечебной гипотермии интраоперационно после остановки сердца лишь в 2003 г.

В основе положительного влияния гипотермии на организм новорожденного лежат следующие нейропротективные механизмы: уменьшение повреждающего действия свободных радикалов на нейроны, ингибирование активности апоптоза, снижение воспаления, подавление экспрессии провоспалительных цитокинов, супрессия активации микроглии и астроциоза, создание условий для эндогенной репарации клеток [10, 11].

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что терапевтическая гипотермия, как локальная, так и тотальная, снижает показатели смертности и инвалидизации детей после энцефалопатии [12].

Основопологающим для использования КЦГ является тот факт, что головной мозг новорожденного продуцирует 70% общего тепла тела; при этом тотальное охлаждение может оказаться физиологически вредным для больного новорожденного. Как считали Battin M.R. et al., для сведения к минимуму неблагоприятных последствий системного охлаждения следует охлаждать головной мозг, а не все тело [13]. Однако моделирование охлаждения головы новорожденного, проведенное G.M. Van Leeuwen в 2000 г. [14] для изучения распределения температуры, показало, что единственная ситуация, при которой достигается значительное снижение температуры головного мозга, это охлаждение всего тела до температуры 34°C. Указанное свидетельствует о том, что с целью полноценного охлаждения всего головного мозга необходимо снижение общей температуры. Тотальная гипотермия (ТГ) выполняет это условие и обеспечивает достижение одинаковой температуры тела и головного мозга. В Кокрановском систематическом обзоре 2013 г. было показано, что применение КЦГ у детей после перенесенной гипоксии не привело к значимому

снижению задержки психомоторного развития, в то время как использование ТГ продемонстрировало значительное улучшение отдаленных исходов в отношении указанной патологии. При этом были выявлены статистически значимые положительные результаты в отношении профилактики и предотвращения задержки умственного развития после использования обеих методик гипотермии по сравнению со стандартными методами лечения [15].

В связи с недостаточностью отражения в литературе методов терапевтической гипотермии, целью нашего исследования явилось сравнение эффективности различных методов контролируемой гипотермии в комплексной терапии ГИЭ у детей, родившихся в асфиксии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 73 историй родов и историй развития новорожденных, родившихся в асфиксии в период с 2013 по 2017 гг. В комплексной терапии всех детей применялась методика контролируемой гипотермии. В зависимости от вида используемой гипотермии сформированы 2 группы: I группа — 46 новорожденных после применения КЦГ с использованием аппарата Olympic CoolCap®; II группа — 27 новорожденных после ТГ аппаратом CritiCool®.

Определялся комплекс клинических и лабораторных маркеров: значение рН, лактата, дефицит оснований (BE) в пуповинной крови, неврологические нарушения, степень полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде.

Тяжесть асфиксии определялась согласно Международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра (Женева, 1989). Асфиксия средней степени (умеренная) устанавливалась при оценке по шкале Апгар 4–7 баллов через 1 минуту после рождения; тяжелая — 0–3 балла через 1 минуту после рождения.

Для оценки степени тяжести ГИЭ использовалась шкала Sarnat H., Sarnat M. (1976) в модификации Stoll B., Kliegman R. (2004) [16]. Согласно данной классификации, учитывались уровень сознания, мышечный тонус, поза, периостальные рефлекссы, миоклонусы, рефлекс Моро, реакция зрачков, наличие судорог, данные электроэнцефалографии (ЭЭГ), длительность течения симптомов ГИЭ.

Критериями включения в исследование были:

- гестационный возраст 36 недель и более;
- масса тела при рождении более 1800 г;
- перенесенная асфиксия умеренной или тяжелой степени;

возраст новорожденных менее 6 ч от рождения.

Критерии исключения:

- гестационный возраст менее 36 недель;
- масса тела при рождении 1800 г и менее;
- возраст новорожденных 6 ч и более от рождения;
- внутричерепные кровоизлияния (по данным нейросонографии);
- пороки развития, несовместимые с жизнью;
- пороки развития, требующие немедленной хирургической коррекции.

Методы лечения новорожденных соответствовали стандарту оказания реанимационных мероприятий в раннем неонатальном периоде – Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатология”» [17].

Всем новорожденным проводилась первичная реанимация в родильном зале, а также последовательная оценка по группам критериев «А», «В» и «С» (табл. 1) с целью выявления показаний для применения лечебной гипотермии. При выявлении хотя бы одного критерия из группы переходили к оценке по критериям из следующей группы. Решение о проведении терапевтической гипотермии принималось в случае выявления хотя бы одного критерия из группы «А» плюс хотя бы один критерий из группы «В» плюс хотя бы один критерий из группы «С». При наличии нескольких признаков, входящих в группы «А» и «В», критерии из группы «С» возможно не учитывать. В нашем исследовании этому соответствовали 100% детей (см. табл. 1).

Изучение экспериментальной модели асфиксии на животных К.Н. Polderman показало, что начало охлаждения до 1,5 ч от момента воздействия гипоксии снижает количество погибших нервных клеток на 70%; при старте гипотермии до 5,5 ч количество погибших нервных клеток снижается на 50%; при начале после 6 ч оно не является статистически значимым [18]. В нашем исследовании в группе с применением КЦГ процедура была начата у 18 (39,1%) новорожденных в течение 1,5 ч жизни, у 25 (54,4%) – от 1,5 до 5 ч; в группе с использованием ТГ – у 6 (22,2%) новорожденных до 1,5 ч жизни и у 21 (77,8%) – от 1,5 до 5 ч жизни.

Процедура КЦГ и ТГ проводилась согласно протоколу, опубликованному Российским обществом неонатологов в «Проекте клинических рекомендаций по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных детей» (2016 г.).

В качестве методов контроля проводимой терапии дополнительно к общепринятым методам использовались нейросонография, ЭЭГ, ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0. Для оценки эффективности терапии были рассчитаны относительные риски и 95% доверительные интервалы на основе неврологических результатов детей на I этапе выхаживания на момент окончания терапевтической гипотермии, при выписке со II этапа выхаживания и к году жизни в группе новорожденных с проведением КЦГ, по сравнению с детьми после тотальной ТГ.

Описательная статистика для количественных переменных представлена в формате среднее арифметическое и стандартное отклонение – М (SD).

Нормальность распределения переменных определяли при помощи построения частотных диаграмм и проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова.

Различия между несвязанными группами анализировались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, который использовался для сравнения двух относительных качественных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения. Статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Возраст беременных варьировал от 20 до 39 лет в группе с КЦГ и от 22 до 42 лет – в группе ТГ. У половины пациенток в обеих группах он составил более 30 лет. Возраст первородящих колебался от 20 до 37 лет в группе КЦГ, из них 22 (47,8%) были в возрасте старше 30 лет; в группе ТГ – от 22 до 36 лет, старше 30 лет – 3 (11,1%).

Большинство беременных, родивших детей в асфиксии, были первородящими – 33 (76,7%) и 17 (63,0%) в группах КЦГ и ТГ соответственно. Среди повторнородящих в обеих группах преобладали вторые роды.

При анализе причин гипоксии плода были выявлены следующие состояния, представленные в таблице 2, приводящие к асфиксии.

Таблица 1. Результаты оценки состояния новорожденных по группам критериев

Критерии оценки состояния новорожденных	КЦГ, n=46	ТГ, n=27	P
Критерии группы «А»			
Оценка по шкале Апгар ≤5 на 10-й минуте, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Сохраняющаяся потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 10-й минуте жизни, абс. (%)	46 (100)	27 (100)	1,00
В первом анализе крови, взятом из пуповины или венозной или капиллярной крови в первые 60 минут жизни, pH < 7,0, абс. (%)	32 (69,6)	13 (48,1)	0,12
В первом анализе крови, взятом из пуповины или венозной или капиллярной крови в первые 60 минут жизни, BE ≥ 16 ммоль/л, абс. (%)	22 (47,8)	8 (29,6)	0,20
Критерии группы «В»			
Клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные), абс. (%)	33 (71,7)	18 (66,7)	0,85
Мышечная гипотония и гипорефлексия, абс. (%)	46 (100)	27 (100)	1,00
Нарушения зрачкового рефлекса, абс. (%)	46 (100)	27 (100)	1,00

Частота патологического прелиминарного периода в нашем исследовании (в группе КЦГ – 11 (23,0%), ТГ – 7 (25,9%)) выше в 1,5–2,8 раза по сравнению с популяцией (12,0%).

У большинства пациенток (в группе КЦГ – 38 (82,6%), ТГ – 23 (85,2%)) роды были своевременными. Запоздалые роды с рождением детей с признаками перенашивания на 41–42 неделе гестации и аспирацией мекониальными водами отмечались у 8 (17,4%) и 4 (14,8%) соответственно, что в 1,5–2,3 раза чаще, чем в популяции (3,0%).

У 21 (45,7%) и 12 (44,4%) пациенток из групп КЦГ и ТГ соответственно роды велись через естественные родовые пути. У 18 (39,1%) при КЦГ и у 13 (50,0%) при ТГ роды закончились путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Показания к операции в I периоде родов у 16 (88,9%) и 12 (92,3%) пациенток из групп КЦГ и ТГ соответственно: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая гипоксия плода, хроническая гипоксия плода в сочетании со слабостью родовой деятельности, разрыв матки по рубцу после кесарева сечения; во II периоде родов – у 2 (9,1%) пациенток при КЦГ и у 1 (7,7%) – при ТГ: клинически узкий таз, острая гипоксия плода.

У всех новорожденных диагностирована асфиксия умеренной или тяжелой степени. Частота степени тяжести перенесенной асфиксии статистически значимо не отличалась в группах с КЦГ и ТГ (табл. 3). Хотя следует отметить, что при ТГ асфиксия тяжелой степени наблюдалась у 2/3 пациенток.

Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют об изменении метаболических показателей – маркеров гипоксических поражений в тканях. По количеству пациентов с резкой выраженностью

нарушений метаболизма группы статистически значимо не отличались, за исключением частоты детей со значением лактата в пределах 17–22 ммоль/л. При использовании КЦГ число детей с высокими значениями лактата было 10, при ТГ – всего 1.

Комплекс клинических и лабораторных маркеров, представленных в таблицах 4 и 5, свидетельствует о гипоксическом поражении ЦНС и развитии ГИЭ различной степени.

В нашем исследовании ГИЭ умеренной степени тяжести диагностирована у 21 новорожденного (45,7%) из I группы и у 8 (29,6%) – из II; ГИЭ тяжелой степени – у 25 (54,3%) из I группы и у 19 (70,4%) – из II ($p=0,27$).

Данные, указанные в таблице 5, свидетельствуют о том, что как при умеренной, так и при тяжелой степени ГИЭ у пациентов в группе с ТГ возможны одинаковые значения показателей шкалы Апгар. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) [19, 20], которые также подтверждают невозможность оценки степени тяжести ГИЭ, основываясь только на оценке по шкале Апгар.

По данным нейросонографии, у большинства (94,5%) новорожденных из обеих групп наблюдались умеренные и тяжелые гипоксически-ишемические изменения головного мозга; только у 4 новорожденных при нейросонографии не было отмечено структурной патологии. При этом ни у одного ребенка не было выявлено внутрижелудочковых кровоизлияний, которые являются противопоказаниями для начала проведения гипотермии.

Наши данные подтверждают результаты исследований Glass H.C. et al. (2019), которые свидетельствовали о том, что наличие судорожного

Таблица 2. Возможные причины асфиксии у новорожденных

Значения Факторы риска	I КЦГ (n=46)	II ТГ (n=27)	В популяции, %	p^*	p^{**}
Тяжелая преэклампсия, абс. (%)	6 (13,0)	1 (3,7)	0,8	$=0,33$	$=0,23$
Патологический прелиминарный период, абс. (%)	11 (23,0)	7 (25,9)	12,0	$<0,001$	$<0,001$
Слабость родовой деятельности и родоактивация окситоцином, абс. (%)	8 (17,4)	4 (14,8)	2,0	$=0,034$	$=0,23$
Перенашивание и аспирация мекониальных вод, абс. (%)	8 (17,4)	4 (14,8)	3,0	$<0,001$	$<0,001$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс. (%)	5 (10,9)	5 (18,5)	0,3	$=0,29$	$=0,40$
Хроническая гипоксия плода, абс. (%)	5 (10,9)	4 (14,8)	4,0	$=0,003$	$<0,001$
Клинически узкий таз, абс. (%)	3 (6,5)	2 (7,5)	1,4	$=0,044$	$=0,087$

Примечание: *сравнение параметров в группе I с популяцией; **сравнение параметров в группе II с популяцией.

Таблица 3. Степень тяжести асфиксии, оцененная по шкале Апгар на 1-й минуте у новорожденных, подвергшихся гипотермии

Метод контролируемой гипотермии Степень тяжести асфиксии	КЦГ n=46	ТГ n=27	p
Умеренная степень (n=29), абс. (%)	21 (45,7)	8 (29,6)	0,27
Тяжелая степень (n=44), абс. (%)	25 (54,3)	19 (70,4)	0,27

Примечание: данные критерии соответствуют критериям показаний к проведению терапевтической гипотермии.

синдрома ассоциировано с ухудшением исходов в отношении психомоторного развития и указывали на то, что судорожный синдром является одним из важных критериев для оценки степени тяжести постгипоксических поражений ЦНС [21–24]. У 62 (86,6%) новорожденных из обеих групп в первые часы жизни наблюдались судорожный синдром или повышенная судорожная готовность (у 39 и 23 детей из I и II групп соответственно). Из них у 33 (84,6%) и у 18 (78,3%) ($p=0,77$) соответственно выявлена судорожная активность на ЭЭГ, т.е. различия в проявлениях судорожного синдрома до начала терапии были статистически недостоверными.

В течение 6 ч после рождения всем детям была начата процедура контролируемой гипотермии. В течение первых 3 ч после рождения ТГ была проведена статистически значимо чаще (25 новорожденных (92,6%)) по сравнению с КЦГ (32 новорожденных (69,6%)) ($p=0,045$).

На протяжении периода гипотермии, несмотря на использование медикаментозной седации, судорожная активность сохранялась у всех ($n=39$) детей на фоне КЦГ и только у 4 из 23 (17,4%) ($p<0,001$) новорожденных на фоне ТГ. К моменту окончания проведения гипотермии судороги полностью купированы у 11 (28,2%) детей при использовании КЦГ и у большинства – 19 (82,6%) (ОР 0,34; 95% ДИ 0,23–0,60; $p<0,001$) – при ТГ; у остальных детей (28 – 71,8%) после применения КЦГ к 4–9 суткам жизни; у 3 (11,1%) и 1 (3,7%) ребенка при ТГ – к 4 и 9 суткам соответственно.

Анализируя полученные данные, мы выявили, что использование ТГ в комплексной терапии детей, родившихся в асфиксии, эффективнее КЦГ в отношении сроков купирования судорожного синдрома

за счет более быстрого купирования судорог. Кроме того, при проведении ТГ быстрее достигалась положительная динамика в неврологическом статусе детей по сравнению с КЦГ.

Возможно, это связано с тем, что при использовании ТГ (II группа) процедуру гипотермии начинали ранее (в течение 3 ч после рождения), чем при использовании КЦГ (I группа). Данное предположение подтверждается и исследованиями, изучающими зависимость количества неповрежденных нервных клеток от времени начала процедуры гипотермии [12, 25, 26].

Все ($n=73$) дети с ГИЭ сразу после рождения были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), средняя продолжительность которой составила 5,97 (2,1) и 5,81 (1,47) суток в I и II группах соответственно (табл. 6). Среднее количество дней, проведенных на ИВЛ, значимо не отличалось между двумя группами ($p=0,95$). Однако выявлена статистически значимая разница между группами в отношении распределения по количеству дней ИВЛ: при ТГ почти у половины детей (48,1%) количество дней с использованием ИВЛ было менее 5; при КЦГ – только у каждого пятого (21,7%) ($p=0,037$) (см. табл. 6).

Hamid Aslami et al. (2010) указывали на то, что применение ТГ во время ИВЛ улучшает работу легких и оксигенацию тканей за счет снижения скорости метаболических процессов. Данное утверждение неоднозначно, так как есть другие исследования, которые указывали на отсутствие разницы между ТГ и КЦГ в отношении влияния на восстановление функционирования легочной ткани [27]. Так же, как и К.Н. Polderman, мы считаем, что ТГ, в сравнении с КЦГ, обеспечивает лучший контроль за поддержанием достигнутой температуры. Данные результаты согла-

Таблица 4. Показатели кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови

Метод контролируемой гипотермии Значения показателей метаболизма		КЦГ, абс. (%) $n=46$	ТГ, абс. (%) $n=27$	p
Лактат, ммоль/л	5,2–12	20 (43,5)	19 (70,4)	0,048
	12–17	13 (28,3)	7 (25,9)	0,56
	17–22	10 (21,7)	1 (3,7)	0,082
BE, ммоль/л	<-19	9 (19,6)	3 (11,1)	0,54
	-19–-12	26 (56,5)	19 (70,4)	0,36
	>-12	8 (17,4)	5 (18,5)	1,00
pH	<6,7	5 (10,9)	1 (3,7)	0,53
	6,7–7,0	24 (52,2)	12 (44,4)	0,69
	>7,0	14 (30,4)	14 (51,9)	0,12

Таблица 5. Оценка по шкале Апгар, показатели кислотно-основного состояния, степень тяжести ГИЭ у детей в группе с ТГ ($n=27$)

Показатель Степень тяжести ГИЭ	Апгар на 1-й мин. (4–6 б.)	Апгар на 1-й мин. (0–3 б.)	Лактат ≥ 10 ммоль/л	BE ≥ 16 ммоль/л	pH < 7,0
Умеренная	5 (18,5%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)
Тяжелая	13 (48,1%)	6 (22,2%)	11 (40,7%)	9 (33,3%)	13 (48,1%)
p	$p=0,043$	$p=0,47$	$p=0,03$	$p=0,004$	$p=0,003$

Таблица 6. Продолжительность ИВЛ у детей с использованием различных методов гипотермии

Продолжительность ИВЛ, сутки	КЦГ, абс. (%) n=46	ТГ, абс. (%) n=27	p
3–5	10 (21,7)	13 (48,1)	0,037
5–7	24 (52,2)	10 (37,1)	0,31
7	9 (19,6)	4 (14,8)	0,85

совываются с гипотезой о том, что снижение скорости метаболизма во время применения ТГ может оказывать положительное влияние на пациентов с повреждением легких (в частности, с аноксической этиологией), у которых снижение минутной вентиляции легких приводит к гиперкапнии [18, 25, 28].

Одним из основных неблагоприятных последствий контролируемой гипотермии в нашем исследовании явилась гипокоагуляция. В связи с данными коагулограммы или клиническими проявлениями геморрагического синдрома, 22 (47,8%) и 15 (55,6%) ($p=0,69$) новорожденным из I и II групп соответственно вводили от 1 до 3 доз свежзамороженной плазмы. У 12 (26,1%) новорожденных из I группы применялось комплексное введение свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы; во II группе – у 1 (3,7%) ($p=0,036$) новорожденного.

Все дети из наблюдаемых групп выжили и были переведены на II этап выхаживания: в I группе на 9–12 сутки, во II группе – 6–11 сутки. При выписке со II этапа выхаживания 23 (50,0%) ребенка из группы КЦГ (I группа) на основании данных нейросонографии, ЭЭГ, осмотра невролога и педиатра неврологически здоровы. Во II группе после ТГ 26 (96,3%) детей выписаны с положительной динамикой в неврологическом статусе (ОР 0,53; 95% ДИ 0,49–0,72; $p<0,001$) и благоприятным исходом к 1 году жизни по заключению невролога. По данным отделения катамнеза, к 1 году у 9 (28,1%) детей из группы КЦГ (I группа) наблюдался неблагоприятный исход в отношении умственного и психомоторного развития (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007–0,89; $p=0,032$).

Следует отметить, что, по данным Azzopardi D. (2014), у детей, перенесших тяжелую и умеренную асфиксию, после стандартного лечения частота детского церебрального паралича составляет 30% [29], что в 2,0–2,5 раза выше, чем при использовании гипотермии. Аналогичные данные были указаны в Кокрановском систематическом обзоре 2013 г. [30].

Заключение

Таким образом, данная работа подтверждает целесообразность использования терапевтической гипотермии в комплексном лечении доношенных детей, родившихся в асфиксии среднетяжелой степени с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. КЦГ и ТГ предотвращают развитие тяжелых неврологических последствий в последующем, что является основанием использования их в практической деятельности. ТГ имеет преимущества перед КЦГ за счет уменьшения периода нахождения детей на ИВЛ, более быстрого купирования судорог и благоприятных исходов детей к году жизни.

Литература/References

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966): 430–40. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61698-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61698-6).
2. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А., Кунях Ж.Ю., Евстратова О.П., Симухина М.А. Асфиксия доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотермии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 19–24. [Savelyeva G.M., Shalina R.I., Smirnova A.A., Kunyakh Zh.Yu., Evstratova O.P., Simuhina M.A. Asphyxia in full-term newborn infants: combination therapy using craniocerebral hypothermia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; 4: 19–24. (in Russian)].
3. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981; 68: 36–44.
4. Dammann O., Ferriero D., Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr. Res.* 2011; 70(1): 1–2. <https://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318223f38d>.
5. Симченко А.В. Особенности течения неонатального периода у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Медицинские новости*. 2018; 5: 37–40. [Simchenko A.V. Features of the course of the neonatal period in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Aktualnye voprosy akusherstva i ginekologii v Belarusi/Topical issues of obstetrics and gynecology in Belarus*. 2018; 5: 37–40. (in Russian)].
6. Perlman J.M. Brain injury in the term infant. *Semin. Perinatol.* 2004; 28(6): 415–24. <https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2004.10.003>.
7. Gluckman P.D., Williams C.E. When and why do brain cells die? *Dev. Med. Child Neurol.* 1992; 34(11): 1010–4. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11407.x>.
8. Inder T.E., Volpe J.J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin. Neonatol.* 2000; 5(1): 3–16. <https://dx.doi.org/10.1053/siny.1999.0112>.
9. Savelyeva G.M., Sichinava L.G., Shalina R.I., Kurtser M.A. Hypothermia for neonatal asphyxia: past, present, and future. *Neonatal Intensive Care*. 2018; 31(4): 32–3.
10. Fatemi A., Wilson M. A., Johnston M.V. Hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin. Perinatol.* 2009; 36(4): 835–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2009.07.011>.
11. Brossner G., Fischer M., Schubert G., Metzler B., Schmutzhard E. Update on therapeutic temperature management. *Crit. Care*. 2012; 16(Suppl. 2): A1–28. (Abstracts of the 2nd Innsbruck Hypothermia Symposium. Portoroz, Slovenia. June 7–9, 2012.)
12. Markgraf C.G., Clifton G.L., Moody M.R. Treatment window for hypothermia in brain injury. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 979–83. <https://dx.doi.org/10.3171/jns.2001.95.6.0979>.
13. Battin M.R., Penrice J., Gunn T.R., Gunn A.J. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2003; 111(2): 244–51. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.111.2.244>.
14. Van Leeuwen G.M., Hand J.W., Lagendijk J.W., Azzopardi D.V., Edwards A.D. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatr. Res.* 2000; 48(3): 351–6. <https://dx.doi.org/10.1203/00006450-200009000-00015>.

15. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (1): CD003311. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>.
16. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. Arch. Neurol. 1976; 33(10): 696-705. <https://dx.doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012>.
17. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: ВУНМЦ Росздрава; 2007. 88с. [Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life. Guidelines. M.: VUNMTS Roszdrav. 2007: 88. (in Russian)].
18. Polderman K.H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. Lancet. 2008; 371(9628): 1955-69. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60837-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60837-5).
19. Committee on Obstetric Practice, ACOG; American Academy of Pediatrics; Committee on Fetus and Newborn, ACOG. ACOG Committee Opinion. Number 333, May 2006 (replaces No. 174, July 1996): The Apgar score. Obstet. Gynecol. 2006; 107(5): 1209-12. <https://dx.doi.org/10.1097/00006250-200605000-00051>.
20. Use and abuse of the Apgar score. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Pediatrics. 1996; 98(1): 141-2.
21. Glass H.C., Glidden D., Jeremy R.J., Barkovich A.J., Ferriero D.M., Miller S.P. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. J. Pediatr. 2009; 155(3): 318-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.040>.
22. Scher M.S. Neonatal seizures and brain damage. Pediatr. Neurol. 2003; 29(5): 381-90. [https://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00399-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00399-0).
23. Holmes G.L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. Pediatr. Neurol. 2005; 33(1): 1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003>.
24. Boylan G.B., Rennie J.M., Chorley G., Pressler R.M., Fox G.F., Farrer K. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. Neurology. 2004; 62(3): 486-8. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000106944.59990.e6>.
25. Edwards A.D., Yue X., Squier M.V., Thoresen M., Cady E.B., Penrice J. et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 217(3): 1193-9.
26. Robertson C.M., Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatr. Child Health. 2006; 11(5): 278-82.
27. Aslami H., Binnekade J.M., Horn J., Huissoon S., Juffermans N.P. The effect of induced hypothermia on respiratory parameters in mechanically ventilated patients. Resuscitation. 2010; 81(12): 1723-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.09.006>.
28. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Златовратская Т.В., Котайш Г.А., Фаткуллин И.Ф., Григорьева Е.Е. Доношенные дети, подвергшиеся реанимации. Анализ акушерской тактики. Акушерство и гинекология. 2007; 3: 42-7. [Radzinsky V.E., Kostin I.N., Zlatovratskaya T.V., Kotaysh G.A., Fatkulin I.F., Grigoryeva E.E. Full-term children undergoing resuscitation. Analysis of obstetric tactics. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2007; 3: 42-7. (in Russian)].
29. Azopardi D., Strohm B., Marlow N., Brocklehurst P., Deierl A., Eddama O. et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. N. Engl. J. Med. 2014; 371(2): 140-9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1315788>.
30. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (1): CD003311. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>.

Поступила 27.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 27.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Савельева Галина Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)718-34-72. E-mail: gms@cfp.ru. ORCID 0000-0001-8735-1281.

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

Шалина Раиса Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)718-34-72. E-mail: raisa.shalina@gmail.com. ORCID 0000-0001-7121-1663. Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

Ананкина Алия Александровна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)718-34-72. E-mail: kuzina.aliya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0223-0868. Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

Кунях Жанна Юрьевна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных ГБУЗ «ЦПСИР» ДЗМ. Тел.: +7(495)718-20-70. E-mail: kunzhan2007@rambler.ru. ORCID 0000-0002-2095-4907. Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

Сичинава Лали Григорьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)718-34-72. E-mail: lalisichinava@gmail.com. ORCID 0000-0003-0820-4772. Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

Соколовская Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя». Тел.: +7(495)526-60-60. E-mail: y.sokolovskaya@mcclinics.ru. ORCID 0000-0002-1708-2044.

Адрес: 143081, Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111.

Спиридонов Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)718-34-72. E-mail: spiridonov_ds@rsmu.ru. ORCID 0000-0001-8391-7436. Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».

About the authors:

Galina M. Savelyeva, RAS Academician, Doctor of Medical Sciences, professor; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)718-34-72. E-mail: gms@cfp.ru. ORCID 0000-0001-8735-1281. Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

Raisa I. Shalina, Doctor of Medical Sciences, professor; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)718-34-72. E-mail: raisa.shalina@gmail.com. ORCID 0000-0001-7121-1663.

Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

Aliya A. Anankina, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)718-34-72. E-mail: kuzina.aliya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0223-0868. Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

Zhanna Yu. Kunyakh, Head of the Intensive Care Unit for Newborns and Premature Infants; GBUZ «CPS» DZM. Tel.: +7(495)718-20-70.

E-mail: kunzhan2007@rambler.ru. ORCID 0000-0002-2095-4907. Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

Lali G. Sichinava, Doctor of Medical Sciences, professor; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)718-34-72. E-mail: lalisichinava@gmail.com. ORCID 0000-0003-0820-4772. Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

Yulia V. Sokolovskaya, PhD; Head of Intensive Care Unit for Newborns; Lapino Clinical Hospital «Mother and Child». Tel.: +7(495)526-60-60.

E-mail: y.sokolovskaya@mcclinics.ru. ORCID 0000-0002-1708-2044.

Address: 111 1st Uspenskoe highway, Moscow region, Odintsovo district, Lapino, 143081, Russian Federation.

Dmitrii S. Spiridonov, PhD; Associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Pirogov Russian National Research Medical University.

Tel.: +7(495)718-34-72. E-mail: spiridonov_ds@rsmu.ru. ORCID 0000-0001-8391-7436. Address: 24 «A» Sevastopol Avenue, Moscow, 117209, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

А.Н. ПЛЕХАНОВ^{1,2}, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ¹, Т.А. ЕПИФАНОВА^{1,2},
Ф.В. БЕЖЕНАРЬ^{1,2}, Ю.С. ШИШКИНА³, Н.А. ТАТАРОВА¹**ТЕРМОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТКАНЕЙ
В ЗОНЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ
ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ВЛАГАЛИЩНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ**¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия³«СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Россия

Безопасный и эффективный гемостаз является одним из наиболее важных факторов в малоинвазивной хирургии.

Цель. Измерение максимальной температуры рабочих бранш биполярных инструментов, используемых для гемостаза при выполнении влаглищной гистерэктомии (ВГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 29 пациенток, перенесших ВГ. Пациентки были разделены на три группы на основе инструмента, используемого для коагуляции тканей: группа 1 – с использованием зажима BiClamp (10 человек), группа 2 – с использованием зажима TissueSeal Plus (10 человек) и группа 3 – с использованием Thunderbeat (9 человек). Максимальную температуру измеряли при помощи тепловизора Fluke FLK TIS 40 9HZ.

Результаты. Медианная максимальная температура бранш при электролигировании зажимом BiClamp была 113,20°C, на границе коагуляции составила 71,65°C. При лигировании зажимом Thunderbeat температура бранш была 165,49°C, на границе коагуляции 54,59°C. При лигировании зажимом TissueSeal температура бранш составила 84,63°C, на границе коагуляции 47,78°C ($p=0,0001$). Максимальная медианная температура на браншах инструмента во время электролигирования и на границе коагуляции с интактной тканью была значимо ниже при использовании TissueSeal Plus, чем зажимов BiClamp и Thunderbeat (величина $H=24,9$, $p<0,0001$).

Заключение. Возможность бокового теплового распространения варьирует в зависимости от типа инструмента, максимальной температуры на браншах инструмента. Настоящее исследование демонстрирует, что использование электрохирургического гемостаза с помощью биполярных щипцов TissueSeal Plus демонстрирует ряд преимуществ перед биполярными щипцами BiClamp и зажимом Thunderbeat при ВГ. TissueSeal Plus продемонстрировал наиболее безопасную коагуляцию с самой низкой температурой бранш.

Ключевые слова: вагинальная гистерэктомия, тепловизор, BiClamp, TissueSeal Plus Comfort, Thunderbeat.

Вклад авторов. Плеханов А.Н., Беженарь В.Ф., Епифанова Т.А.: концепция и дизайн исследования; Епифанова Т.А., Беженарь Ф.В., Шишкина Ю.С.: сбор и обработка материала; Епифанова Т.А.: статистическая обработка данных, написание текста; Плеханов А.Н., Беженарь В.Ф., Татарова Н.А.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что в отношении данной работы отсутствует конфликт интересов.

Финансирование. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. 0381-2019-0005. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний с использованием инновационных технологий.

Для цитирования: Плеханов А.Н., Беженарь В.Ф., Епифанова Т.А., Беженарь Ф.В., Шишкина Ю.С., Татарова Н.А. Термометрические характеристики тканей в зоне вмешательства при выполнении электрохирургической влаглищной гистерэктомии. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 98-104
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.98-104>

©A group of authors, 2020

A.N. PLEKHANOV^{1,2}, V.F. BEZHENAR¹, T.A. EPIFANOVA^{1,2},
F.V. BEZHENAR^{1,2}, YU.S. SHISHKINA³, N.A. TATAROVA¹**TISSUE THERMOMETRIC CHARACTERISTICS IN THE INTERVENTION AREA
DURING ELECTROSURGICAL VAGINAL HYSTERECTOMY**¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia²Saint Petersburg Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia³SM-Clinic Medical Center, Saint Petersburg, Russia

Safe and effective hemostasis is one of the most important factors in minimally invasive surgery.

Objective. To measure the maximum temperature of the working branches of bipolar tools used for hemostasis during vaginal hysterectomy (VH).

Subjects and methods. The investigation enrolled 29 patients who had undergone VH. The female patients were divided into three groups according to the tool used for tissue coagulation. A BiClamp was used in Group 1 ($n = 10$); a TissueSeal Plus clamp was applied in Group 2 ($n = 10$), and a Thunderbeat clamp was employed in Group 3 ($n = 9$). The maximum temperature was measured using a Fluke FLK TiS 40 9HZ infrared imaging camera.

Results. The median maximum temperature of the branches on electroligation with a BiClamp was 113.20°C; that at the coagulation boundary was 71.65°C. On ligation with a Thunderbeat clamp, the temperature of the branches was 165.49°C; that at the coagulation boundary was 54.59°C. On ligation with a TissueSeal Plus clamp, the temperature of the branches was 84.63°C; that at the coagulation border was 47.78°C ($p = 0.0001$). The median maximum temperature of tool branches on electroligation and that at the border of coagulation with intact tissue were much lower than that with TissueSeal Plus than with BiClamp and Thunderbeat (H value, 24.9; $p \leq 0.0001$).

Conclusion. The possibility of lateral heat transfer varies with the type of a tool and the maximum temperature on its branches. This investigation demonstrates that electrosurgical hemostasis using the TissueSeal Plus bipolar forceps shows a number of advantages over that with the BiClamp bipolar forceps and Thunderbeat for VH. TissueSeal Plus has demonstrated the safest coagulation with the lowest branch temperatures.

Keywords: vaginal hysterectomy, infrared imaging camera, BiClamp, TissueSeal Plus Comfort, Thunderbeat.

Author contributions. Plekhanov A.N., Bezhenar V.F., Epifanova T.A.: concept and design of the investigation; Epifanova T.A., Bezhenar V.F., Shishkina Yu.S.: material collection and processing; Epifanova T.A.: statistical data processing; writing text; Plekhanov A.N., Bezhenar V.F., Tatarova N.A.: editing.

Conflict of interests. The authors confirm that there are no conflicts of interest regarding this investigation.

Financing. The Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. 0381-2019-0005. Surgical treatment for benign diseases using innovative technologies.

For reference: Plekhanov A.N., Bezhenar V.F., Epifanova T.A., Bezhenar F.V., Shishkina I.U.S., Tatarova N.A. Tissue thermometric characteristics in the intervention area during electrosurgical vaginal hysterectomy. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology*. 2020; 5: 98-104 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.98-104>

Наиболее частой гинекологической операцией в большинстве стран мира является гистерэктомия, выполняемая по поводу доброкачественных заболеваний матки и при генитальном пролапсе. Частота выполнения гистерэктомий в структуре гинекологических операций, по данным разных авторов, составляет 25–38% [1, 2, 3]. Учитывая актуальность и важность данной операции, необходимо, чтобы хирургические доступы и методы гемостаза продолжали совершенствоваться. Безопасный и эффективный гемостаз является одним из наиболее важных факторов в малоинвазивной хирургии [4, 5]. Интраоперационный гемостаз может быть достигнут с помощью традиционного лигирования (наложения швов), а также применения электролигирования.

Основные трудности при проведении влагалищной гистерэктомии (ВГ) без пролапса гениталий связаны с лигированием маточных сосудов, а также кардинальных и крестцово-маточных связок, так как наложение зажимов на эти структуры и их лигирование сопровождаются определенными сложностями из-за ограничения пространства для манипулирования. Поддержание хорошей видимости в ограниченном пространстве для манипулирования требует практически абсолютного гемостаза. Преимущество электрохирургического гемостаза с помощью биполярных инструментов (щипцов, пинцетов) включает более короткое время работы, простоту в обращении, снижение кровопотери, уменьшение послеоперационной боли [5]. Экономичность данных методик значительно выше благодаря снижению количества шовного матери-

ала и сокращению койко-дня за счет уменьшения сроков и интенсивности болевого синдрома при применении электрохирургического гемостаза.

В настоящее время электрохирургическая энергия используется для коагуляции тканей, которая происходит, когда температура превышает порог 42°C. Выше этой температуры происходит денатурация белков и последующий некроз тканей. Следовательно, температура ткани более 42°C, созданная электрохирургическими инструментами, может повредить смежные чувствительные структуры за счет расширения зоны латерального термического повреждения (ЛТП) [6]. Помимо гемостаза, биполярная коагуляция также вызывает термическое повреждение тканей. ЛТП, вероятно, возникает после каждого вида коагуляции. Идеальным методом будет тот, который обеспечивает хорошие гемостатические результаты и не позволяет тепловой энергии выходить за пределы анатомической области, где она применяется [7]. Современные биполярные электрохирургические устройства используют биполярные технологии при более низком напряжении и более высокой силе тока, по сравнению с обычными биполярными устройствами, и, как правило, в режиме пульсации энергии, что, в отличие от постоянного потока, позволяет охлаждать ткани во время активации устройства и помогает уменьшить латеральное боковое распространение [8, 9]. Более конкретно, электрохирургический генератор имеет обратную связь, за счет которой происходит контроль и рассчитывается импеданс тканей для того, чтобы напряжение тока постоянно регулировалось. Система контроля

обратной связи будет автоматически прекращать поток энергии в бранши инструмента, как только цикл коагуляции завершен. Эти так называемые «продвинутые» биполярные устройства предназначены для уменьшения ЛТП, чрезмерного обугливания и прилипания ткани к браншам инструмента, а также использования более низких температур для коагуляции сосудов по сравнению с обычными биполярными устройствами. Функция Autostop подает звуковой сигнал, как только оптимальная коагуляция достигнута. Значительное преимущество данной процедуры заключается в том, что коагуляция ограничена захватом области инструмента. Термическое боковое повреждение сведено к минимуму, и, таким образом, окружающие ткани должны быть защищены. Во многих областях применения, например в гинекологии (ВГ), этот аспект является преимуществом с точки зрения безопасности. Однако возникновение специфических осложнений после электрохирургической гистерэктомии (термический ожог смежных тканей и органов) заставляет искать пути оптимизации данной методики и знать ограничения ее использования [9, 10].

Целью данного исследования явилось изучение риска ЛТП путем измерения максимальной температуры бранш биполярных инструментов, используемых для гемостаза при выполнении ВГ.

Материалы и методы

В исследовании мы использовали три различных электрохирургических устройства для хирургической коагуляции при выполнении ВГ. Провели сравнительный анализ трех типов хирургических щипцов для биполярной коагуляции: BiClamp с электрогенератором Erbe Vio (Германия), TissueSeal Plus Comfort с электрогенератором ARC-400 (BOWA, Германия) и Thunderbeat с генератором Olympus (Япония). Температура, которой достигает прибор, зависит от множества переменных, включая тип ткани, толщину ткани, используемую энергию и настройку мощности. Данные генераторы используют активную обратную связь для оптимизации выходной мощности. Высокочастотные коагуляционные устройства использовали с мощностью 40 Вт, эффект 3. При помощи тепловизора Fluke FLK TIS 40 9HZ с разрешением 160×120 пикселей измеряли генерируемую температуру на браншах инструментов в операционном поле во время коагуляции маточных сосудов.

В исследование были включены 29 пациенток, перенесших ВГ, которые были рандомизированы методом «запечатанных конвертов» по трем группам: 10 пациенток с использованием зажима TissueSeal Plus Comfort, 10 пациенток с использованием зажима BiClamp и 9 пациенток с гемостазом, выполненным пациентом с помощью Thunderbeat. Базовые характеристики пациенток представлены в таблице 1. Показаниями к гистерэктомии были: симптомная миома матки размерами до 15 недель, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия.

В исследование не были включены пациентки со злокачественными заболеваниями гениталий,

симптомной миомой матки более 15 недель, воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Основными показаниями к операции являлись симптомная миома матки — 48,43%, нарушения менструального цикла при миоме и аденомиозе — 28,57%, гиперплазия эндометрия — 28,57%, аденомиоз — 17,86%, элонгация шейки матки в сочетании с заболеванием матки (миома, аденомиоз) — 17,86%.

Таблица 1. Базовые характеристики пациенток

Параметры	Показатели
Количество пациенток, включенных в исследование	29
Возраст, лет	49,36±5,89
Вес, кг	76,93±16,59
Рост, см	168,54±6,08
Роды, паритет	1,43±0,74
Длительность менструации, дни	5,82±2,76

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе SPSS Statistics 17.0 (компания-производитель SPSS Inc). Оценка распределения количественных показателей в выборке, ввиду ее малого объема, проводилась при помощи графического метода и критерия Шапиро—Уилка. Проверка равенства дисперсий осуществлялась посредством применения теста Ливеня. Распределение количественных показателей отличалось от нормального, в связи с чем для их описания применялись непараметрические методы, полученные данные представлены в виде медианы и квартильного размаха в формате Me (Q1;Q3). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин в формате n (%). Для сравнения температур, зарегистрированных с помощью тепловизора, применялся непараметрический критерий Краскела—Уоллиса. Полученные значения критерия Краскела—Уоллиса сравнивались с критическим значением χ^2 Пирсона с числом степеней свободы $df=2$. При интерпретации результатов анализа за уровень статистической достоверности принято $p<0,05$. При последующем апостериорном попарном сравнении выборок с применением непараметрического критерия Манна—Уитни уровень статистической достоверности был скорректирован (поправка Бонферрони), $p<0,017$.

Хирургическая техника

ВГ состояла из традиционных этапов: радиальное рассечение слизистой влагалища на уровне сводов влагалища, смещение мочевого пузыря и прямой кишки краниально, вскрытие пузырно-маточной складки, выполнение передней кольпотомии. После выполнения задней кольпотомии поэтапно пересекались крестцово-маточные, кардинальные связки, маточные сосуды с использованием электролигирования. Матка выводилась через кольпотомное отверстие после элек-

тролигирования, пересекались собственные связки яичников, маточные трубы. При необходимости матка фрагментировалась. Для фрагментации миоматозной матки использовали ножевую морцелляцию, бисекцию, коринг. Всем пациенткам выполнялась билатеральная тубэктомия, овариэктомия производилась по показаниям. Далее осуществлялись контроль гемостаза и ушивание операционной раны.

Результаты

Инструмент BiClamp является высокоэкономичным — используется многократно, процедура электролигирования сберегает время и шовный материал. Эффективная и быстрая коагуляция обеспечивается благодаря оптимальной синхронизации инструмента и генератора VIO [10]. Функция Autostop удобна при работе и дает оптимальные результаты. Тканевые структуры можно коагулировать на большой площади. Рассечения сосудов по отдельности обычно не требуется. Максимальная температура для эффективного гемостаза при лигировании зажимом BiClamp была равна 115,13°C. Минимальная температура при использовании зажима BiClamp составила 34,77°C. Температура на границе коагуляции инструментом BiClamp при электролигировании маточных сосудов составила 71,41°C. Интерпретация полученных результатов показывает, что использование биполярной коагуляции BiClamp имеет максимальную медианную

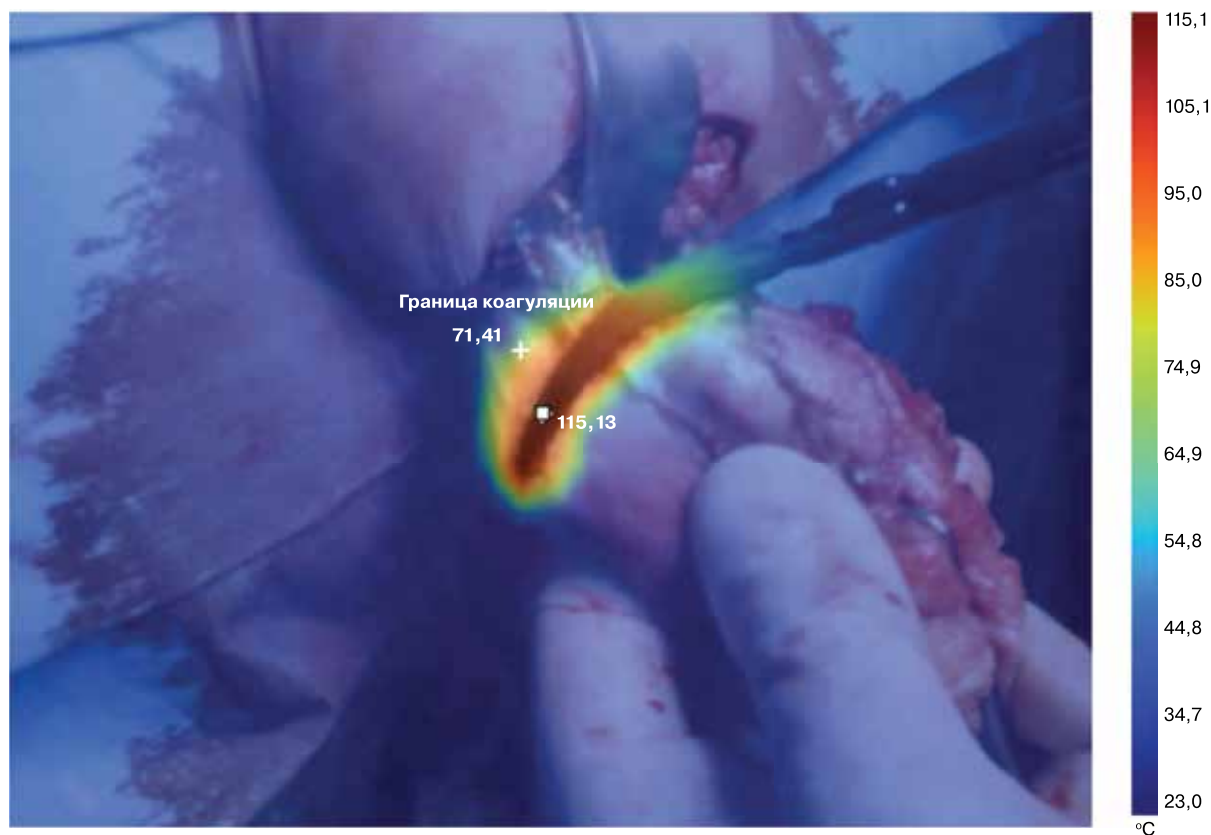
температуру 113,20°C. Медианная температура на границе коагуляции составляет 71,65°C, а минимальная медианная температура — 35,76°C.

На рис. 1–3 демонстрируется максимальная температура на браншах при коагуляции в операционном поле и на границе коагуляции в обследованных подгруппах.

TissueSeal Plus Comfort также является многоразовым инструментом для лигирования в открытой хирургии с минимальным термическим распространением благодаря многослойной конструкции рабочей части бранш типа «сэндвич». Зажим быстро, безопасно коагулирует артерии, вены и массивы тканей до 7 мм в диаметре, а особое антипригарное покрытие не дает прилипнуть обрабатываемым тканям на рабочую поверхность. Максимальная температура при лигировании *TissueSeal Plus Comfort* составила 86,46°C (рис. 2). Минимальная температура при использовании зажима *TissueSeal Plus Comfort* составила 35,88°C. Таким образом, максимальная медианная температура составила 84,63°C. Медианная температура на границе коагуляции оказалась равной 47,78°C, а минимальная медианная температура — 35,72°C. Температура на границе коагуляции инструментом *TissueSeal Plus Comfort* раны при электролигировании маточных сосудов составила 47,62°C.

Thunderbeat — это инструмент, который объединяет эффективность резки ультразвуком с коагуляционными свойствами биполярной энергии. Биполярная энергия обеспечивает быстрый и надежный гемостаз

Рисунок 1. Максимальная температура и температура на границе коагуляции в режиме тепловидения инструмента «BiClamp»



и коагуляцию сосудов диаметром до 7 мм включительно. Максимальная медианная температура на браншах инструмента составила 165,49°C, минимальная медианная температура в зоне распространения коагуляции составила 39,63°C (рис. 3). Максимальная температура около 165°C может вызвать ЛТП и потенциальную травму соседних органов. Устройство объединяет две модальности энергии, генерируемую ультразвуком тепловую энергию трения и биполярную энергию одновременно и используется в режимах «коагулировать и резать». Мы использовали данное устройство только в режиме коагуляции, а рассечение тканей проводили таким же образом, как в группе 1 и 2 – ножницами. Температура на границе зоны коагуляции составила 54,61°C. Медианная температура на границе коагуляции составила 54,59°C.

Гемостаз с помощью биполярной энергии характеризуется тремя взаимозависимыми переменными: сжатие, нагрев и время коагуляции. Целью данного исследования являлось изучить, существуют ли различия между биполярными методами коагуляции при ВГ, касающиеся эффективности гемостаза и ЛПТ. Настоящее исследование демонстрирует, что использование электрохирургического гемостаза с помощью биполярных щипцов TissueSeal Plus имеет ряд преимуществ перед биполярными щипцами BiClamp и Thunderbeat при ВГ. Так, медианная максимальная температура бранш при электролигировании зажимом BiClamp была 113,20°C, на границе коагуляции составила 35,76°C. При лигировании зажимом Thunderbeat температура бранш была 165,49°C, на границе коагуляции 54,59°C. При лигировании зажимом TissueSeal температура бранш составила 84,63°C,

Таблица 2. Медианные температуры биполярных инструментов

Медианные температуры	BiClamp	TissueSeal Plus	Thunderbeat	Н	Уровень <i>p</i>
	Me (Q1;Q3)				
Максимальная температура, °C	113,20 (111,24;114,45)	84,63 (84,42;85,13)	165,49 (165,33;166,14)	24,90	0,0001
Минимальная температура, °C	35,76 (35,11;36,23)	35,72 (35,37;35,98)	39,63 (39,51;39,92)	18,00	0,0001
Температура на границе коагуляции, °C	71,65 (71,55;72,01)	47,78 (47,51;48,19)	54,59 (54,31;54,77)	24,90	0,0001

Рисунок 2. Максимальная температура и температура на границе коагуляции в режиме тепловидения инструмента «TissueSeal Plus Comfort»

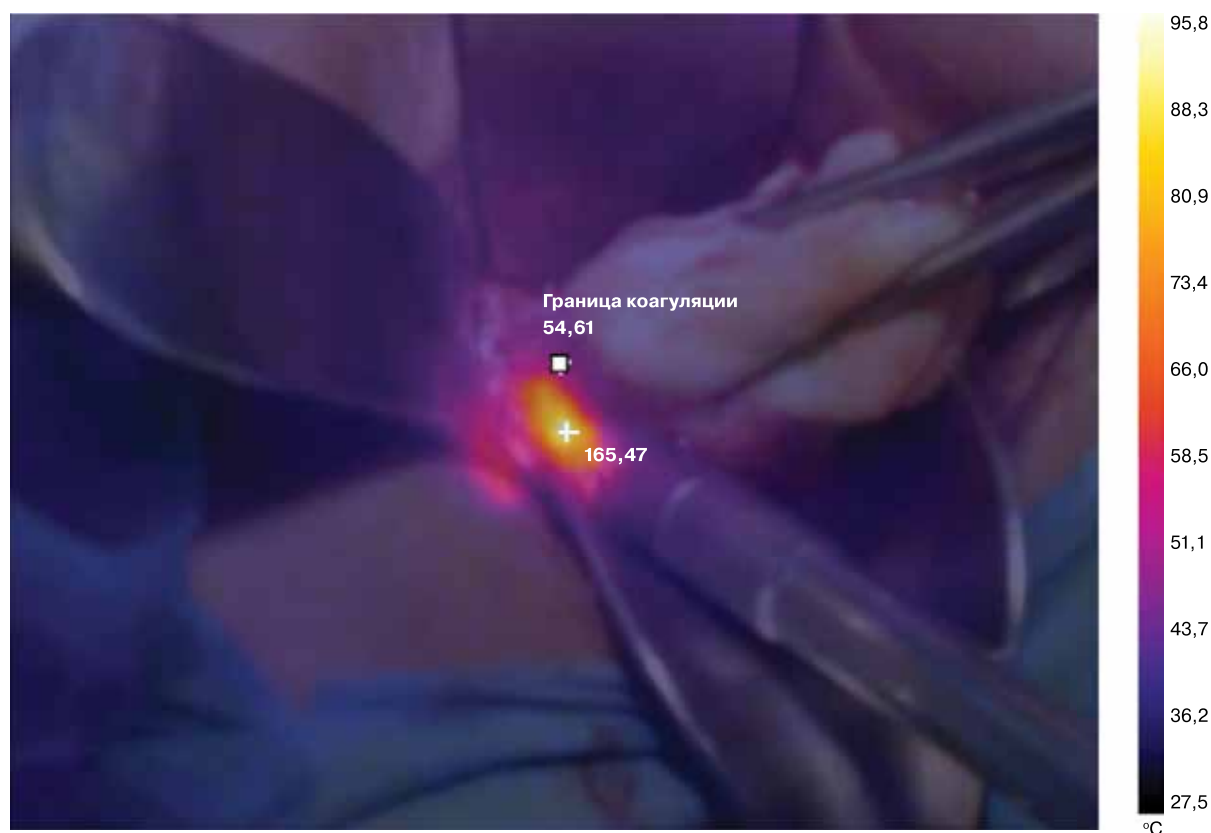
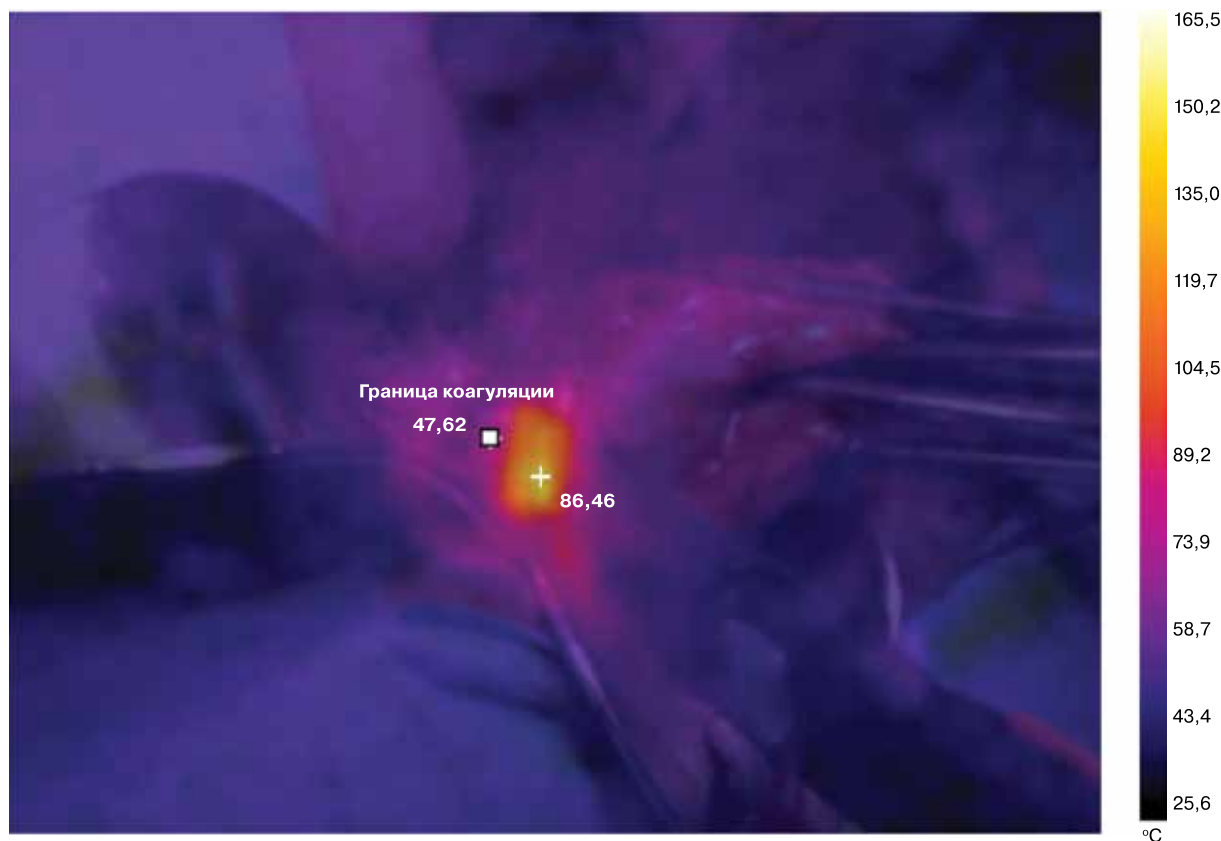


Рисунок 3. Максимальная температура и температура на границе коагуляции в режиме тепловидения инструмента «Thunderbeat»



на границе коагуляции $47,78^{\circ}\text{C}$ ($p=0,0001$). Таким образом, максимальная медианная температура на браншах инструмента во время электролигирования и на границе коагуляции с интактной тканью была значительно ниже при использовании TissueSeal Plus, чем зажимов BiClamp и Thunderbeat (величина $N - 24,9$, $p \leq 0,0001$). Медианная температура на границе коагуляции также статистически значимо ниже при использовании TissueSeal Plus, чем аналогов (величина $N - 24,9$, $p \leq 0,0001$). Все три зажима продемонстрировали отличный гемостаз. Величины температур, измеренные тепловизором, представлены в таблице 2.

Преимущества комбинированных биполярно-ультразвуковых устройств включают в себя меньшее движение инструмента из-за сочетания коагуляции и разрезания ткани. Недостатки включают риск боковых тепловых травм, а также более высокие и более длительные температуры на кончике инструмента, чем у других биполярных источников энергии, которые могут привести к латеральному повреждению. ЛТП соседних анатомических структур может произойти из-за распространения тепловой энергии вне бранш инструмента. Однако меньшая температура нагрева инструмента снижает вероятность латерального повреждения смежных структур. Благодаря многослойной конструкции типа «сэндвич» у зажима TissueSeal Plus снижается вероятность бокового повреждения.

Заключение

Хороший электрохирургический инструмент должен быть безопасным, быстрым и эффективным, чтобы повысить эффективность коагуляции и уменьшить ЛТП. Баланс между температурой рабочей части инструмента и его эффективностью представляет интерес как для разработчиков медицинского оборудования, так и для хирургов.

Литература/References

1. Ailamazyan E.K., Bezhenar V.F., Savitsky G.A., Niauri D.A., Popov E.N., Tsyurdeyeva A.A. et al. The rational choice of surgical approach for hysterectomy. J. Gynecol. Surg. 2006; 3 (Suppl. 1): S95-6.
2. Беженарь В.Ф., Новиков Е.И., Василенко Л.В., Комличенко Э.В. Влагалищные операции. СПб.: Изд-во Н-Л; 2013. 151 с. [Bezhenar V.F., Novikov E.I., Vasilenko L.V., Komlichenko E.V. Vaginal surgery. Saint Petersburg: Publishing House N-L, 2013. 151 p. (in Russian)].
3. Высоцкий М.М., Беженарь В.Ф., Овакимян М.А. Тотальная и субтотальная гистерэктомия: время развеивать мифы. Эндоскопическая хирургия. 2016; 6: 52-6. [Vysotsky M.M., Bezhenar V.F., Ovakimyan M.A. Total and subtotal hysterectomy: time to explode myths // Endoskopicheskaya Khirurgiya (Endoscopic Surgery). 2016; 6: 52-6. (in Russian)].
4. Плеханов А.Н., Епифанова Т.А. Использование электрохирургии при влагалищной гистерэктомии. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2017; 24(3): 22-7. [Plekhanov A.N., Epifanova T.A. The use of electrosurgery during

- hysterectomy// Uchenye Zapiski Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. Akad. I.P. Pavlova (Transactions of the Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University). 2017; 24 (3): 22-7. (in Russian)].
5. Pogoreli Z., Kati J., Mrklic I., Jeronci A., Susnjari T., Juki M. et al. Lateral thermal damage of mesoappendix and appendiceal base during laparoscopic appendectomy in children: comparison of the harmonic scalpel (Ultracision), bipolar coagulation (LigaSure), and thermal fusion technology (MiSeal). J. Surg. Res. 2017; 212: 101-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.014>.
 6. Hefermehl L.J., Largo R.A., Hermanns T., Poyet C., Sulser T., Eberli D. Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery. BJU Int. 2014; 114(2): 245-52. <https://dx.doi.org/10.1111/bju.12498>.
 7. Jun Liang, Huimin Xing, Yali Chang. Thermal damage width and hemostatic effect of bipolar electrocoagulation, LigaSure, and Ultracision techniques on goat mesenteric vessels and optimal power for bipolar electrocoagulation. BMC Surg. 2019; 19(1): 147. <https://dx.doi.org/10.1186/s12893-019-0615-4>.
 8. Amruta Jaiswal, Kuan-Gen Huang. Energy devices in gynecological laparoscopy – archaic to modern era. Gynecol. Minim. Invasive Ther. 2017; 6 (4):147-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2017.08.002>.
 9. Zhu Q., Ruan J., Zhang L., Jiang W., Liu H., Shi G. The study of laparoscopic electrosurgical instruments on thermal effect of uterine tissues. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 285(6): 1637-41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2207-0>.
 10. Zubke W., Hornung R., Wässerer S., Huckle J., Füllers U., Werner C. et al. Bipolar coagulation with the BiClamp® forceps versus conventional suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients. Arch. Gynecol. Obstet. 2009; 280(5): 753-60. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1010-7>.

Поступила 30.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 30.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Плекханов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ведущий гинеколог ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук». Тел.: +7(921)969-18-72. E-mail: a_plekhanov@mail.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72.

Беженар Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России в СЗФО, главный внештатный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Епифанова Татьяна Алексеевна, заочный аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, врач акушер-гинеколог ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук». Тел.: +7(962)703-39-69. E-mail: epifanova-tatiana@mail.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72.

Беженар Федор Витальевич, врач акушер-гинеколог ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук». Тел.: +7(911)839-13-42. E-mail: fbezhenar@gmail.com. 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72.

Шушкина Юлия Сергеевна, врач акушер-гинеколог «СМ Клиника». Тел.: +7(911)776-44-66. E-mail: shyulia07@mail.ru. 192281, Россия, Санкт-Петербург, Дунайский проспект, д. 47.

Татарова Нина Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: Nina-tatarova@yandex.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

About the authors:

Andrey.N Plekhanov, Doctor of Medicine of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Leading gynecologist of the Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences. Tel. +7 (921)969-18-72. E-mail: a_plekhanov@mail.ru. 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; 72 Morisa Toreza str., St. Petersburg, 194017, Russian Federation.

Vitaly. F Bezhenar, Professor, Doctor of Medicine, Head of the Gynecological Department of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Chief Specialist of the Health Ministry of Russia in the North-Western Region, Chief Specialist of the Health Committee of Saint-Petersburg. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.

Tatiana. A Epifanova, postgraduate student of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Gynecologist of the Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences. Tel. +7(962)703-39-69. E-mail: epifanova-tatiana@mail.ru. 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; 72 Morisa Toreza str., St. Petersburg, 194017, Russian Federation.

Fedor. V Bezhenar. Gynecologist of the Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences. E-mail: fbezhenar@gmail.com. 72 Morisa Toreza str., St. Petersburg, 194017, Russian Federation.

Yulia. S Shishkina, Gynecologist of the «SM – Clinic». E-mail: shyulia07@mail.ru. 47 Dunaiskii prospect, St. Petersburg, 192281, Russian Federation.

Nina A. Tatarova, Professor, Doctor of Medicine of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. E-mail: Nina-tatarova@yandex.ru. 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

© Коллектив авторов, 2020

М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ^{1,2}, Е.И. ДУРНЕВА¹, С.А. СЕЛЬКОВ¹,
С.В. ЧЕПАНОВ¹, А.В. СЕЛЮТИН¹, Д.И. СОКОЛОВ²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ИНТЕРФЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить эффективность применения интерферона альфа-2b (IFN-α2b) в комплексной терапии заболевания по сравнению со стандартной схемой лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли 46 пациенток с диагнозом наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) (I и II стадии). Основная группа представлена 21 пациенткой, которые получали стандартную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в течение 6 месяцев в сочетании с IFN-α2b, а пациенты группы сравнения (25 больных) получали монотерапию аГнРГ. Перед оперативным вмешательством и через 6 месяцев после начала лечения в периферической крови определяли субпопуляционный состав лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Комбинированное лечение пациенток с НГЭ с применением IFN-α2b сопровождалось увеличением в периферической крови количества Т- и В-лимфоцитов, сохранением активности НК-клеток, наряду со снижением их количества относительно группы сравнения.

Заключение. Влияние IFN-α2b в составе комплексной терапии на субпопуляционный состав лимфоцитов свидетельствует в пользу реализации адекватного иммунного ответа в отношении клеток эндометриозных гетеротопий, а также о возможном протективном действии в отношении возникновения рецидивов по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: эндометриоз, интерферон, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки.

Вклад авторов: Ярмолинская М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А.: концепция и дизайн исследования, редактирование; Дурнева Е.И., Чепанов С.В., Селютин А.В.: сбор и обработка материала; Дурнева Е.И.: статистическая обработка данных, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Проводилось в рамках стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2019).

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Дурнева Е.И., Сельков С.А., Чепанов С.В., Селютин А.В., Соколов Д.И. Эффективность применения таргетной интерферонзаместительной терапии у больных наружным генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 105-12
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.105-12>

©A group of authors, 2020

M.I. YARMOLINSKAYA^{1,2}, E.I. DURNEVA¹, S.A. SEL'KOV¹, S.V. CHEPANOV¹,
A.V. SELYUTIN¹, D.I. SOKOLOV¹

THE EFFECTIVENESS OF TARGETED INTERFERON REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS WITH EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS

¹D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology of the RAS, St. Petersburg, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of Minzdrav of Russia, St. Petersburg

Aim. To compare the effectiveness of extragenital endometriosis (EGE) treatment regimens with and without interferon-alpha-2b (IFN-α2b).

Materials and methods. The study comprised 46 patients with stage I and II EGE. Twenty-one patients in the study group received standard six months therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) concurrently with IFN-α2b, while 25 patients in the control group were administered GnRHa monotherapy. Before surgery and six months after the treatment initiation, the composition of the lymphocyte subpopulations in the peripheral blood was determined by flow cytometry.

Results. Compared to the control group, combination therapy of patients with EGE using IFN-α2b was associated with an increase in peripheral blood T and B lymphocyte counts, preservation of NK cell activity with a decrease in their number.

Conclusion. *The effect of IFN- α 2b as part of combination therapy on the composition of the lymphocyte subpopulations is associated with better immune response toward heterotopic endometrial cells and protective effect against recurrent endometriosis, compared with monotherapy.*

Keywords: *endometriosis, interferon, T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK cells.*

Authors' contributions: Yarmolinskaya M.I., Sokolov D.I., Sel'kov S.A.: conception and design of the study, manuscript editing; Durneva E.I., Chepanov S.V., Selyutin A.V.: data collection and analysis; Durneva E.I.: statistical analysis, manuscript preparation.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The study was conducted in the framework of research grant of the President of the Russian Federation to young scientists and graduate students (Competition SP-2019).

For citation: Yarmolinskaya M.I., Durneva E.I., Sel'kov S.A., Chepanov S.V., Selyutin A.V., Sokolov D.I. The effectiveness of targeted interferon replacement therapy in patients with extragenital endometriosis Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: 105-12 (In Russian): <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.105-12>

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих примерно 10% женщин репродуктивного возраста. Гистологически эндометриоз характеризуется наличием эндометриальных желез и стромы, морфологически сходных, но не идентичных эндометрию, за его пределами [1]. Это заболевание характеризуется наличием хронической тазовой боли, дисменореи, диспареунии, бесплодием и дисфункцией тазовых органов, что серьезно ухудшает качество жизни пациенток, оказывая негативное влияние на социальную и семейную сферу жизни [2]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез данного заболевания остаются не до конца изученными. К факторам, обеспечивающим выживание, имплантацию и пролиферацию клеток эндометрия, относят гормоны, факторы роста, цитокины и простагландины, клетки иммунной системы, стромальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов [3]. Снижение активности цитотоксических Т-клеток и НК-клеток, изменение секреции цитокинов Т-хелперами и продукция аутоантител В-лимфоцитами играют существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания [4]. Уточнение роли различных клеток иммунной системы при эндометриозе позволит разработать таргетную терапию для модулирования специфических функций иммунных клеток.

К молекулам межклеточных взаимодействий, которые могут играть важную роль в патогенезе данного заболевания, относят интерфероны (IFN) [5]. Среди интерферонов выделяют две группы: тип I (α и β) и тип II (γ). Основными функциями IFN являются модуляция функции клеток иммунной системы, регуляция апоптоза и ангиогенеза [6]. Описанные биологические эффекты интерферона являются многообещающими в поиске новых подходов в лечении эндометриоза, так как IFN оказывает иммуномодулирующее действие на различные компоненты иммунной системы, которые вовлечены в патогенез данного заболевания [7].

Ранее установлена эффективность человеческого IFN- α в лечении экспериментального эндометриоза у крыс, а также изучено его влияние в различных концентрациях на рост линий клеток эндометриомы *in vitro* [8–11]. Однако только в нескольких клинических исследованиях была исследована потенциаль-

ная роль IFN- α 2b в терапии женщин с эндометриозом, и полученные результаты носили противоречивый характер [12, 13]. После интраоперационного введения в брюшную полость IFN- α 2b больным с эндометриозом во время лапароскопии отмечалось уменьшение симптомов и степени распространенности заболевания, а также увеличивалась частота наступления беременности [12]. В другом исследовании внутрибрюшинное использование IFN- α 2b способствовало рецидиву эндометриоза [13].

Таким образом, использование препаратов интерферонов в комплексной терапии эндометриоза представляется актуальным и требует дальнейшего изучения.

Целью исследования явились изучение изменений в клетках лимфоидной линии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), а также оценка эффективности применения IFN- α 2b в комплексной терапии заболевания по сравнению со стандартной схемой лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациенток с лапароскопически и гистологически подтвержденным диагнозом НГЭ I–II ст. Для оценки степени распространенности НГЭ была использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS. Всем пациенткам после операции назначали агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (Бусерелина ацетат, «Фармсинтез» АО (Россия)) в течение 6 месяцев (1 инъекция в 28 дней). В дальнейшем больные были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 21 пациентка с НГЭ, которым одновременно с 1-й инъекцией аГнРГ назначали рекомбинантный α 2b-интерферон в свечах (Виферон, «Ферон» ООО (Россия)) 3 млн Ед ректально 2 раза в день в течение 10 дней; затем после 10-дневного перерыва проводили повторный курс иммуномодулирующей терапии. Вторую группу (группу сравнения) составили 25 больных НГЭ, получивших после оперативного лечения только терапию аГнРГ. Кроме того, была выделена контрольная группа (20 женщин), которым была произведена диагностическая лапароскопия в связи с бесплодием в рамках подготовки к протоколу экстракорпо-

рального оплодотворения (ЭКО). У данной группы пациенток интраоперационно не было обнаружено ни НГЭ, ни прочих доброкачественных новообразований, ни острых или хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Перед проведением оперативного вмешательства и через 6 месяцев после начала лечения в периферической крови (ПК) оценивали субпопуляционный состав лимфоцитов, содержание и активность НК-клеток. Эти показатели определяли на проточном цитофлуориметре FacsCanto II (Beckton Dickinson (BD), США). Исследование методом проточной цитометрии производили стандартным методом в общей фракции мононуклеарных клеток. Поверхностный фенотип клеток определяли с помощью моноклональных антител (МАТ), конъюгированных с флуорохромами: анти-CD3-FITC, анти-CD16-PE, анти-CD56-PE, анти-CD45-PerCP-Cy5.5, анти-CD4-PE-Cy7, анти-CD19-APC, анти-CD8-APC-Cy7, анти-CD16+56-PE, анти-CD3-PE-Cy7, анти-CD107a-Alexa Fluor®700 (BD, США). С помощью стандартных наборов (BD, США) определяли абсолютное и относительное содержание лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ (Т-лимфоцитов), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперов), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD19⁺ (В-лимфоцитов), CD16⁺CD56⁺ (NK-клеток). NK-клетки выделяли по фенотипу CD3⁺CD16⁺CD56⁺, NKT-клетки — по фенотипу CD3⁺CD16⁺CD56⁺. Для анализа активности NK-клеток мононуклеары периферической крови выделяли на градиенте плотности фикол-верографин (Sigma, США) стандартным методом. Затем мононуклеары инкубировали в пробирке 3 ч в культуральной среде RPMI-1640 (Sigma, США), 10% ЭТС (Sigma, США), 1% стрептомицина и пеницилина (Sigma, США), 1% глутамина (Sigma, США) во влажной атмосфере при 37°C и 5% CO₂ в концентрации 1 млн кл/мл. Для оценки дегрануляции клеток использовали метод, предложенный G. Alter et al. [15]. Часть клеток от каждой пациентки инкубировали в присутствии антител к CD 107a (BD, США) и 8 мкг/мл монензина (BD, США). Вторую часть клеток от тех же пациенток инкубировали в присутствии антител к CD 107a, 8 мкг/мл монензина и стандартного реагента для активации лейкоцитов. Затем оценивали количество NK-клеток периферической крови, экспрессирующих CD107a-гликопротеин, ассоциированный с лизосомальными мембранами, отражающий степень активации NK-клеток в случае экспрессии их на поверхности клеточной мембраны. Активированные NK-клетки были разделены на спонтанно активированные (НКА-), то есть которые экспрессировали CD107a без воздействия реагента для активации, и индуцированно активированные (НКА⁺), которые, соответственно, экспрессировали этот антиген после добавления стандартного активатора. Экспрессия CD107a характеризует процесс активации NK-клеток, сопровождающийся дегрануляцией лизосом с последующим экспонированием на поверхности клеток LAMP-белка (Lysosomal associated membrane protein).

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрического ана-

лиза. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft, Россия). При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 (5%). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50). Совокупности количественных показателей, распределение которых не отличалось от нормального, описывали при помощи среднего и доверительного интервала (ДИ) 95%, а в случае не нормального распределения — значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3). Для сравнения независимых совокупностей использовали *t*-test и U-критерий Манна–Уитни. Для исследования динамики изменения показателей внутри групп использовали W-критерий Уилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика групп

Средний возраст пациенток в группе контроля составил 25,5±1,1 года (минимальный — 21,2 года, максимальный — 33 года). Регулярный менструальный цикл отмечался у 98% пациенток. Жалобы на боли в течение всего менструального цикла не предъявляла ни одна из пациенток. Основной причиной обращения явилось наличие первичного или вторичного бесплодия. У всех супружеских пар был установлен мужской фактор бесплодия.

В группу пациенток с НГЭ вошли 46 женщин в возрасте от 26 до 43 лет (средний возраст 31,3±1,4 года). У 29 (63%) пациенток, согласно пересмотренной классификации R-AFS, был установлен диагноз НГЭ I степени, у 17 (37%) больных — НГЭ II степени распространенности. Регулярный менструальный цикл отмечали у большинства (83%) пациенток. Основным симптомом, из-за которого женщина обращалась к гинекологу, являлась альгодисменорея, отмечавшаяся у всех пациенток. Вторым важнейшим клиническим симптомом эндометриоза являлось бесплодие, которое встречалось у 78% больных; при этом первичное бесплодие наблюдалось у 68% пациенток, доля вторичного бесплодия составила 32%.

У пациенток с НГЭ была оценена боль в области малого таза и выраженность диспареунии до лечения и через 6 месяцев после проведенной терапии. Учитывая, что подробная оценка динамики выраженности болевого синдрома у пациенток данных групп после терапии была проведена нами ранее [14], в настоящей статье будут представлены обобщенные результаты. Анализируя динамику тазовых болей и выраженность диспареунии у пациенток с НГЭ в обеих группах, обнаружено, что применение рекомбинантного IFN-α2b в комплексной терапии НГЭ сопровождалось более эффективным снижением выраженности болевого синдрома в области малого таза — на 90,5% по срав-

нению с группой сравнения – 76% соответственно ($p < 0,001$). Боли, связанные с половым актом, также значительно уменьшились в группе больных НГЭ, получавших комбинированную терапию аГнРГ в сочетании с Вифероном, по сравнению с группой сравнения (85,7% и 80% соответственно, $p = 0,04$).

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов, содержания НК-клеток и активности НК-клеток периферической крови

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов в ПК пациенток с НГЭ до начала лечения отмечено повышение уровня НКТ-клеток с фенотипом $CD3^+CD16^+CD56^+$ в 2,3 раза при сравнении относительных величин и в 2,4 раза – при сравнении абсолютных величин относительно группы контроля. При этом различий между уровнем $CD3$, $CD19$, $CD4$, $CD8$, а также НК-клеток с фенотипом $CD3^+CD16^+CD56^+$ в обеих группах обнаружено не было. Содержание НК-клеток, экспрессирующих 107А, как спонтанно активированных (NKA), так и индуцированно активированных (NKA^+), также не различалось в группах (рис. 1).

Была проведена проверка двух сравниваемых групп пациенток с НГЭ до начала лечения на однородность с использованием W-критерия Уилкоксона. Было установлено, что группы пациенток с НГЭ до начала терапии не различались ни по одному из исследуемых показателей. После комбинированной терапии НГЭ аГнРГ в сочетании с IFN- $\alpha 2b$ отмечено статистически значимое увеличение в ПК абсолютного числа клеток с фенотипами $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, в 1,1, 1,1 и 1,2 раза соответственно, а также относительного коли-

чества клеток с фенотипом $CD3^+$, $CD19^+$ в 1,1 и 1,1 раза соответственно по сравнению с этими показателями до оперативного лечения. Нами также установлено снижение относительного количества НК- и НКТ-клеток после лечения в 1,3 раза и 1,9 раза соответственно и снижения абсолютного числа НКТ-клеток в 1,8 раза после терапии (таблица).

У пациенток, получавших монотерапию аГнРГ, было отмечено снижение абсолютного и относительного числа НКТ-клеток в 3 и 3,4 раза соответственно, а также обнаружено снижение абсолютного количества NKA^+ в 1,3 раза по сравнению с его содержанием до терапии. Не обнаружено различий в содержании в ПК клеток с фенотипами $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ и НК-клеток до и после применения монотерапии гормональным препаратом (таблица).

При сравнении динамики изменения исследуемых показателей после лечения в обеих группах нами были получены следующие данные: Δ НК-клеток (относительное содержание) в ПК пациенток после комбинированной терапии аГнРГ совместно с IFN- $\alpha 2b$ составило -4,72 (95% ДИ -7,36; -2,07), а в группе с монотерапией аГнРГ – Δ НК-клеток – 3,16 (95% ДИ -0,68; 7,01). Δ НКТ-клеток (относительное содержание) в обеих группах после лечения имело отрицательную динамику, но в большей степени – в группе сравнения, и составило -4,85 (95% ДИ -7,15; -2,56). В основной группе Δ НКТ-клеток равнялось -2,82 (95% ДИ -4,37; -1,27). Δ NKA+ (относительное содержание) также имело отрицательную динамику как при применении аГнРГ совместно с интерферонсодержащим препаратом, так и при монотерапии аГнРГ: -0,15 (95% ДИ -0,42; 0,1) и -2,64 (95% ДИ -4,38; -1,23) (рис. 2).

Обсуждение

Эндометриоз – это хроническое заболевание, ассоциированное с болевым синдромом и снижением фертильности [15]. Основным механизмом, приводящим к возникновению болевого синдрома,

Рис. 1. Сравнение содержания субпопуляций лимфоцитов, НКТ-, НК-клеток и их активности в ПК больных НГЭ и у пациенток из группы контроля

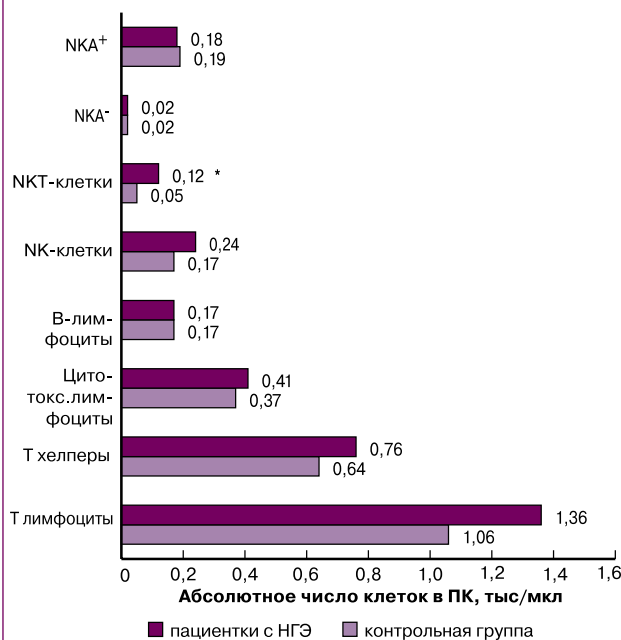


Рисунок 2. Сравнение динамики изменения содержания НКТ-, НК-клеток и их активности в ПК пациенток с НГЭ после терапии.

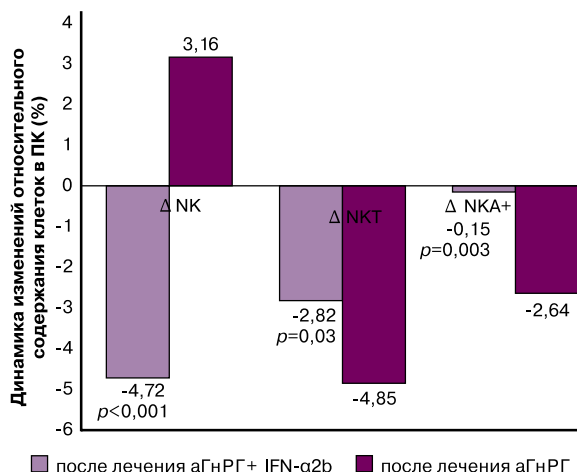


Таблица. Сравнительная оценка субпопуляционного состава лимфоцитов, а также содержания НКТ-, НК-клеток и их активности в ПК до и после терапии

Показатель	Основная группа (аГНРГ+IFN-α2b), n=21 Me (Q25;Q75)			Группа сравнения (аГНРГ), n=25 Me (Q25;Q75)		
	До лечения		После лечения	До лечения		После лечения
	%	Тыс./мкл	%	Тыс./мкл	%	Тыс./мкл
CD3 ⁺	73,10 (68,0;77,8)	1,35 (1,01;1,49)	77,60 (74,1;79,0) P<0,001	1,43 (1,18;1,78) P=0,03	76,50 (72,9;78,0)	1,38 (1,01;1,59)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	44,50 (37,4;49,5)	0,76 (0,57;0,87)	44,60 (42,3;48,2)	0,84 (0,69;1,0) P=0,02	45,40 (43,6;51,1)	0,72 (0,64;1,11)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	23,30 (19,9;28,1)	0,41 (0,29;0,54)	25,00 (21,0;28,4)	0,49 (0,35;0,56) P=0,02	24,30 (21,8;29,6)	0,47 (0,3;0,59)
CD19 ⁺	10,30 (8,2;12,3)	0,18 (0,11;0,26)	10,60 (10,0;11,9) P=0,04	0,21 (0,15;0,26)	10,70 (8,8;14,6)	0,17 (0,15;0,26)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	14,10 (12,1;19,4)	0,24 (0,19;0,38)	10,90 (9,3;13,0) P=0,01	0,21 (0,16;0,25)	12,40 (8,8;14,7)	0,22 (0,15;0,26)
T-х/ЦТЛ	1,90 (1,39;2,18)		1,87 (1,46;2,66)		1,67 (1,53;2,29)	
НКТ	6,30 (5,1; 8,4)	0,11 (0,08;0,15)	3,40 (2,4;5,3) P<0,001	0,06 (0,05;0,11) P<0,001	7,90 (3,7;9,1)	0,15 (0,04;0,18) P<0,001
Спонтанно актив. НК	1,20 (0,8;1,4)	0,02 (0,01;0,03)	1,30 (1,0;1,5)	0,03(0,02;0,03)	1,80 (1,1;2,2)	0,03 (0,03;0,04)
Индук. актив. НК	9,90 (6,8;16,2)	0,18 (1,13;0,23)	9,80 (8,0;11,9)	0,20 (0,13;0,24)	7,20 (3,1;10,9) P=0,03	0,1 (0,09;0,15)

P – по сравнению с показателями до лечения.

является персистирующая воспалительная реакция, характеризующаяся нарушениями в различных звеньях иммунитета и в дисбалансе между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов [16].

На системном уровне основными клетками, играющими роль в распознавании и последующей элиминации эндометриоидных гетеротопий, являются НК-клетки и эффекторные лимфоидные клетки, непосредственно обеспечивающие иммунный ответ: Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты [3].

Согласно полученным нами данным, у пациенток с НГЭ до начала лечения отмечено повышение уровня НКТ-клеток по сравнению с количеством этих клеток у пациенток из группы контроля. НКТ-клетки являются минорной субпопуляцией Т-лимфоцитов, экспрессирующей как маркеры НК-клеток (CD16, CD56), так и Т-клеточные антигены (CD3), играющей ключевую роль в регуляции иммунного ответа при поражении организма патогенами, при аутоиммунных реакциях и опухолевых заболеваниях [17]. НКТ-клетки обеспечивают быстрый эффект в индукции цитотоксического клеточноопосредованного ответа с помощью секреции IFN- γ , который вызывает активацию неспецифической цитотоксичности других клеток врожденного иммунитета: НК-клеток и макрофагов. Кроме того, IFN- γ способствует индукции Th1-зависимого адаптивного иммунного ответа с образованием эффекторных цитотоксических лимфоцитов, индуцирующих апоптоз чужеродных клеток [18]. Согласно результатам нашего исследования, число НКТ-клеток у пациенток с эндометриозом было повышено относительно пациенток контрольной группы, однако количество НК-клеток, их активность (NKA и NKA⁺), а также содержание цитотоксических лимфоцитов не различались по сравнению с группой контроля. Это может свидетельствовать в пользу недостаточной стимуляции НКТ-клетками цитотоксических лимфоцитов и активности НК-клеток, следствием чего является отсутствие своевременного распознавания и элиминации эндометриоидных гетеротопий.

IFN- α , являясь одним из основных факторов врожденного иммунитета, участвует в первую очередь в неспецифическом иммунном ответе, формируя защитный барьер на пути проникновения вирусов и бактерий, а также останавливает пролиферацию опухолевых клеток намного раньше специфических защитных реакций иммунитета [19]. Установлено, что IFN I типа способствуют синтезу IL-15 макрофагами для последующей пролиферации и дифференцировки НК-клеток. Интерферон- α усиливает таксис НК- и CD8-лимфоцитов в очаг инфекции, повышает в них экспрессию перфориновой мРНК и стимулирует их литическую активность в отношении опухолевых клеток [20]. Также интерфероны I типа являются активными участниками специфического иммунного ответа. При вирусных инфекциях и онкологических заболеваниях IFN- α/β прежде всего контролируют развитие иммунного ответа по пути Th1 [20, 21]. По данным литературы, IFN I типа играет важную роль в дифференцировке и актива-

ции CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов [22]. Установленное нами повышение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических (CD3⁺CD8⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺) на фоне комбинированной терапии с применением IFN- α 2b-содержащего препарата и отсутствие изменения этих показателей у пациенток после монотерапии аГнРГ не противоречит представленным выше данным о влиянии IFN I типа на специфический иммунный ответ. В совокупности с данными, полученными нами ранее, о влиянии IFN- α 2b-содержащего препарата в составе комбинированной терапии НГЭ на выраженность болевого синдрома [14], изменения субпопуляционного состава лимфоцитов свидетельствуют в пользу реализации адекватного иммунного ответа в отношении клеток эндометриоидных гетеротопий.

НК-клетки представляют собой лимфоциты врожденной иммунной системы, которые способны убивать клетки-мишени без предварительной иммунизации и секретировать цитокины, которые участвуют в формировании адаптивного иммунного ответа и восстановлении тканей. До настоящего момента ученые не пришли к консенсусу в отношении количественного содержания НК-клеток как в перитонеальной жидкости, так и в ПК при НГЭ [23]. Однако было доказано, что пациентки с НГЭ имеют сниженную цитотоксическую активность естественных киллеров как в перитонеальной жидкости, так и в ПК, причем это снижение коррелирует со стадиями заболевания [24]. Сниженная активность НК-клеток является важным фактором, который способствует имплантации, выживанию и пролиферации эмигрировавших в брюшную полость эндометриальных клеток [25]. В нашем исследовании установлено снижение содержания НК-клеток у пациенток, получавших генно-инженерный IFN, что может свидетельствовать о более благоприятном перераспределении эффекторных клеток из периферической циркуляции к патологическому очагу в области малого таза. Сохранение цитотоксической активности (NKA⁺) естественных киллеров у пациенток основной группы, по сравнению со снижением числа NKA⁺ у женщин, получавших монотерапию аГнРГ, свидетельствует о том, что меньшее число НК-клеток обладает большей цитотоксической активностью, что в совокупности с клиническими данными, полученными нами ранее [14], свидетельствует в пользу адекватного противоопухолевого иммунного ответа. Это может быть одной из причин снижения частоты рецидивов заболевания в дальнейшем. Представленные результаты противоречат более ранним данным литературы о влиянии терапии аГнРГ на НК-клетки, согласно которым лечение препаратом данной группы увеличило число и активность естественных киллерных клеток в ПК пациенток с НГЭ. Однако в этом же исследовании показано, что низкая активность НК-клеток во время лечения аГнРГ и через 6 месяцев после терапии была связана с высокой частотой возникновения рецидивов заболевания [4]. Кроме того, в литературе описано снижение цитотоксической активности НК-клеток при воздействии аГнРГ

in vitro [26]. IFN- α 2b обладает иммуномодулирующей функцией, а именно повышает активность НК-, НКТ-клеток, цитотоксических лимфоцитов. Это находит отражение в полученных нами данных в отношении НКТ-клеток. Так, снижение количества НКТ-клеток в ПК после терапии в основной группе менее выражено, чем в группе сравнения ($p=0,03$). Это говорит о возможной реализации IFN своих биологических свойств.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании еще раз продемонстрировано, что иммунная система играет ключевую роль в развитии эндометриоза за счет нарушения в функционировании НКТ-клеток и, как следствие, отсутствия своевременного распознавания и элиминации эндометриозидных гетеротопий. Повышение количества общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических и В-лимфоцитов, а также снижение числа НК-клеток при сохранении их активности на фоне комбинированной терапии с применением IFN-содержащего препарата свидетельствуют в пользу реализации адекватного иммунного ответа в отношении клеток эндометриозидных гетеротопий, а также о возможном протективном действии IFN в отношении возникновения рецидивов заболевания. В связи с этим включение в комплексную терапию иммуномодулирующего IFN- α 2b-содержащего препарата является патогенетически обоснованным.

Литература/References

1. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S. et al. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 2019; 40(4): 1048-9. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
2. Culley L., Law C., Hudson N., Denny E., Mitchell H., Baumgarten M. et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19(6): 625-39. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt027>.
3. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., Marks R.M., Liblik K., Koti M. et al. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol. Med.* 2018; 24(9): 748-62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>.
4. Osuga Y., Koga K., Hirota Y., Hirata T., Yoshino O., Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65(1): 1-10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x>.
5. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 179515. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515>.
6. Dicitore A., Castiglioni S., Saronni D., Gentilini D., Borghi M.O., Stabile S. et al. Effects of human recombinant type I IFNs (IFN- α 2b and IFN- β 1a) on growth and migration of primary endometrial stromal cells from women with deeply infiltrating endometriosis: A preliminary study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 192-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.004>.
7. Gonzalez-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12(2): 125-35. <https://dx.doi.org/10.1038/nri3133>.
8. Ingelmo J.M., Quereda F., Acien P. Effect of human interferon- α 2b on experimental endometriosis in rats: comparison between short and long series of treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167(2): 190-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.11.019>.
9. Badawy S.Z., Etman A., Cuenca V., Montante A., Kaufman L. Effect of interferon α -2b on endometrioma cells in vitro. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(3): 417-20. [https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01395-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01395-3).
10. Ingelmo J.M., Quereda F., Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon- α 2b in a murine model. *Fertil. Steril.* 1999; 71(5): 907-11. [https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00087-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00087-4).
11. Павлов P.B., Сельков С.А. Эффективность внутрив брюшинного применения интерферона в терапии экспериментального эндометриоза у крыс. *Медицинская иммунология.* 2006; 8(5-8): 721-6. [Pavlov RV, Sel'kov SA. Efficacy of intraperitoneal use of interferon in the treatment of experimental endometriosis in rats. *Medical Immunology.* 2006; 8(5-6): 721-6. (in Russian)]
12. Ali A.F.M., Fateen B., Ezzet A., Badawy H., Ramadan A., El-tobge A. Laparoscopic intraperitoneal injection of human interferon- α 2b in the treatment of pelvic endometriosis: a new modality. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95(4, Suppl. 1): 547--8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00684-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00684-0).
13. Acien P., Quereda F., Campos A., Gomez-Torres M.J., Velasco I., Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon α -2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2002; 78(4): 705-11. [https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03330-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03330-7).
14. Дурнева Е.И., Ярмолинская М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А., Селютин А.В. Клиническая эффективность и патогенетическое обоснование применения человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2 б в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(2): 61-8. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-61-68>. [Durneva E.I., Yarmolinskaya M.I., Sokolov D.I., Sel'kov S.A., Selyutin A.V. The clinical effectiveness and pathogenetic mechanisms of using human recombinant interferon α -2b in combined treatment of patients with external genital endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019; 18(2): 61-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-61-68>
15. Alter G., Malenfant J.M., Altfeld M. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. *J. Immunol. Methods.* 2004; 294(1-2): 15-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2004.08.008>.
16. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400-12. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457>.
17. Bishop L.A. Management of chronic pelvic pain. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(3): 524-30. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000299>.
18. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н. НКТ-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа. *Онкогематология.* 2010; 4: 39-47. [Akinfieva O.V., Bubnova L.N. NKT cells: characteristic features and functional significance in the immune response regulation. *Oncohematology.* 2010; 4: 39-47. (in Russian)].
19. Negishi Y., Takahashi H., Kuwabara Y., Takeshita T. Innate immune cells in reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(11): 2025-36. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.13759>.
20. Spaccarelli N., Rook A. The use of interferons in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Clin.* 2015; 33(4): 731-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.05.008>.
21. Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Castaldo P., Belardelli F., Cox M.C., Santini S.M. NK cell activation in the antitumor response induced by IFN- α dendritic cells loaded with apoptotic cells from follicular lymphoma patients. *J. Immunol.* 2016; 197(3): 795-806. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1600262>.

22. Бекетова Г.В. Интерфероны в лечении острых респираторных инфекций у детей. Лики Украины. 2011; 3: 106-9. [Beketova GV. Interferony v lechenii ostrykh respiratornykh infektsiy u detey. Liki Ukraïni. 2011; 3: 106-9. (in Russian)].
23. Thiruchelvam U., Wingfield M., O'Farrelly C. Natural killer cells: key players in endometriosis. Am. J. Reprod. Immunol. 2015; 74(4): 291-301. <https://dx.doi.org/10.1111/aji.12408>.
24. Riccio L., Santulli P., Marcellin L., Abrao M.S., Batteux F., Chapron C. Immunology of endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 50: 39-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010>.
25. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017: 150-1. [Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. Genital'nyy endometrioiz. Razlichnye grani problemy. SPb.: Eko-Vektor; 2017: 150-1. (in Russian)].
26. Wong K.H., Simon J.A. In vitro effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on natural killer cell cytotoxicity in women with and without endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 190(1): 44-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.032>.

Поступила 26.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 26.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель «Центра диагностики и лечения эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Тел.: +7(812)334-35-85. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6551-4147.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Дурнева Елена Игоревна, аспирант отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

Тел.: +7(812)334-35-85. E-mail: elenadurneva1303@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5819-7772. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Сельков Сергей Алексеевич, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. E-mail: selkovsa@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1560-7529.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Чепанов Сергей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник группы протеомной иммунорегуляции отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Селютин Александр Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии с группой по диагностике СПИД, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. Email: a_selutin@yahoo.com. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Соколов Дмитрий Игоревич, д.б.н., заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. E-mail: falcojigger@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5749-2531.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Authors' information:

Mariya I. Yarmolinskaya, Dr.Med.Sci., Professor of the RAS, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center of Diagnosis and Treatment of Endometriosis, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Tel.: +7(812)334-35-85. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6551-4147.

3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation.

Elena I. Durneva, Ph.D. Student at the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(812)334-35-85. Email: elenadurneva1303@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5819-7772. 3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Sergey A. Sel'kov, Merited Scholar of the Russian Federation, Professor, Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(812)328-98-50. E-mail: selkovsa@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1560-7529.

3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.

Sergey V. Chepanov, Ph.D., Senior Researcher at the Proteomic Immunoregulation Group, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(812)328-98-50. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.

Alexander V. Selutin, Ph.D. (biol.sci.), Senior Researcher at the Immunology Laboratory with AIDS Diagnostics Group, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(812)328-98-50. Email: a_selutin@yahoo.com.

3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.

Dmitriy I. Sokolov, Dr.Biol.Sci., Head of the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(812)328-98-50. E-mail: falcojigger@yandex.ru. 3 Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

А.С. САИДОВА¹, А.Н. СЕНЧА¹, И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}

КАРБОКСИТЕРАПИЯ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

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

²Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Генитоуринарный менопаузальный синдром — это одна из актуальных проблем в гинекологии, а лечение данной категории пациенток представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу.

Цель. Оценить клиническую эффективность метода карбокситерапии под ультразвуковым контролем как способа консервативной комплексной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование были включены 35 женщин в постменопаузальном периоде. Средний возраст составил 52,9 (3,4) года, длительность постменопаузы — 3,27 (2,4) года, длительность симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома в среднем 2,9 (0,9) года. Карбокситерапия проводилась на аппарате VENUSIAN с периодичностью 1 сеанс в неделю. Длительность сеанса составляла 5 минут, количество процедур — 4 (3,5). Ультразвуковой контроль осуществлялся на аппаратах DC-8, Resona-7 (Mindray, Китай), Logiq E9 (GE, США) с использованием линейного датчика 7,5–15 мГц. В качестве основных параметров использовались индекс вагинального здоровья (ИВЗ), индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), результаты опросника VSQ.

Результаты. Отмечен рост показателей ИВЗ (17,8 (4,9) по сравнению с исходными данными — 10,4 (5,2)) на 30% ($p < 0,001$), ИСЭВ (исходно — 53,7 (3,9), после лечения — 77,8 (9,9); $p < 0,001$), нормализация уровня pH после лечения с 6,0 (0,9) до 4,6 (0,7) ($p < 0,001$). При сравнении средних значений баллов опросника VSQ (исходно — 11,7 (4,8) и после проведения карбокситерапии — 5,9 (2,5)) было установлено, что частота и интенсивность симптомов вульвовагинальной атрофии снижаются почти на 50%, что говорит о высокой эффективности проведенной терапии ($p < 0,001$).

Заключение. По результатам проведенного исследования было показано, что карбокситерапия под ультразвуковым контролем является одним из эффективных, приемлемых и безопасных методов коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, постменопауза, урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, карбокситерапия, ультразвуковой контроль, эластография, качество жизни.

Вклад авторов: Аполихина И.А., Сенча А.Н.: концепция и дизайн исследования, редактирование; Саидова А.С.: сбор и обработка материала; Саидова А.С., Сенча А.Н.: статистическая обработка данных, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Госзадание, 2018–2020, «Ультразвуковое мультипараметрическое исследование с применением контрастных препаратов в диагностике заболеваний внутренних органов (контраст-усиленное ультразвуковое исследование, КУУЗИ)».

Для цитирования: Саидова А.С., Сенча А.Н., Аполихина И.А. Карбокситерапия генитоуринарного менопаузального синдрома. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 113–21 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.113-21>

© A group of authors, 2020

A.S. SAIDOVA¹, A.N. SENCHA¹, I.A. APOLIKHINA^{1,2}

CARBOXYTHERAPY OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Genitourinary syndrome of menopause is one of the challenging problems encountered by gynecologists. Management of this patient category is a complex, lengthy and complicated endeavor.

Aim. To investigate the clinical effectiveness of ultrasound-guided carboxytherapy as a conservative treatment for genitourinary syndrome of menopause.

Materials and methods. The present prospective clinical study comprised 35 postmenopausal women with mean age 52.9 (3.4) years, duration of postmenopause 3.27 (2.4) years, and mean duration of genitourinary syndrome of menopause 2.9 (0.9) years. Carboxytherapy was performed using a VENUSIAN CO2 Therapy device delivered in four (3.5) 5 min weekly sessions. Ultrasonography was carried out using DC-8, Resona-7 (Mindray, China), Logiq E9 (GE, USA) ultrasound scanners with linear 7.5–15 MHz probes. The analyzed parameters included the vaginal health index (VHI), vaginal epithelium maturation index (VEMI), and the results of the VSQ questionnaire.

Results. Compared with baseline values, VHI increased by 30% from 10.4 (5.2) to 17.8 (4.9) ($p < 0.001$); VEMI increased from 53.7 (3.9) to 77.8 (9.9) ($p < 0.001$). Vaginal pH level changed from 6.0 (0.9) to 4.6 (0.7) ($p < 0.001$). VSQ scores improved from 11.7 (4.8) to 5.9 (2.5). Frequency and intensity of vulvovaginal atrophy symptoms reduced by almost 50%, which indicates high effectiveness of carboxytherapy ($p < 0.001$).

Conclusion. The study findings suggest that ultrasound-guided carboxytherapy is an effective, acceptable, and safe treatment option for genitourinary syndrome of menopause.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, postmenopause, urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, carboxytherapy, ultrasound control, elastography, quality of life.

Authors' contributions: Apolikhina I.A., Sencha A.N.: conception and design of the study; Saidova A.S.: data collection and analysis; Saidova A.S., Sencha A.N.: statistical analysis, manuscript preparation; Apolikhina I.A., Sencha A.N.: manuscript editing.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. State order, 2018–2020. Ultrasound multiparametric examination with contrast agents in the diagnosis of internal diseases (contrast-enhanced ultrasound, CEU).

For citation: Saidova A.S., Sencha A.N., Apolikhina I.A.
Carboxytherapy of genitourinary syndrome of menopause.
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5>.

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) — это одна из актуальных проблем в гинекологии, резко снижающая качество жизни у женщин в пери- и постменопаузальном периоде.

ГУМС представляет собой комплекс симптомов, обусловленных развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта (вульве, влагалище, мочевом пузыре, уретре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна) [1, 2].

По данным разных авторов, симптомы ГУМС наблюдаются в 15–57% случаев. Наиболее часто женщины отмечают именно симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА), которые, как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде, приводя к функциональным и анатомическим изменениям. Среди них наиболее часто встречаются: сухость влагалища — у 27–50% женщин, жжение и зуд — у 18–25%, диспареуния — у 33–41%, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта — у 6–8% [1–7].

Лечение данной категории пациенток представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу. Цель терапии — коррекция симптомов, профилактика рецидивов и улучшение качества жизни женщин в климактерическом периоде.

В связи с необходимостью разработки новых подходов к лечению ГУМС у женщин нами предложен комплексный консервативный метод лечения — применение карбокситерапии под ультразвуковым контролем.

Карбокситерапия, основанная на применении углекислого газа, является популярным методом лечения многих заболеваний. Ее эффект основан на улучшении микроциркуляции, усилении ангиогенеза, вазодилатации и, как следствие, оксигенации тканей.

Благодаря стимуляции кровоснабжения тазового дна нормализуется вагинальная микрофлора при сухости слизистой оболочки влагалища. Карбокситерапия замедляет физиологическое старение без рисков, связанных с гормональной терапией, тем самым улучшая качество жизни пациенток [8–11]. Безопасность позволяет применять ее как альтернативный метод профилактики и лечения пациентов, у которых невозможно использование других методов терапии [7, 9, 11].

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением ультразвуковой эластографии широко используется для определения эластичности поверхностно расположенных органов [12]. Метод нашел практическое применение в диагностике различных заболеваний молочных, щитовидной, околощитовидных и слюнных желез. УЗИ с применением контрастных препаратов (КУУЗИ) также эффективно применяется для диагностики широкого спектра заболеваний внутренних, в том числе поверхностно расположенных, органов [13]. Новейшие технологии ультразвуковой визуализации все больше используются в ультразвуковой навигации и контроле при проведении диагностических манипуляций на щитовидной, околощитовидных железах [14]. Опубликованных данных применения эхографии в качестве метода контроля

и мониторинга при проведении карбокситерапии в эстетической гинекологии нами не найдено.

Цель нашего исследования заключалась в изучении клинической эффективности метода карбокситерапии под ультразвуковым контролем как способа консервативной комплексной коррекции ГУМС.

Материалы и методы

Проведено проспективное клиническое исследование на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ по изучению эффективности метода карбокситерапии под ультразвуковым контролем у женщин с наличием симптомов ВВА разной степени выраженности и длительности.

В исследование были включены 35 женщин в постменопаузальном периоде, средний возраст которых составил 52,9 (3,4) года, длительность постменопаузы – 3,27 (2;4) года, длительность симптомов ГУМС в среднем – 2,9 (0,9) года (табл. 1). На момент обращения ни одна пациентка не получала системной и локальной гормональной терапии.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=35)

Средний возраст, лет	52,9 (3,4)
Длительность постменопаузы, лет	3,27 (2;4)
Длительность симптомов ГУМС, лет	2,9 (0,9)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7 (2,34)
VSQ, баллы	11,7 (4,8)
Количество процедур карбокситерапии	4 (3;5)
Длительность одной процедуры карбокситерапии, минут	5

Всем пациенткам проводили общее клиническое, гинекологическое и УЗ-исследование. Особое внимание уделяли сбору анамнеза, уточняя наличие симптомов ГУМС и их длительность.

Оценка гинекологического статуса включала осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал, двуручное влагалищно-абдоминальное исследование, рН-метрию, проведение функциональных проб (Вальсальвы и кашлевой), определение индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ); PAP-тест, микробиологическое исследование вагинального содержимого, исследование микрофлоры урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и УЗИ органов малого таза.

Исследование включало определение индекса вагинального здоровья (ИВЗ) в динамике. Показатели ИВЗ оценивались по 5-бальной шкале: количество и качество отделяемого влагалища, рН, увлажненность, эластичность и толщина влагалищного эпителия. Результаты оценивались следующим образом: 20–25 баллов – норма, 15–20 баллов –

незначительные атрофические изменения, 15 баллов и меньше – ВВА [1, 2].

Процедура карбокситерапии проводилась на аппарате VENUSIAN (МВЕ, Италия. № РЗИ 2016/4482 от 28.07.2016) с периодичностью 1 сеанс в неделю. Длительность сеанса составляла 5 минут, количество процедур – 4,5 (3;5).

Для оценки проявлений ВВА и их влияния на сексуальную сферу и качество жизни было проведено анкетирование с помощью вопросника VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), состоящего из 21 вопроса с вариантами ответов «да» или «нет». Максимальное количество баллов – 20, так как вопрос 17 не учитывается при окончательном подсчете. Пациентки, ответившие «нет» на вопрос 17, на последние 4 вопроса не отвечают [15].

Мультипараметрическое УЗИ после получения предварительного письменного согласия проведено всем 35 пациенткам. Исследования проводили на ультразвуковых сканерах DC-8, Resona-7 (Mindray, Китай), Logiq E9 (GE, США) в стандартных режимах поверхностной эхографии с использованием линейных мультичастотных датчиков (в диапазоне частот 7,5–18,0 МГц), в том числе в специализированных режимах Ultrasound elastography, Shear Wave Elastography, Contrast (с низким механическим индексом МИ<0,10). В качестве эхоконтрастного препарата (ЭКП) при КУУЗИ использовался гексафторид серы SonoVue (Соновью, Брассо, Италия), при внутривенном введении в объеме 2,4 мл на 1 исследование.

Область эхографии (зона интереса) у пациенток включала мягкие ткани больших половых губ, клитор, прилегающие зоны мышечно-апоневротического слоя вульвы.

Эхография, ультразвуковая навигация и контроль проводились каждой пациентке 4 раза, последовательно в 4 этапа:

- до проведения процедуры карбокситерапии;
- во время проведения процедуры карбокситерапии;
- сразу после (в течение последующего 1 ч) проведения процедуры карбокситерапии;
- через 1 месяц после проведения процедуры карбокситерапии.

УЗИ при проведении 1-го этапа исследования включало:

- анализ состояния области планирования введения CO₂ с применением серошкальных и цветодоплерографических режимов эхографии;
- ультразвуковой анализ эластичности области воздействия с определением качественных и количественных характеристик ультразвуковой эластографии;
- анализ микроваскуляризации мягких тканей области воздействия с применением ЭКП, определением качественных и количественных характеристик КУУЗИ.

Эхография во время проведения 2-го этапа, периода непосредственного выполнения процедуры карбокситерапии, заключалась в визуализации структуры мягких тканей зоны интереса, детализации расположения, контроле за направлением движения иглы в различных областях введения CO₂, характеристике объема и распределения вводимого

газа, анализа состояния области введения, изменения прилегающих тканей.

Объем УЗИ при проведении 3 и 4 этапов был неизменен и повторял все технологии 1-го этапа проведения мультипараметрического УЗИ.

В течение 1, 3 и 4-го этапов исследования, кроме стандартных методов серошкального и цветокодированного сканирования, для сравнения динамики изменения жесткости и эластичности тканей, анализа изменений микроваскуляризации зоны (области) интереса до и после проведения методики карбокситерапии использовались технологии ультразвуковой эластографии и эхоконтрастирования.

Ультразвуковая эластография выполнялась в двух вариантах:

- компрессионная (КЭГ);
- сдвиговой волной (ЭСВ, определение модуля Юнга).

В процессе выполнения КЭГ в режиме реального времени в течение 2–5 секунд после включения опции на экране монитора (в окне интереса) отображалось несколько последовательных статических изображений. Изображение на эластограммах, содержащих минимальное количество шумов и артефактов, являлось результатом анализа, обработки и наложения двух составляющих: базового В-режима и компрессионного изображения, полученного после активации опции. В результате математического анализа эластичность тканей на экране отображалась определенными цветами (цветовым картированием). Возможности приборов позволяли проводить окрашивание с использованием сине-зелено-красной цветовой гаммы, оттенков красного, серого, большого спектра других цветов. В данной работе использовалась сине-зелено-красная цветовая гамма, при которой «жесткие» участки картировались красным цветом, более «мягкие» — синим, промежуточные значения — оттенками желтого и зеленого цветов.

В режиме КЭГ при анализе жесткости и эластичности зоны интереса на всех этапах проведения исследования полученные цветовые карты подразделяли:

- по однородности окрашивания на однородное и неоднородное;
- по характеру цветового паттерна: на окрашивание в оттенках синего, в оттенках красного и смешанное мозаичное окрашивание.

ЭСВ проводилась в режиме поверхностно-расположенных органов, в диапазоне шкалы значений модуля Юнга 0–180 кПа без дополнительной компрессии при минимизации возможных движений датчиком. Окно опроса окрашивалось в соответствии со значениями жесткости — участкам с наибольшими значениями модуля Юнга соответствовал красный цвет, с меньшими — синий цвет, промежуточные значения картировались цветами от голубого до желтого соответственно возрасту жесткости. Процесс измерения жесткости тканей производился в автоматическом режиме при полном (максимально возможном) паттерне окрашивания цветового окна; для измерения использовались одинаковые по площади окна опроса (Q-Vox) — по три в каждом цветовом окне, которые располагали

в зоне максимальной жесткости. Результаты отображались на экране монитора в режиме реального времени в кПа. На экране отображались среднее (E-mean), минимальное (E-min) и максимальное значения (E-max), стандартное отклонение (SD). К анализу были приняты среднее значение E-mean по результатам 5 измерений.

Все полученные варианты окрашивания, цветовые карты, количественные показатели модуля Юнга мягких тканей зоны интереса фиксировались в памяти ультразвуковых сканеров для последующего сохранения на цифровых носителях, анализа и математической обработки. Проводились оценка и интерпретация обнаруженных изменений по совокупности выявленных эхографических признаков, состояние прилегающих тканей.

Оценка микроваскуляризации мягких тканей зоны интереса проводилась по результатам КУУЗИ. Исследование проводилось при соблюдении единых требований асептики для проведения малоинвазивных манипуляций после получения письменного согласия каждой пациентки. При проведении КУУЗИ через периферический венозный катетер 20G внутривенно болюсно в кубитальную вену вводили ЭКП в объеме 2,4 мл с последующим введением 5 мл 0,9% раствора NaCl. Одновременно с введением ЭКП производилась запись видеопетли (не менее 90 секунд), ее архивирование. На этапе постобработки выполнялся качественный и количественный анализ с помощью программного аппаратного обеспечения Contrast QA. К анализу принимались сегменты видеопетли от момента поступления ЭКП в венозное русло до момента его полного вымывания (объект интереса находился в зоне сканирования в течение всего времени исследования, не менее 90 с).

Количественная оценка изменения параметров контрастного усиления проводилась на основании соотношения времени и интенсивности накопления и распределения ЭКП в зоне интереса.

Статистическая обработка результатов

При статистическом анализе использовали русифицированную версию Statistica 13.3, проверяли показатели на соответствие нормальному распределению (метод Колмогорова–Смирнова). Количественные показатели представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения M (SD) или медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1;Q3), качественные показатели представлены в виде абсолютного значения (n) и относительного (%).

Для оценки изменения количественных показателей в ходе лечения были использованы парный критерий Стьюдента или непараметрический T-критерий Вилкоксона. Оценка качественных показателей производилась с помощью критерия Мак-Нимара или Z-критерия.

Изменение показателей в ходе лечения считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что после проведения процедур карбокситерапии под ультразвуковым контролем

по всем клиническим, лабораторным, инструментальным показателям получены положительные результаты (табл. 2).

Отмечен рост показателей ИВЗ (17,8 (4,9) по сравнению с исходными данными – 10,4 (8;12)) на 30%, что подтверждается уменьшением атрофических явлений (истончения, трещины слизистой) и увеличением количества влагалищного секрета. Нормализация уровня pH после лечения с 6,0 (0,9) до 4,6 (0,7) ($p < 0,001$) свидетельствует о нормализации кислотно-щелочного баланса.

Согласно полученным данным, ИСЭВ до лечения составлял 53,7 (3,9), после – 77,8 (9,9). При оценке клеточного состава слизистой оболочки замечены признаки восстановления эпителия влагалища: уменьшение базальных, парабазальных, промежуточных и статистически значимое увеличение поверхностных клеток ($p < 0,001$).

Для оценки микробиоценоза влагалища до и после проведения терапии была также проведена диагностика вагинальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Микрофлора влагалища у женщин в постменопаузе главным образом была представлена факультативно-анаэробными (аэробными) микроорганизмами (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) и облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Eubacterium spp.*, *Clostridium*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus spp.* и др.). По данным ПЦР-диагностики через 1 месяц после терапии статистически значимо увеличилась доля облигатно-анаэробных микроорганизмов, а условно-патогенная микрофлора уменьшилась на фоне увеличения количества лактобактерий по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$).

При сравнении средних значений баллов опросника VSQ (до лечения – 11,7 (4,8) и после проведения карбокситерапии – 5,9 (2,5)) было установлено, что снижаются частота и интенсивность симптомов ВВА (сухости, зуда, жжения и дискомфорта) почти на 50%, что говорит о высокой эффективности проведенной терапии ($p < 0,001$). Что касается влияния симптомов ВВА на сексуальную сферу, было также отмечено выраженное уменьшение проявлений или полное исчезновение диспареунии.

Характеристики ультразвукового контроля на 1, 3, 4-м этапах исследования при проведении карбокситерапии отмечены в таблицах 3, 4.

Как отмечено в таблице 3, показатели серой шкалы (эхогенность, однородность) структуры мягких тканей зоны интереса, васкуляризации области визуализации в режимах ЦДК (ЭК) в процессе проведения карбокситерапии изменяются лишь в ранние сроки после проведения процедуры и не могут являться критериями эффективности процедуры в отдаленные сроки (спустя 1 месяц).

По результатам данных, приведенных в таблице 4, отмечается изменение жесткости (эластичности) зоны интереса, окрашивания мягких тканей, снижение среднего значения модуля Юнга в зоне интереса сразу после и через 1 месяц проведения процедуры карбокситерапии.

При проведении эхоконтрастирования зоны интереса важнейшими качественными критериями ультразвуковой оценки временных и пространственных характеристик контрастирования являлись:

- появление после начала контрастирования элементов васкуляризации (локусов сосудов) в зоне воздействия как таковых;
- выраженность васкуляризации;
- сосудистая архитектура, ее тип;
- динамика контрастирования во времени;
- динамика вымывания препарата.

В ходе проведения КУУЗИ анализировали количественные показатели кривой «время-интенсивность»:

- time to peak (TTP, с) – момент времени, когда интенсивность накопления контраста в зоне интереса достигает максимального значения;
- peak intensity (PI, Db) – максимальная интенсивность ЭКП;
- descending time (DT/2, с) – время, за которое интенсивность падает до половины максимального значения.

Характеристики ультразвукового контроля при проведении эхоконтрастирования на 1, 3, 4-м этапах исследования при проведении КУУЗИ отмечены в таблице 5.

Как отмечено в таблице 5, при проведении исследования отмечено изменение качественных и количественных характеристик микроваскуляризации в зоне интереса сразу после и через 1 месяц проведения процедуры карбокситерапии.

Благодаря ультразвуковому контролю и мониторингу были подтверждены основные физиологические эффекты, характеризующие динамику и определяющие положительный эффект проведения процедуры карбокситерапии (рис. 1, 2):

- изменение эхогенности, эхоструктуры тканей вульвы и влагалища (по результатам применения режима серой шкалы);
- изменение эластичности мягких тканей зоны интереса, вероятнее, за счет усиления газообмена в тканях, иммуномодулирующего эффекта, усиления антиоксидантной защиты клеток, регенеративных свойств и восстановления тканей (см. рис. 1);
- вазодилатация сосудов, усиление микроваскуляризации мягких тканей зоны интереса. Данные эхо-признаки могут быть обусловлены, в том числе, увеличением артериального притока, усилением метаболизма тканей, стимуляцией энергетического обмена, венозного оттока (см. рис. 2).

Преимуществами ультразвукового контроля являются:

- контроль за ходом вмешательства в реальном времени, небольшие затраты времени;
- возможность прицельной визуализации интересующего участка воздействия;
- отсутствие ионизирующего излучения, комфортность, безвредность и безопасность для пациента и медицинского персонала;
- высокая разрешающая способность;
- возможность фиксации изображения на видео-, термопленку, цифровые носители (в том числе

Рис. 1. Ультразвуковая эластография области вульвы. Эхограммы. Измерение модуля Юнга.
1. До проведения процедуры карбокситерапии. 2. После процедуры.

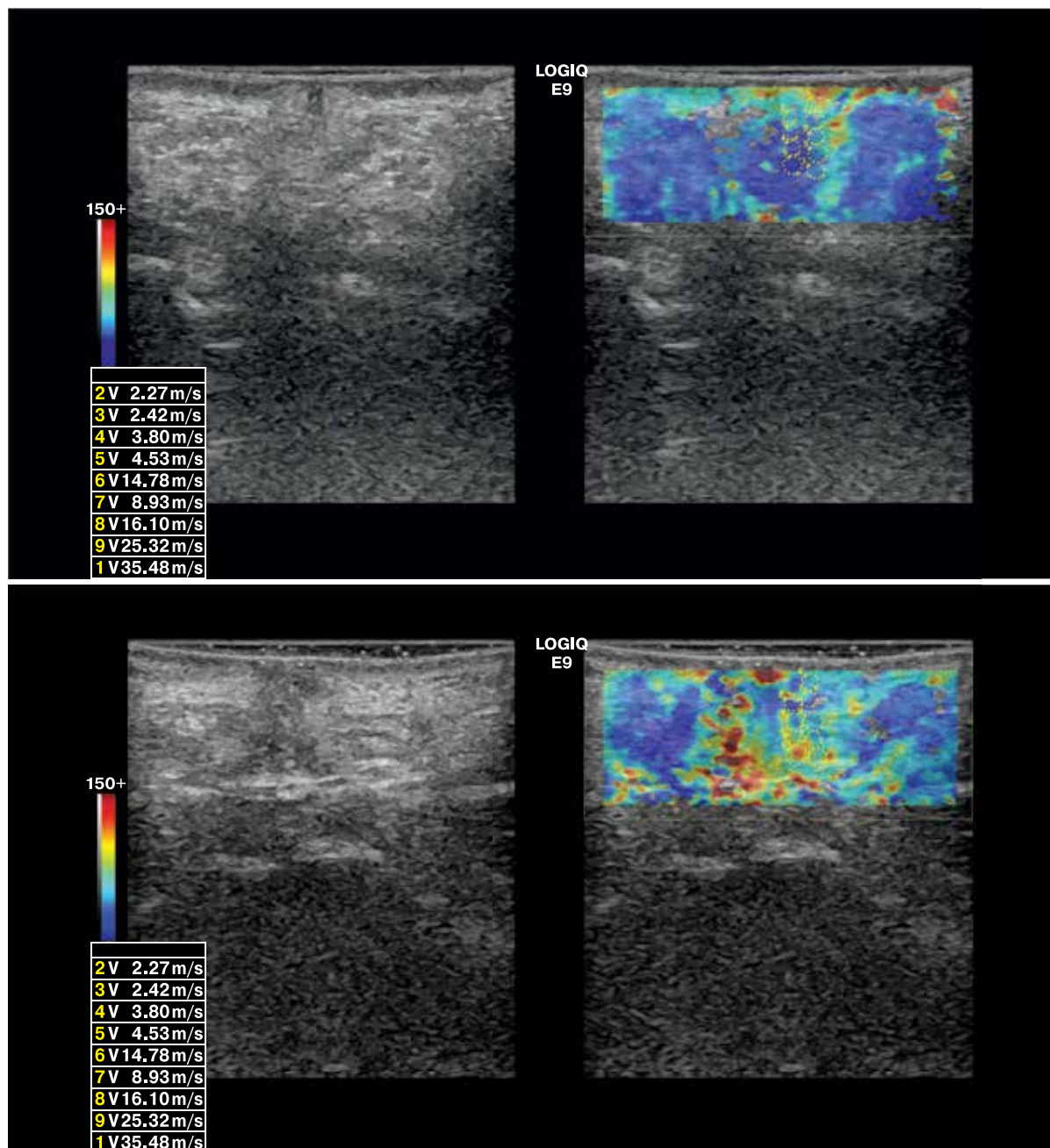


Таблица 2. Динамика основных показателей у женщин с ГУМС до и после проведения курса карбокситерапии

Показатели	До лечения	После лечения	P (t-критерий Стьюдента)
ИВЗ, баллы	10,4 (8:12)	17,8 (4,9)	<0,001*
pH влагалища	6,0 (0,9)	4,6 (0,7)	<0,001
ИСЭВ	53,7 (3,9)	77,8 (9,9)	<0,001
VSQ, баллы	11,7 (4,8)	5,9 (2,5)	<0,001

*Т-критерий Вилкоксона.

Рис. 2. КУУЗИ области вульвы «Соновью», 2,4 мл. 1-2. Эхограммы. Изменение качественных характеристик микроваскуляризации. Эхограммы. Режим «Contrast». 1. Микроваскуляризация зоны интереса до проведения процедуры карбокситерапии. 2. После процедуры.

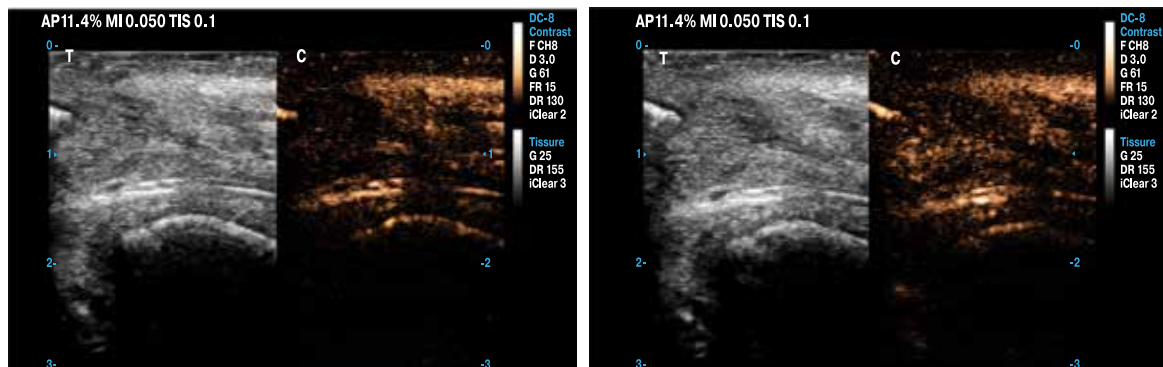


Таблица 3. Ультразвуковые характеристики, динамические изменения показателей серой шкалы, ЦДК (ЭК) в ходе проведения процедуры карбокситерапии

Показатели	До лечения	В течение 1 ч после карбокситерапии	Через 1 месяц после лечения
Серая шкала	Средняя	Средняя	Средняя
Эхогенность	Однородная	Неоднородная	Однородная
Однородность	94,3 (3,4)%	97,1 (2,7)%	91,4 (1,2)%
ЦДК (ЭК)	Пониженная васкуляризация 88,6 (2,9)%	Пониженная васкуляризация 22,9 (5,1)%	Пониженная васкуляризация 85,7 (3,5)%

Таблица 4. Качественные и количественные характеристики ультразвуковой эластографии, динамические изменения показателей в ходе проведения процедуры карбокситерапии

Показатели	До лечения	В течение 1 ч после карбокситерапии	Через 1 месяц после лечения
КСЭГ, вариант окрашивания	Неинтенсивное, симметричное –76,2 (7,4)%	Интенсивное, асимметричное –92(6,3)%	Неинтенсивное, асимметричное –100 (1,1)%
Среднее значение модуля Юнга	2,8 (0,5) м/с, 10,9 (1,3) кПа	2,7 (0,2) м/с, 10,2 (2,1) кПа	2,4 (0,1) м/с, 7,6 (1,7) кПа

Таблица 5. Качественные и количественные характеристики эхоконтрастирования, динамические изменения показателей в ходе мониторингирования процедуры карбокситерапии

Показатели	До лечения	В течение 1 ч после карбокситерапии	Через 1 месяц после лечения
Выраженность васкуляризации	Нет 0 (0%)	Да 35 (100%)	Нет 0 (0%)
Тип архитектоники	Рассеянный	Активный	Рассеянный
Динамика накопления	Медленная, симметричная	Быстрая, асимметричная	Быстрая, асимметричная
Динамика вымывания	Быстрая, симметричная	Быстрая, асимметричная	Быстрая, асимметричная
TTP, с	9,6 (1,4)	8,2 (1,2)	9,1 (1,1)
PI, Db	34,3 (2,9)	28,4 (2,5)	32,2 (3,1)
DT/2, с	28,7 (2,8)	26,1 (2,7)	26,3 (1,4)

и для проведения корректного динамического мониторинга).

Заключение

ГУМС часто встречается у женщин в пери- и постменопаузе и приводит к снижению качества жизни, трудоспособности и сексуальным нарушениям. При этом успех лечения напрямую зависит от своевременной и правильной диагностики имею-

щихся нарушений. Поэтому оценка таких показателей, как ИВЗ, ИСЭВ и результатов опросника VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), является обязательной в комплексном обследовании пациенток в климактерическом периоде.

Карбокситерапия под ультразвуковым контролем, по результатам нашего исследования, показала себя как эффективный метод лечения, в частности, при консервативной коррекции ГУМС. По данным эхоконтрастирования, улучшаются микроваску-

ляризация зоны интереса, артериальный приток, венозный отток, вследствие чего, вероятно, и оксигенация тканей, благодаря стимуляции процессов неоваскуляризации и коллагеногенеза. При оценке тканей с помощью ультразвуковой эластографии после лечения отмечено повышение эластичности мягких тканей вульвы по сравнению с данными до лечения, что говорит о положительном эффекте карбокситерапии и возможном запуске процессов ангио- и неоколлагенеза.

Таким образом, карбокситерапия под ультразвуковым контролем ввиду специфических особенностей действия CO_2 и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы является одним из эффективных, приемлемых и безопасных методов коррекции ГУМС. Это позволяет применять ее как альтернативный метод лечения пациентов, у которых невозможно использование заместительной гормональной и других видов терапии.

Литература/References

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. Медицинский совет. 2014; 9: 110-7. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. Medical Council/Meditsinskiy sovet. 2014; (9): 110-7. (in Russian)].
2. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Локальная негормональная терапия больных с генитоуринарным менопаузальным синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18(3): 88-94. [Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Morozova K.V., Suvorova V.A. Local nonhormonal therapy in patients with genitourinary menopausal syndrome. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist/Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2018; 18(3): 88-94. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201818288-94>.
3. Ермакова Е.И., Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Лазарева И.Н., Лапина А.В., Панина Е.М. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения (краткие клинические рекомендации). Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(6): 89-95. [Ermakova E.I., Balan V.E., Tikhomirova E.V., Lazareva I.N., Lapina A.V., Panina E.M. Genitourinary syndrome of menopause: diagnosis and principles of treatment (brief clinical recommendations). Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist/Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2017; 17(3): 89-95. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717689-95>.
4. Оразов М.Р., Хамوشيная М.Б., Бебнева Т.Н., Поликарпова С.Р. Возможности гидролизата плаценты человека в комплексном лечении симптомов генитоуринарного синдрома в постменопаузе. Гинекология. 2017; 19(1): 27-30. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Bebnova T.N., Policarpova S.R. The possibility of human placenta extract in the treatment of symptoms genitourinary syndrome in postmenopausal women. Gynecology/Ginekologiya. 2017; 19(1): 27-30. (in Russian)].
5. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология. 2018; 20(1): 5-8. [Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estradiol. Gynecology/Ginekologiya. 2018; 20(1): 5-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.5-8.
6. Palma F., Volpe A., Villa B., Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. Maturitas. 2016; 83: 40-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>.
7. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric. 2013; 16(3): 305-12. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2012.756466>.
8. Nach R., Zandifar H., Gupta R., Hamilton J.S. Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars. Ear Nose Throat J. 2010; 89(2): 64-6.
9. Muzi F., Delicato G., D'Andria D., Baffigi G., Tartaglia E., Tati E. et al. Carboxytherapy and platelet rich plasma: a new therapy for trichomonitis, bacterial and interstitial cystitis. J. Pharm. Pharmacol. 2015; 3: 405-10. <https://dx.doi.org/10.17265/2328-2150/2015.09.001>.
10. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Кононенко А.В., Зеленкова Г., Прокофьев А.Б. Карбокситерапия — одно из инновационных направлений в курортологии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018; 95(5): 72-6. [Bunyatyan N.D., Drogozov S.M., Kononenko A.V., Prokofiev A.B. Carboxytherapy — an innovative trend in resort medicine. Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy/Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. 2018; 95(5): 72-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/kurort20189505172>.
11. Zelenková H. Carboxytherapy non-invasive method in dermatology and some other branches of medicine. Acta Scientific Medical Sciences. 2019; 3(5): 42-8.
12. Сенча А.Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы. М.: Видар; 2015. 512 с. [Sencha A.N. Ul'trazvukovaya diagnostika. Poverkhnostno-raspolozhennyye organy. Moscow: Vidar; 2015. 512p. (in Russian)].
13. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 205 с. [Sencha A.N. Ul'trazvukovoe issledovanie shchitovidnoi zhelezy. Shag za shagom. Ot prostogo k slozhnomu. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 205p. (in Russian)].
14. Патрунов Ю.Н., Пампутис С.Н., Сенча А.Н., Могутов М.С. Эффективность ультразвуку-ассистированной перкутанной лазерной абляции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 5 (Приложение — Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. ч.2. Москва, 10-13 ноября 2015 года): 133а. [Patrunov Yu.N., Pamputis S.N., Sencha A.N., Mogutov M.S. Effektivnost' ul'trazvuk-assistirovannoi perkutannoi lazernoi ablyatsii u patsientov s pervichnym giperparatireozom. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2015; 5(Suppl.-Tezisy VII S"ezda Rossiiskoi assotsiatsii spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine. ch.2. Moscow, 10-13 November 2015): 133a. (in Russian)].
15. Erikson E.A., Yip S.O., Wedderburn T.S., Martin D.K., Fang-Yong Li., Choi J.N. et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2013; 20(9): 973-9. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e318282600b>.

Поступила 13.02.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 13.02.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Саидова Айна Салаудиновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)206-60-51. E-mail: asekoval4@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3473-3109. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сенча Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(968)844-90-15. E-mail: senchavyatka@mail.ru. ORCID 0000-0002-1188-8872. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Аполихина Инна Анатольевна, 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 ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: apolikhina@inbox.ru. ORCID 0000-0002-4581-6295.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:

Ayna S. Saidova, Ph.D., Obstetrician-Gynecologist at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(926)206-60-51. E-mail: asekova14@yandex.ru. ORCID.0000-0003-3473-3109. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Alexandr N. Sencha, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(968)844-90-15. E-mail: senchavyatka@mail.ru. ORCID 0000-0002-1188-8872. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Inna A. Apolikhina, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University). Tel.: +7(495)735-10-55. E-mail: apolikhina@inbox.ru. ORCID 0000-0002-4581-6295.
8-2 Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

В.И. КИСЕЛЕВ¹, Л.А. АШРАФЯН¹, С.М. ПРОНИН¹, Е.В. ГЕРФАНОВА¹,
И.Н. КУЗНЕЦОВ¹, В.М. ДРУХ², В.В. УДУТ³, А.А. ЧУРИН³, О.И. ПЧЕЛИНЦЕВА²**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА
НА МОДЕЛИ ЭНДОМЕТРИОЗА У КРЫС
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия²АО «МираксБиоФарма», Москва; Россия³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга»
Томского НИМЦ, Томск, Россия**Цель.** Изучение фармакологической активности лекарственного средства с действующим веществом индолкарбинол на модели эндометриоза у крыс.**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на половозрелых самках крыс (60 животных). Животные были разделены на группы в соответствии с моделированием патологии и терапией. Группа 1 — ложнооперированные животные, получавшие раствор крахмала, группа 2 — ложнооперированные животные, получавшие индолкарбинол в дозировке 111 мг/кг. В группах 3–5 проводилось моделирование эндометриоза путем аутологичной трансплантации эндометриальной ткани в брюшную полость. Животные 3-й группы получали 1% раствор крахмала, 4-й группы — активный препарат в дозировке 37 мг/кг, животные 5-й группы — активный препарат в дозировке 111 мг/кг. Изучали болевую реакцию животных, а также на 30-й и 60-й день проводили гистологическую оценку имплантатов.**Результаты.** У животных с индуцированной патологией, не получавших лечения, наблюдалась более выраженная болевая реакция по сравнению с ложнооперированными животными. По результатам гистологической оценки выявлена тенденция к снижению степени гиперплазии эндометрия в группах самок, получавших активный препарат, по сравнению с контрольными группами.**Выводы.** Исследование показало, что индолкарбинол при введении животным эффективно снижал размер эндометриоидного очага и выраженность эндометриоидных гетеротопий, за счет чего было показано терапевтическое действие в отношении болевого синдрома, вызванного развитием эндометриоза.**Ключевые слова:** эндометриоз, доклинические исследования, индол-3-карбинол.**Вклад авторов.** Киселев В.И., Ашрафян Л.А.: концепция и дизайн исследования; Пронин С.М., Герфанова Е.В.: обзор литературных источников; Кузнецов И.Н., Друх В.М.: анализ полученных результатов; Друх В.М., Пчелинцева О.И.: статистическая обработка данных; Удут В.В., Чурин А.А., Пчелинцева О.И.: написание и редактирование текста.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Работа выполнена в рамках НИР № 0036-ДФ/2017 от 28 июля 2017 г.**Благодарность.** Авторы выражают благодарность сотрудникам НПО «Дом Фармации» за помощь в проведении исследования.Для цитирования: Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., Герфанова Е.В.,
Кузнецов И.Н., Друх В.М., Удут В.В., Чурин А.А., Пчелинцева О.И.
Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс
(экспериментальное исследование).
Акушерство и гинекология. 2020; 5: 122-30
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.122-30>

©A group of authors, 2020

V.I. KISELEV¹, L.A. ASHRAFYAN¹, S.M. PRONIN¹, E.V. GERFANOVA¹,
I.N. KUZNETSOV¹, V.M. DRUKH², V.V. UDUT³, A.A. CHURIN³, O.I. PCHELINTSEVA²**INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF INDOLE-3-CARBINOL
ON A RAT MODEL OF ENDOMETRIOSIS
(EXPERIMENTAL STUDY)**¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²АО «MiraxBioPharma», Moscow, Russia³E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia**Objective.** To investigate the pharmacological activity of a drug with the active substance indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis.

Materials and methods. An experiment was carried out on on pubertal female rats ($n = 60$). According to pathology modeling and therapy, the animals were divided into groups. Group 1 consisted of falsely operated animals receiving starch solution. Group 2 included falsely operated ones given indole-3-carbinol at a dose of 111 mg/kg. In Groups 3 to 5, endometriosis was modelled by autologous transplantation of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Group 3 animals received 1% starch solution; Groups 4 and 5 had the active substance at doses of 37 and 111 mg/kg, respectively. Reactions to pain were studied in the animals and implants were also histologically assessed at 30 and 60 days.

Results. The untreated animals with induced pathology showed a more pronounced pain response than falsely operated animals. Histological estimation revealed that endometrial hyperplasia tended to reduce in the groups of females that had received the active substance compared with that in the control groups.

Conclusion. The investigation showed that indole-3-carbinol administered to the animals effectively decreased the size of an endometrioid focus and the degree of endometrioid heterotopies, thereby indicating the therapeutic effect on endometriosis-induced pain syndrome.

Keywords: endometriosis, preclinical trials, indole-3-carbinol.

Author contributions. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A.: concept and design of the investigation; Pronin S.M., Gerfanova E.V.: review of literary sources; Kuznetsov I.N., Drukh V.M.: analysis of the findings; Drukh V.M., Pchelintseva O.I.: statistical data processing; Udu V.V., Churin A.A., Pchelintseva O.I.: writing and editing the text.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has been conducted within the framework of researches under No. 0036-DF/2017 dated July 28, 2017.

Acknowledgement. The authors are grateful to the staff of the Research and Production Association "House of Pharmacy" for their assistance in the investigation.

For reference: Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Pronin S.M., Gerfanova E.V., Kuznetsov I.N., Drukh V.M., Udu V.V., Churin A.A., Pchelintseva O.I. Investigation of the efficacy of indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis (experimental study). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020; 5: 122-30 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.122-30>

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Широкая распространенность эндометриоза, а также высокая (до 50%) частота встречаемости у женщин репродуктивного возраста обуславливают интерес врачей к его изучению и поиску эффективных методов лечения [1]. В основе причин развития эндометриоза лежит множество фундаментальных биологических механизмов, однако до конца этот вопрос не изучен [2]. Воспаление, изменения гормонального фона, гормональных рецепторов, генетические и эпигенетические факторы являются предпосылками для развития эндометриозного процесса [3–6]. Многофакторность течения эндометриоза осложняет поиск эффективных методов терапии [2].

Особое место в развитии эндометриоза играют процессы снижения апоптоза, пролиферации, инвазии и неоангиогенеза. Течение заболевания и клинические проявления напрямую зависят от происходящих молекулярных процессов [7].

Принимая во внимание пролиферативные, а также инвазивные процессы, наблюдаемые при эндометриозных поражениях, особое внимание стоит уделить изучению фармакологических соединений негормонального происхождения, влияющих на несколько патогенетических звеньев эндометриоза: нормализацию баланса эстрогенов, патологическую клеточную пролиферацию, ингибирование неоангиогенеза, а также способность стимулировать избирательный апоптоз клеток [8]. Одним из таких терапевтических средств является индол-3-карбинол.

Индол-3-карбинол (ИЗК) — хорошо известная молекула растительного происхождения, обладающая широким спектром биологической активности в отношении активно пролиферирующих клеток млекопитающих. Особый интерес представляет про-

тивоопухолевая активность ИЗК, которая детально исследована на различных экспериментальных моделях, что послужило основанием для включения этой молекулы в перечень соединений для лекарственной профилактики злокачественных новообразований различной локализации [9].

Так, в исследовании ИЗК при раке молочной железы отмечена высокая эффективность терапии при совместном применении с тамоксифеном, вне зависимости от эстрогенового статуса заболевания. Благодаря воздействию на различные сигнальные пути достигается синергетический эффект терапии [10]. Выраженный терапевтический потенциал ИЗК обусловлен его мультифакторным действием в отношении пролиферирующих клеток. В частности, ИЗК ингибирует основные сигнальные пути, поддерживающие агрессивное клеточное деление [11], индуцирует апоптоз клеток, находящихся в состоянии метаболического стресса, ингибирует патологический ангиогенез [12, 13], обладает эпигенетической активностью, модулируя экспрессию гистондеацетилаз, ДНК-метилтрансфераз и синтез микроРНК в клетках-мишенях [14–16]. На системном уровне ИЗК регулирует метаболизм эстрогенов, восстанавливая физиологическое соотношение 16-альфа и 2-гидроксиметаболитов, нормализуя, таким образом, клеточное деление в гормончувствительных тканях женской репродуктивной системы [9].

Следует отметить, что ИЗК склонен к олигомеризации и под воздействием кислой среды желудка быстро превращается в дииндолилметан (DIM). Некоторые авторы приписывают терапевтические эффекты ИЗК именно DIM, как продукту его биоконверсии [17].

Следует особо отметить тот факт, что для DIM убедительно доказана способность ингибировать актив-

ность гипоксия-индуцибельного фактора (HIF)-1 α , который, наряду с сосудисто-эндотелиальным фактором роста (VEGF), является ключевой молекулярной мишенью, участвующей в патологическом росте новых сосудов. Показано, что *in vitro* в опухолевых клетках, находящихся в условиях гипоксии, в присутствии DIM снижается уровень HIF-1 α , а также его транскрипционная активность. Более того, DIM подавлял экспрессию HIF-1 α -респонсивных эндогенных генов, что приводило к ингибированию экспрессии ключевых гипоксия-респонсивных факторов, таких как фактор VEGF, енолаза-1, глюкозный транспортер-1, фосфофруктокиназа и др. Уменьшение уровня HIF-1 α в гипоксичных опухолевых клетках сопровождалось увеличением скорости его ферментативной и протеосомной деградации, а также снижением скорости генной транскрипции [18].

Все перечисленные механизмы действия ИЗК и DIM с высокой вероятностью могут быть реализованы и в лечении эндометриоза, исходя из современных представлений о его патогенезе [19]. На основе ИЗК разработано и зарегистрировано лекарственное средство для лечения гиперпластических процессов в молочной железе [20]. Вышеперечисленными факторами была продиктована цель данного исследования, в котором изучался терапевтический эффект ИЗК на экспериментальной модели эндометриоза.

Целью нашего исследования явилось изучение фармакологической активности лекарственного средства с действующим веществом индолкарбинол на модели эндометриоза у крыс.

Данное исследование направлено на изучение возможности применения препарата для лечения эндометриоза, а также болевого синдрома, вызванного данной патологией.

Исследуемые препараты

В качестве тестируемого использовали препарат производства АО «МираксБиоФарма», содержащий в качестве активного вещества субстанцию индолкарбинол (ИЗК) по 200 мг в капсуле, контрольный препарат – 1% раствор крахмала.

Животные и их содержание

Для проведения эксперимента использовали 60 самок аутбредных крыс, полученных из питомника АО «НПО «Дом Фармации», г. Санкт-Петербург. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, в стандартных прозрачных пластиковых клетках, группами по 6 особей одного пола, со свободным доступом к корму и воде.

Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды (19–25°C и относительной влажности воздуха 30–70%). Световой режим составил 12 ч света и 12 ч темноты. Был установлен режим воздухообмена, обеспечивающий смену около 15 объемов помещения в час.

Этическое сопровождение

Исследование рассмотрено на биоэтической комиссии АО «НПО «Дом Фармации» и одобрено для проведения № БЭК 4.61/17 от 06 октября 2017 г.

Материалы и методы

Перед началом исследования животные случайным образом были распределены на 5 групп, по 12 особей в каждой группе. Животным 1-й и 2-й групп была проведена ложная операция, в ходе которой выполнялись разрез брюшной стенки, экспозиция рога матки (в течение 2 мин), послойное ушивание раны, обработка шва антисептиком. Животные группы 1 получали 1% раствор крахмала, животные группы 2 получали активный препарат в дозировке 111 мг/кг в сутки. Животным групп 3, 4, 5 выполнялось оперативное вмешательство с моделированием эндометриоза путем аутологичной трансплантации эндометриальной ткани в брюшную полость. В группе 3 животные получали 1% раствор крахмала, в группе 4 – активный препарат в дозировке 37 мг/кг в сутки, животные группы 5 получали активный препарат в дозировке 111 мг/кг в сутки. Терапия началась после выхода животных из наркоза. В послеоперационном периоде для облегчения болевого синдрома животным внутримышечно вводили Кетонал в дозе 5 мг/кг, 1 раз в день, 5 дней [21].

Курс терапии для 50% животных составил 30 дней, для 50% – 60 дней. Препарат или контрольное вещество вводили ежедневно, один раз в день, внутривенно.

Болевую чувствительность оценивали через 2, 4 и 8 недель от начала терапии по давлению (в граммах), необходимому для индукции болевой реакции (отдергивание/избегание) при приложении датчика к брюшной стенке. Давление на брюшную стенку осуществлялось с помощью электронного анальгезиметра (Electronic von Frey anesthesiometer, IITC Inc., Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA). Проводили пять повторных измерений с интервалом 5 с. При анализе данных рассчитывали среднее за 5 измерений.

На 30-й и на 60-й день терапии осуществляли эвтаназию животных с помощью CO₂-камеры, без учета эстрального цикла. Эвтаназированные животные подвергались вскрытию, с последующей морфометрической оценкой размера имплантата: проводили измерение длины, ширины, высоты и площади очага эндометриоза, а далее определяли объем образования. Выделенные имплантаты с прилегающей тканью и интактный рог матки фиксировали в 10% формалине для последующего гистологического исследования.

Гистологические признаки эндометриоза оценивались по следующим критериям полуколичественной балльной оценки:

- выраженность кисты: 0 – отсутствие кисты; 1 – незначительная киста; 2 – киста умеренной степени выраженности; 3 – крупная киста;
- воспалительная инфильтрация: 0 – отсутствие; 1 – незначительная; 2 – умеренная; 3 – выраженная;
- васкуляризация: 0 – отсутствие; 1 – незначительная; 2 – умеренная; 3 – выраженная;
- наличие железистых структур: 0 – отсутствие; 1 – небольшое количество желез; 2 – умеренное

количество желез; 3 — значительное количество желез;

- тип эпителия: 0 — отсутствие эпителия; 1 — плохо сохранившийся эпителиальный слой; клетки небольшие, уплощенной формы; 2 — умеренно сохранившийся эпителиальный слой, преобладают клетки кубической формы; 3 — хорошо сохранившийся эпителиальный слой; клетки крупные, призматической формы;
- гиперплазия эндометрия/внутренней стенки эндометриоидного очага: 0 — отсутствие; 1 — незначительная; 2 — умеренная; 3 — выраженная.

Статистический анализ

С помощью программного обеспечения Statistica 10.0. (StatSoft, США) выполнялся анализ полученных данных. Использованы непараметрические критерии для оценки показателей.

Морфометрическая характеристика эндометриоза представлена в работе в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Тип данных — количественные, распределение не соответствует нормальному. Парное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна–Уитни (уровень значимости $p < 0,05$).

Показатели гистологической оценки в баллах анализировались с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). Статистически значимые различия между группами оценивались процедурами апостериорного сравнения с помощью критерия Манна–Уитни (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты

Гибель животных в экспериментальных группах в ходе исследования не зарегистрирована.

Результаты, полученные при проведении оценки висцеральной болевой чувствительности, показали, что в группе с индуцированной патологией болевая реакция в ответ на механическое воздействие была значимо выше, чем у ложнопериоперированных животных: крысы реагировали на меньшее давление. Терапия уже через 4 недели привела к снижению выраженности болевой реакции, эффект наблюдался в обеих группах, получавших препарат, но статистической значимости достиг только в группе, получавшей препарат в максимальной дозе 111 мг/кг ($p < 0,05$). При анализе данных, полученных через 8 недель терапии, получены схожие результаты, с той разницей, что уже при использовании минимальной исследованной дозы 37 мг/кг наблюдался статистически значимый обезболивающий эффект.

Таким образом, в группе животных с индуцированной патологией, не получавших лечения, на всем протяжении эксперимента наблюдалась более выраженная болевая реакция по сравнению с ложнопериоперированными животными. На фоне терапии исследуемым препаратом уже через две недели лечения у животных, получавших препарат в максимальной дозе, болевая чувствительность не отличалась от показателей животных ложнопери-

розированных групп. Через 4 и 8 недель терапии обезболивающий эффект отмечен у всех групп животных с индуцированной патологией, получавших активный препарат.

Данные патоморфологического исследования

Патологоанатомическому и гистологическому исследованию были подвергнуты интактный рог матки и участок брюшины с имплантатом (очаг эндометриоза). Патологоанатомическое исследование включало в себя макроскопическую оценку эндометриоза с морфометрией.

При гистологическом исследовании состояние эндометрия интактного рога матки и степень развития эндометриоза оценивали полуколичественно в баллах, от 0 до 3: где 0 — отсутствие изменений; 1 — незначительные изменения; 2 — умеренные изменения; 3 — выраженные изменения.

Оценка состояния эндометрия интактного рога матки экспериментальных животных

При патологоанатомическом исследовании маток ложнопериоперированных крыс патологических изменений не выявлено. У крыс, получавших тестируемый препарат в дозе 111 мг/кг, при макроскопическом исследовании отмечалось уменьшение толщины рогов матки и степени полнокровия органа, что было особенно заметно на 60-й день эксперимента.

Гистологическое строение эндометрия интактного рога матки животных с индукцией патологии также соответствовало норме. Эндометрий представлен однослойным призматическим мерцательным эпителием, состоящим из секреторных и реснитчатых клеток и собственной пластинки, образованной рыхлой соединительной тканью, содержащей многочисленные маточные железы. На фоне применения активного препарата на 30-й день эксперимента у группы ложнопериоперированных животных, получавших активный препарат в дозе 111 мг/кг (группа 2), отмечалось значительное снижение степени пролиферации эндометрия, что проявлялось в уменьшении количества железистых структур, снижении высоты эпителия и степени гиперплазии эндометрия (рис. 1) по сравнению с ложнопериоперированными животными, получавшими контрольное вещество (группа 1) (рис. 2). На 60-й день эксперимента сохранялась такая же тенденция, но признаки снижения пролиферации эндометрия у ложнопериоперированных животных, получавших активный препарат в дозе 111 мг/кг, были менее выражены.

Оценка развития эндометриоидных гетеротопий

При макроскопическом исследовании самок крыс экспериментальных групп с индукцией патологии у большинства животных отмечались успешное разрастание гетеротопии и образование кист разного размера на месте имплантатов. Размеры кист варьировали в пределах 2–4×2–6×2–10 мм, превышая исходные размеры имплантатов. Четко визуализировалась густая сосудистая сеть.

Морфометрическая характеристика очагов эндометриоза приведена в таблице 1.

У животных, получавших активный препарат, отмечалось статистически значимое снижение объемов эндометриоза на 30-й день эксперимента ($p<0,05$). На 60-й день также отмечалась тенденция к снижению объема очага эндометриоза в группах, получавших тестируемый препарат, но не достигшая статистической значимости ($p=0,07$). В целом результаты морфометрии свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта препарата в отношении снижения объема эндометриозного очага как через 30, так и через 60 дней после начала терапии.

Гистологически очаги эндометриоза в большинстве случаев характеризовались кистозным строением. Отмечалась разной степени выраженности мононуклеарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов, макрофагов и гистиоцитарных клеток. Стенка кист была образована соединительнотканскими элементами с небольшим количеством слабо дифференцированных миофибробластоподобных клеток. В некоторых случаях выявлялась гиперплазия внутренней стенки эндометриозного очага. Содержимое кист представлено неструктурированным слабобазофильным компонентом с небольшим количеством мононуклеаров и десквамированных эпителиальных клеток. В стенке кисты также выявлялись немногочисленные железистые структуры по типу трубчатых желез эндометрия. Внутренняя стенка эндометриозного очага была выстлана однослойным эпителием различной степени сохранности и дифференцировки. У самок, получавших контрольное вещество, преобладал призматический эпителий, схожий по строению с эутопическим эпителием эндометрия интактного рога матки (рис. 3 и 4). У животных, получавших активный препарат в дозах 37 мг/кг и 111 мг/кг, отмечалось заметное снижение высоты эпителия, в большинстве случаев кисты были выстланы плохо сохранившимся уплощенным эпителием, практически не наблюдалась гиперплазия стенки кисты, отмечалось значительное снижение объемов и степени васкуляризации эндометриозного очага (рис. 5–8).

В некоторых случаях отмечались признаки полной резорбции эндометриоза с выявлением в небольших количествах слабодифференцированных клеток, а

также элементов рыхлой соединительной и грануляционной ткани в месте прикрепления имплантата, что чаще наблюдалось у животных, получавших индолкарбинол в дозах 37 мг/кг и 111 мг/кг на 60-й день эксперимента.

Данные по гистологической оценке эндометриозных гетеротопий в баллах (0–3) приведены в таблице 2. Успешность формирования патологии и эффективность лечения оценивались в баллах, по состоянию эпителиального слоя эндометрия имплантов по модифицированной шкале Keenan [22]:

0 баллов – отсутствие эпителиальных клеток;

1 балл – единичные эпителиальные клетки;

2 балла – умеренно выраженный эпителиальный слой;

3 балла – хорошо выраженный эпителиальный слой.

При межгрупповом сравнении установлено статистически значимое снижение баллов по данным показателям в группе самок крыс, получавших индолкарбинол в дозе 37 мг/кг, по отношению к группе животных, получавших контрольное вещество ($p<0,05$, см. табл. 2).

На 60-й день эксперимента при межгрупповом сравнении установлено статистически значимое снижение баллов по оцениваемым показателям в группе животных, получавших индолкарбинол в дозе 111 мг/кг, по отношению к группе получавших контрольное вещество.

Таким образом, по результатам гистологической оценки интактного рога матки выявлена тенденция к снижению степени гиперплазии эндометрия в группах самок, получавших активный препарат, по сравнению с контрольными группами.

Результаты морфометрии эндометриозных очагов свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта индолкарбинола при введении в дозах 37 мг/кг и 111 мг/кг: снижение объема эндометриозного очага отмечалось как через 30, так и через 60 дней после начала терапии. Терапевтическая эффективность препарата также подтверждается результатами гистологической оценки эндометриозных гетеротопий: сумма баллов по оцениваемым показателям была меньше в группах, получавших терапию.

Таблица 1. Морфометрическая характеристика (объем, мм³) эндометриоза, M (SD)

Группа	Объем очага эндометриоза, мм ³			
	30-й день эксперимента	Значимость различий	60-й день эксперимента	Значимость различий
Группа 3 (1% раствор крахмала)	9,6 (3,91) (n=6)		16,6 (15,36) (n=6)	
Группа 4 (индолкарбинол 37 мг/кг)	3,8 (2,91)** (n=6)	$p=0,04$	6,6 (5,59) (n=5)*	$p=0,07$
Группа 5 (индолкарбинол 111 мг/кг)	3,7 (1,58)** (n=5)*	$p=0,04$	1,6 (1,45) (n=5)*	$p=0,07$

Примечания:

* данные самок №4.40 и №5.45 не включены в обработку в связи с отсутствием гистологических признаков развития эндометриоза; данные самки №5.29 выявлены как выскакивающие значения и не были включены в обработку;

** различия статистически значимы в сравнении с группой, получавшей контрольное вещество (критерий Манна–Уитни, $p<0,05$).

Обсуждение

Эндометриоз является многофакторным заболеванием. Сегодня в основе его консервативного лечения лежит длительная гормональная терапия, которая предотвращает дальнейшее его развитие за счет снижения влияния эстрогенов. Применяются для этой цели комбинированные синтетические эстроген-гестагенные препараты, прогестины, препараты без эстрогенного компонента, антигестагены, антигонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы [23].

Поскольку эстрогены являются ключевыми факторами поддержания гомеостаза эндометрия, любое

нарушение процесса синтеза и метаболизма эстрогенов ведет к развитию патологических изменений эндометрия. Изменения функциональной активности эстрогеновых рецепторов β (ЭР) β рассматриваются как важное звено патогенеза эндометриоза. Показано, что при эндометриозе, независимо от локализации гетеротопии (яичники или брюшная полость), наблюдается увеличение экспрессии ЭР β [24]. Поэтому одним из возможных механизмов терапевтической активности препарата может быть его антиэстрогеновое действие [25].

Известно, что, кроме антиэстрогенового эффекта, индолкарбинол обладает антипролиферативным действием. Показана эффективность применения

Таблица 2. Гистологическая оценка эндометриоза в баллах (0–3) на 30-й день эксперимента, Ме (Q1;Q3)

Группа	n	Оцениваемые показатели						
		Степень выраженности кисты	Воспалительная инфильтрация	Наличие желез	Состояние эпителия	Гиперплазия эндометриальной ткани	Васкуляризация	Сумма баллов
Группа 3 (1% раствор крахмала)	6	2,0 (2,0;3,0)	2,0 (2,0;2,0)	1,0 (0,0;2,0)	2,0 (1,0;2,0)	1,0 (0,0;2,0)	2,0 (2,0;2,0)	10,5 (7,0;11,0)
Группа 4 (индолкарбинол 37 мг/кг)	6	1,0 (0,0;3,0)	1,0** (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,5 (0,0;2,0)	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	4,0** (2,0;7,0)
Группа 5 (индолкарбинол 111 мг/кг)	5*	3,0 (2,0;3,0)	1,0 (1,0;2,0)	0,0 (0,0;1,0)	1,0 (1,0;2,0)	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;2,0)	7,0 (7,0;7,0)

Примечания:

*данные самки №29 из группы 5 выявлены как выскакивающие значения и не были включены в обработку;

**различия статистически значимы в сравнении с группой, получавшей контрольное вещество (критерий Манна–Уитни, $p=0,04$).

Рис. 1. Срез рога матки самки крысы второй группы. 30-й день. Отмечается отсутствие признаков пролиферации эндометрия. Количество железистых структур снижено (стрелки). Эндометрий выстлан кубическим эпителием. Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. 100

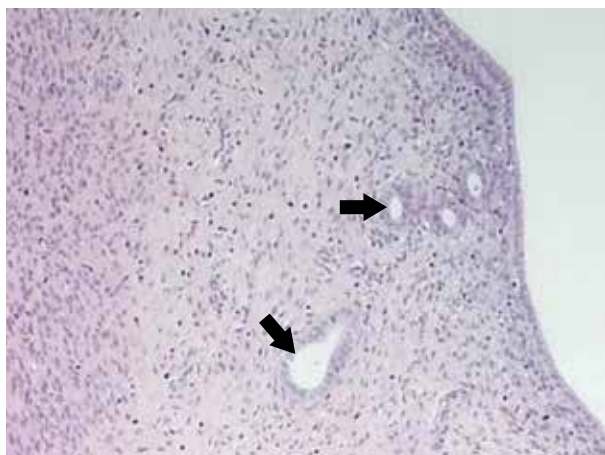


Рис. 2. Срез рога матки самки крысы первой группы. 30-й день. Стрелками отмечена выраженная гиперплазия эндометрия с большим количеством железистых структур. Эндометрий выстлан высоким призматическим эпителием. Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. 100

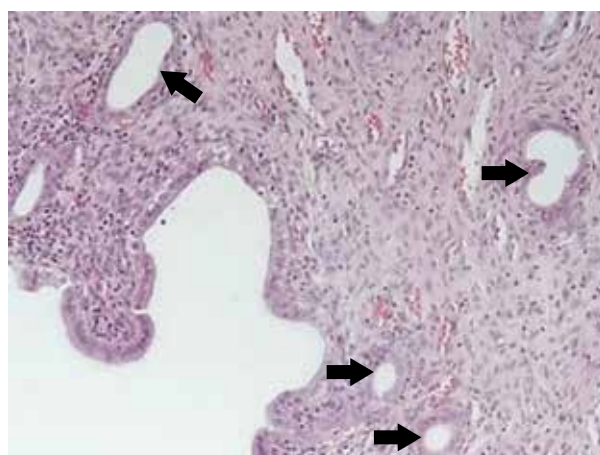


Рис. 3. Самка крысы, третья группа. 30-й день.
Очаг эндометриоза отмечен белой стрелкой,
интактный рог матки – черной

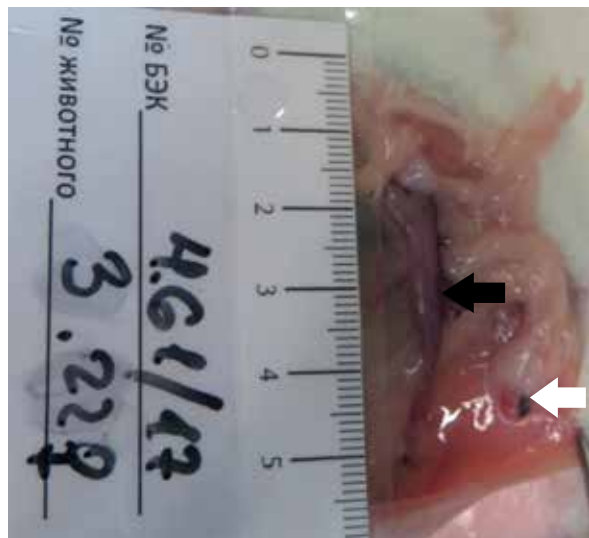


Рис. 6. Срез очага эндометриоза самки крысы, четвертая группа. Опухоль в виде небольшой кисты, выстланной однослойным кубическим и уплощенным эпителием (стрелка). Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. 100

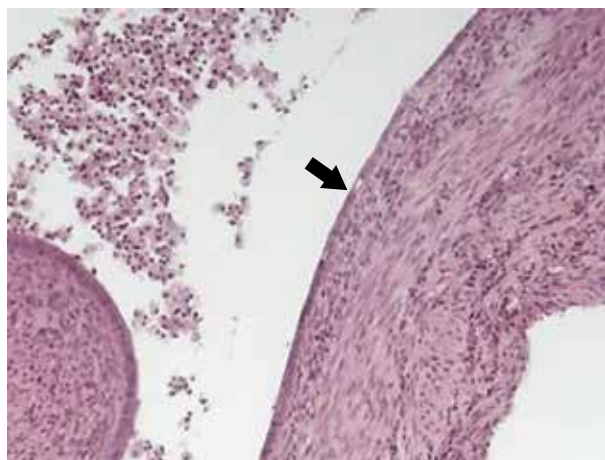


Рис. 4. Срез очага эндометриоза самки крысы, третья группа. Опухоль в виде крупной кисты, выстланной однослойным призматическим эпителием. Железистые структуры отмечены стрелками. Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. 100

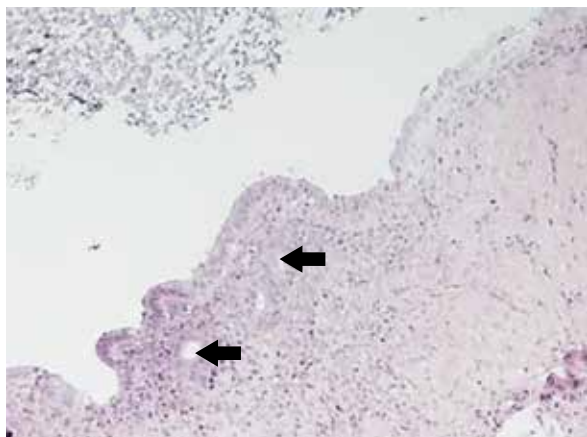


Рис. 7. Самка крысы, пятая группа. 30-й день.
Очаг эндометриоза отмечен белой стрелкой,
интактный рог матки – черной.

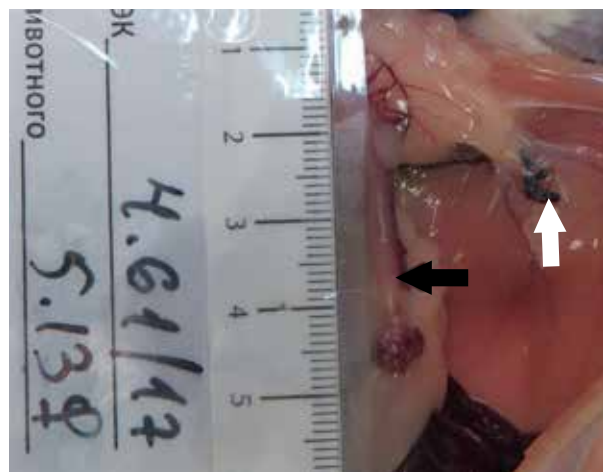
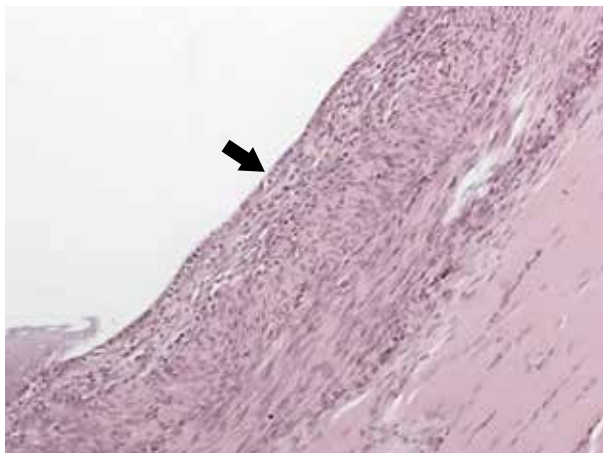


Рис. 5. Самка крысы, четвертая группа. 30-й день.
Очаг эндометриоза отмечен белой стрелкой,
интактный рог матки – черной



Рис. 8. Срез очага эндометриоза самки крысы, пятая группа.
Опухоль в виде небольшой кисты, выстланной однослойным кубическим и плоским эпителием (стрелка). Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. 100



ИЗК (действующего вещества препарата) для профилактики рака молочной железы, рака тела и шейки матки [26, 27]. Развитие очагов эндометриоза связано с функционированием системы инсулиноподобных факторов роста, индуцирующих пролиферативную активность клеток [28, 29]. В очагах эндометриоза любой локализации отмечается высокая экспрессия инсулиноподобных факторов роста (IGF1 и IGF2). С использованием культур различных линий раковых клеток установлено, что ИЗК снижает пролиферативную активность путем подавления различных звеньев каскадов внутриклеточных посредников, в том числе IGF [30–32]. Антипролиферативное действие ИЗК также может быть одним из ведущих факторов, обуславливающих эффективность препарата, выявленную на модели развития эндометриоза у крыс. Однако определение точных механизмов, опосредующих выявленную терапевтическую активность препарата, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что индолкарбинол при введении животным в двух дозах (37 мг/кг и 111 мг/кг) эффективно снижал размер очага эндометриоза, а также выраженность эндометриозидных гетеротопий. За счет уменьшения объемов патологической ткани у животных наблюдалось также снижение болевого синдрома, вызванного эндометриозом.

Литература/References

1. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(3): 64–73. [Marzhevskaya V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoidik V.I., Berlev I.V., Malek A.V. Molecular genetic bases of endometriosis: the diagnostic potential of inheritable and expressed factors. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney (Journal of Obstetrics and Women's Diseases). 2018; 67 (3): 64–73. (in Russian)].
2. Адамян Л.В., ред. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. М.; 2013. [Adamyan L.V. (ed.). Clinical practice guidelines for the management of patients. Endometriosis: diagnosis, treatment, and rehabilitation. Moscow; 2013. (in Russian)].
3. Zhou W.J., Yang H.L., Shao J., Mei J., Chang K.K., Zhu R., Li M.Q. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. Cell. Mol. Life Sci. 2019; 76(11): 2111–32. <https://dx.doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>.
4. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T., Furukawa Y., Bernardi L., Pavone M.E., Dyson M. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. Semin. Reprod. Med. 2015; 33(3): 220–4. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554053>.
5. Donnez J. Introduction: From pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy. Fertil. Steril. 2017; 108(6): 869–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.015>.
6. Киселев В.И., Пальцев М.А. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства. Вестник Российской академии наук. 2016; 86(6): 512–8. [Kiselev V.I., Paltsev M.A. Gene activity regulation and new drugs. Vestnik Rossiyskoi Akademii Nauk (Bulletin of the Russian Academy of Sciences). 2016; 86 (6): 512–8. (in Russian)].
7. Clemenza S., Sorbi F., Noci I., Capezzuoli T., Turrini I., Carriero C. et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 92–101. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021>.
8. Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. Cell Cycle. 2005; 4(9): 1201–15. <https://dx.doi.org/10.4161/cc.4.9.1993>.
9. Fujioka N., Fritz V., Upadhyaya P., Kassie F., Hecht S.S. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. Mol. Nutr. Food Res. 2016; 60(6): 1228–38. <https://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201500889>.
10. Cover C.M., Hsieh S.J., Cram E.J., Hong C., Riby J.E., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res. 1999; 59(6): 1244–51.
11. Ampofo E., Schmitt B.M., Menger M.D., Laschke M.W. Targeting the Microcirculation by indole-3-carbinol and its main derivate 3,3',-diindolylmethane: effects on angiogenesis, thrombosis and inflammation. Mini Rev. Med. Chem. 2018; 18(11): 962–8. <https://dx.doi.org/10.2174/1389557518666180313100144>.
12. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F.H. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. Nutr. Cancer. 2003; 45(1): 101–12.
13. Feitelson M.A., Arzumanyan A., Kulathinal R.J., Blain S.W., Holcombe R.F., Mahajna J. et al. Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets. Semin. Cancer Biol. 2015; 35(Suppl.): S25–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.02.006>.
14. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.N. Dietary glucosinolates sulforaphane, phenethyl isothiocyanate, indole-3-carbinol/3,3'-diindolylmethane: anti-oxidative stress/inflammation, Nrf2, epigenetics/epigenomics and in vivo cancer chemopreventive efficacy. Curr. Pharmacol. Rep. 2015; 1(3): 179–96. <https://dx.doi.org/10.1007/s40495-015-0017-y>.
15. Ahmad A., Sakr W.A., Rahman K.W. Mechanisms and therapeutic implications of cell death induction by indole compounds. Cancers (Basel). 2011; 3(3): 2955–74. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers3032955>.
16. Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. Adv. Pharmacol. Sci. 2014; 2014:832161. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/832161>.
17. Wang S.Q., Cheng L.S., Liu Y., Wang J.Y., Jiang W. Indole-3-carbinol (I3C) and its major derivatives: their pharmacokinetics and important roles in hepatic protection. Curr. Drug Metab. 2016; 17(4): 401–9. <https://dx.doi.org/10.2174/1389200217666151210125105>.
18. Riby J.E., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-diindolylmethane reduces levels of HIF-1alpha and HIF-1 activity in hypoxic cultured human cancer cells. Biochem. Pharmacol. 2008; 75(9): 1858–67. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2008.01.017>.
19. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 286(1): 99–103. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2357-8>.
20. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматуллина И.Р., Андреева Е.Н., Фадеева Н.И., Хасанов Р.Ш., Кулагина Н.В., Рожкова Н.И., Артымук Н.В., Гависова А.А., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Друх В.М. Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 56–62. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatullina I.R., Andreeva E.N., Fadeeva N.I., Khasanov R.Sh., Kulagina N.V., Rozhkova N.I., Artyumuk N.V., Gavisova A.A., Muizhnek E.L., Kuznetsov I.N., Drukh V.M. Indole carbinol (Indinol Forto) is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2013; 7: 56–62. (in Russian)].

21. Anesthesia and analgesia in laboratory animals at UCSF. The Regents of the University of California. Электронный ресурс: Available at: <http://www.iacuc.ucsf.edu/Proc/awRbtFrm.asp> Accessed 01.2019.
22. Keenan J.A., Williams-Boyce P.K., Massey P.J., Chen T.T., Caudle M.R., Bukovsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil. Steril.* 1999; 72(1): 135-41. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00157-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00157-0).
23. Tosti C., Biscione A., Morgante G., Bifulco G., Luisi S., Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 61-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032>.
24. Simmen R.C., Kelley A.S. Reversal of fortune: estrogen receptor- β in endometriosis. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 57(2): F23-7. <https://dx.doi.org/10.1530/JME-16-0080>.
25. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000; 71(2): 183-96. [https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)80034-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(00)80034-x).
26. Shertzer H.G., Senft A.P. The micronutrient indole-3-carbinol: implications for disease and chemoprevention. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2000; 17(1-4): 159-88. <https://dx.doi.org/10.1515/dmdi.2000.17.1-4.159>.
27. Rogan E.G. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. *In Vivo.* 2006; 20(2): 221-8.
28. Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2016; 12: 87-95. [Tikhonchuk E.Yu., Asaturova A.V., Adamyan L.V. The detection rate and pattern of endometrial pathological changes in reproductive-aged women with genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology).* 2016; 12: 87-95. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.87-95>.
29. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. 104 с. [Ishchenko A.I., Kudrina E.A. Endometriosis: diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 104 p. (in Russian)].
30. Ahmad A., Biersack B., Li Y., Kong D., Bao B., Schobert R. et al. Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B signaling by indole compounds and their derivatives: mechanistic details and biological implications for cancer therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013; 13(7): 1002-13. <https://dx.doi.org/10.2174/18715206113139990078>.
31. Wang X., He H., Lu Y., Ren W., Teng K.Y., Chiang C.L. et al. Indole-3-carbinol inhibits tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells via suppression of microRNA-21 and upregulation of phosphatase and tensin homolog. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1853(1): 244-53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbamer.2014.10.017>.
32. Marconett C.N., Singhal A.K., Sundar S.N., Firestone G.L. Indole-3-carbinol disrupts estrogen receptor- α dependent expression of insulin-like growth factor-1 receptor and insulin receptor substrate-1 and proliferation of human breast cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 363(1-2): 74-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.07.008>.

Поступила 21.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 21.11.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторах:

Киселев Всеволод Иванович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: vkis10@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ашрафян Левон Андреевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: levaa2004@yahoo.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Пронин Станислав Михайлович, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: s_pronin@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Герфанова Евгения Викторовна, врач-онколог Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: e_gerfanova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кузнецов Игорь Николаевич, к.б.н., заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: i_kuznetsov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Друх Вадим Михайлович, д.м.н., генеральный директор АО «МираксБиоФарма». E-mail: info@mbpharma.ru. 121059, Москва, ул. Брянская, д. 5.

Удуть Владимир Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. E-mail: udutv@mail.ru. 634028, Россия, Томск, пр-т Ленина, д. 3.

Чурин Алексей Александрович, д.м.н., заведующий отделом лекарственной токсикологии НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. E-mail: churin_aa@pharmso.ru. 634028, Россия, Томск, пр-т Ленина, д. 3.

Пчелинцева Ольга Игоревна, менеджер по клиническим исследованиям АО «МираксБиоФарма». E-mail: pchelintseva87@mail.ru. 121059, Москва, ул. Брянская, д. 5.

About the authors:

Vsevolod I. Kiselev, Doctor of Biological Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS Professor, Deputy Director if the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: vkis10@mail.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Levon A. Ashrafyan, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: levaa2004@yahoo.com. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Stanislav M. Pronin, MD, PhD, Oncologist, Senior scientific researcher at the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: s_pronin@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Evgeniya V. Gerfanova, MD, Oncologist at the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: e_gerfanova@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Igor N. Kuznetsov, PhD, Deputy Director if the Institute of Oncogynecology and Mammology, Nalional Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: i_kuznetsov@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Vadim M. Druk, DM, General Director of JSC «MiraxBioFarma». E-mail: info@mbpharma.ru. 5 Bryanskaja str., Moscow, 121059, Москва, Russian Federation.

Vladimir V. Udut, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director of Scientific and Medical Work, Head of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of RAS. E-mail: udutv@mail.ru. 3 Lenina Ave., Tomsk, 634028, Russian Federation.

Alexey A. Churin, DM, Head of the Department of Drug Toxicology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of RAS. E-mail: churin_aa@pharmso.ru. 3 Lenina Ave., Tomsk, 634028, Russian Federation.

Olga I. Pchelintseva, MSc, Clinical trial manager of JSC «MiraxBioFarma». E-mail: pchelintseva87@mail.ru. 5 Bryanskaja str., Moscow, 121059, Москва, Russian Federation.

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**акушерство
и
гинекология**

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить
подписку с любого выпуска
непосредственно
в Издательском доме
«Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная
доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2020:

Годовая подписка: 5016 руб.

Второе полугодие: 2772 руб.

Оформить подписку Вы можете на сайте **www.bionika-media.ru**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки
издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»

ПР282 Полугодовая

В каталоге «Газеты и журналы» Агентство Роспечать

71400 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»

38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»

<http://www.ural-press.ru>

ООО «Информнаука»

<http://informnauka.com>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»

<http://pinform.spb.ru/>

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2020

М.М. ВЫСОЦКИЙ¹, И.И. КУРАНОВ², О.Б. НЕВЗОРОВ¹**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА**¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель. Изучение состояния показателей овариального резерва после различных вариантов органосохраняющих операций при миоме матки: гистерорезектоскопической (ГРС) миомэктомии, миомэктомии лапароскопическим доступом и эмболизации маточных артерий (ЭМА).

Материалы и методы. Обследованы 92 пациентки, были проведены следующие варианты органосохраняющих операций: лапароскопическая и ГРС-миомэктомия, ЭМА. Все обследованные пациентки были разделены на 3 группы: 1 группа — пациентки после ГРС-миомэктомии — 27 женщин; 2 группа — пациентки после лапароскопической миомэктомии — 42 женщины; 3 группа — пациентки после ЭМА — 23 пациентки. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. Все оперативные вмешательства приводят к достоверному снижению продукции антимюллерова гормона (АМГ) и эстрадиола на фоне повышения уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При проведении ГРС-миомэктомии в динамике происходит постепенное восстановление маркеров овариального резерва к 4–6 месяцу после операции. После операции миомэктомии, произведенной лапароскопическим доступом, изменения уровней маркеров овариального резерва были более выраженными, и показатели продукции гонадотропных и стероидных гормонов нормализовались к 6 месяцу послеоперационного периода. После ЭМА наблюдалось наиболее выраженное снижение продукции АМГ и эстрадиола и увеличение уровней ЛГ и ФСГ; к 6 месяцу послеоперационного периода происходит достоверное увеличение продукции АМГ и эстрадиола в динамике, но до нормальных, дооперационных, показателей восстановление происходит лишь через 10 месяцев после операции.

Заключение. Наибольшее воздействие на функциональное состояние яичников оказывает ЭМА, изменения гормонального статуса и кровотока матки и яичников после которой остаются в течение 10 месяцев по сравнению с 6 месяцами после ГРС- и лапароскопической миомэктомии.

Ключевые слова: миома матки, гистерорезектоскопическая миомэктомия, лапароскопическая миомэктомия, эмболизация маточной артерии, овариальный резерв.

Вклад авторов. Высоцкий М.М.: экспертная оценка представленных данных исследования; Куранов И.И.: проведение исследования, обследование пациентов; Невзоров О.Б.: систематизация и редактирование данных исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Высоцкий М.М., Куранов И.И., Невзоров О.Б. Влияние различных методов хирургического лечения миомы матки на показатели овариального резерва. *Акушерство и гинекология*. 2020; 5: 132–138 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.132-138>

©A group of authors, 2020

M.M. VYSOTSKY¹, I.I. KURANOV², O.B. NEVZOROV¹**THE IMPACT OF DIFFERENT SURGICAL TREATMENTS FOR UTERINE FIBROIDS ON OVARIAN RESERVE INDICES**¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective. To investigate ovarian reserve indices after various organ-sparing operations for uterine fibroids: hysteroresectoscopic (HRS) myomectomy, laparoscopic myomectomy, and uterine artery embolization (UAE).

Subjects and methods. Ninety-two patients were examined; organ-sparing operations, such as laparoscopic and HRS myomectomies and UAE, were performed. All the examinees were divided into 3 groups: 1) 27 women after

HRS myomectomy; 2) 42 patients after laparoscopic myomectomy; 3) 23 patients after UAE. A control group consisted of 20 healthy reproductive-aged women.

Results. *All surgical interventions lead to a significant decrease in the production of anti-Müllerian hormone (AMH) and estradiol in the presence of elevated luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels. HRS myomectomy results in a gradual restoration of ovarian reserve markers overtime at 4-6 months postsurgery. After laparoscopic myomectomy, the changes in the level of ovarian reserve markers were more pronounced and the production of gonadotropic and steroid hormones became normal at month 6 following surgery. After UAE, there was the most pronounced decline in the production of AMH and estradiol and an increase in the levels of LH and FSH; the production of AMH and estradiol significantly increased over time by the 6th postoperative month, but returned to the normal preoperative values only 10 months following surgery.*

Conclusion. *UAE exerts the greatest impact on ovarian function, after which the changes in the hormonal status and blood flow in the uterus and ovaries remain for 10 months compared with 6 months after HRS and laparoscopic myomectomies.*

Keywords: *uterine myoma, hysteroresectoscopic myomectomy, laparoscopic myomectomy, uterine artery embolization, ovarian reserve.*

Author contributions. Vysotsky M.M.: expert assessment of the investigation data presented; Kuranov I.I.: conduction of the investigation; examination of patients; Nevzorov O.B.: systematization and editing of investigation data.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For reference: Vysotsky M.M., Kuranov I.I., Nevzorov O.B. The impact of different surgical treatments for uterine fibroids on ovarian reserve indices. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 132-138 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.132-138>

Миома матки является крайне распространенной доброкачественной опухолью у женщин. По данным разных авторов, она диагностируется у 30–35% всех женщин репродуктивного возраста, а при более углубленной диагностике частота может возрастать до 70% [1–3]. Поэтому при выборе тактики ведения таких пациенток необходимо учитывать потенциальное влияние того или иного метода лечения на репродуктивную функцию пациентки, в особенности показатели овариального резерва, что, с одной стороны, может привести к формированию бесплодия, а с другой – обусловить более раннее наступление менопаузы [4].

Показатели овариального резерва отражают количество и качество ооцитов и в целом – репродуктивную способность. Непосредственная оценка овариального резерва крайне затруднена, поэтому он оценивается посредством измерения биохимических маркеров и при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Наиболее часто применяется анализ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2) и антимюллера гормона (АМГ); при УЗИ оцениваются объем яичников, количество антральных фолликулов и кровоснабжение яичников [5].

Процедура эмболизации маточных артерий (ЭМА) может приводить к снижению кровоснабжения яичника и матки, что в некоторых случаях будет обуславливать снижение овариального резерва [6]. С другой стороны, проведение лапароскопической миомэктомии также может оказывать влияние на кровоснабжение яичников, при проведении операции ткань яичника также может быть повреждена [7]. При проведении гисторезектоскопической (ГРС) миомэктомии влияние на кровоток в маточной и яичниковой артериях незначительно, соответственно, мы можем ожидать минималь-

ного влияния ГРС на показатели овариального резерва [8].

Целью нашего исследования было оценить показатели овариального резерва после проведения различных хирургических методов лечения миомы матки.

Материалы и методы

Обследованы 92 пациентки с диагностированной миомой матки, которые были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 27 пациенток, которым была произведена ГРС-миомэктомия, во 2-ю группу вошли 42 пациентки, которым была проведена лапароскопическая миомэктомия, в 3-ю группу вошли 23 пациентки, которым была проведена ЭМА. Контрольную группу составили 20 здоровых небеременных пациенток.

До оперативного вмешательства, а также через 1, 4 и 6 месяцев после проведения операции были изучены уровни гонадотропных гормонов, Е2, АМГ, проведено УЗИ матки и яичников с доплерометрией у пациенток с миомой матки и в контрольной группе. Определялись максимальные скорости (МС) кровотока в маточных и яичниковых артериях, пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое соотношение (СДО).

Результаты

Продукция изучаемых гормонов достоверно не отличалась от показателей в контрольной группе. Выявленные изменения кровотока были характерны для миомы матки: при субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализации узлов имеет место гиперэхогенная, т.е. фиброзная структура при невы-

раженной васкуляризации. Было выявлено снижение показателя МС на фоне повышения уровня ИР при интерстициальной и интерстициально-субсерозной локализации узлов и, следовательно, снижение кровотока в яичниковой ветви маточной артерии.

Ближайшие результаты влияния ГРС-миомэктомии на овариальный резерв

В группе 27 обследуемых было отмечено, что проведение ГРС-миомэктомии приводит к достоверному снижению продукции АМГ на 28% и Е2 — на 21%, компенсаторному повышению уровней ЛГ на 24% и ФСГ — на 19% в течение первого месяца после операции. Затем в динамике происходит постепенное восстановление маркеров овариального резерва к 4–6 месяцу после операции (рис. 1).

При УЗИ с доплерометрией отмечалось достоверное снижение кровотока в маточных и яичниковых артериях: снижение МС, увеличение ПИ, индекса ИР и СДО. После ГРС-миомэктомии наблюдается достоверное снижение кровотока в органах малого таза пациенток, которое выражается в снижении МС в маточных, яичниковых артериях, артериях стромы яичников. Эти изменения являются результатом травматического воздействия на миометрий во время операции. Кроме того, изменение кровотока в яичниковой артерии является рефлекторным, параллельным снижению кровотока в яичниковых ветвях маточных артерий, который происходит так же, как и в маточных артериях в результате операционной травмы. Вероятнее всего, результатом изменения кровотока в сосудах яич-

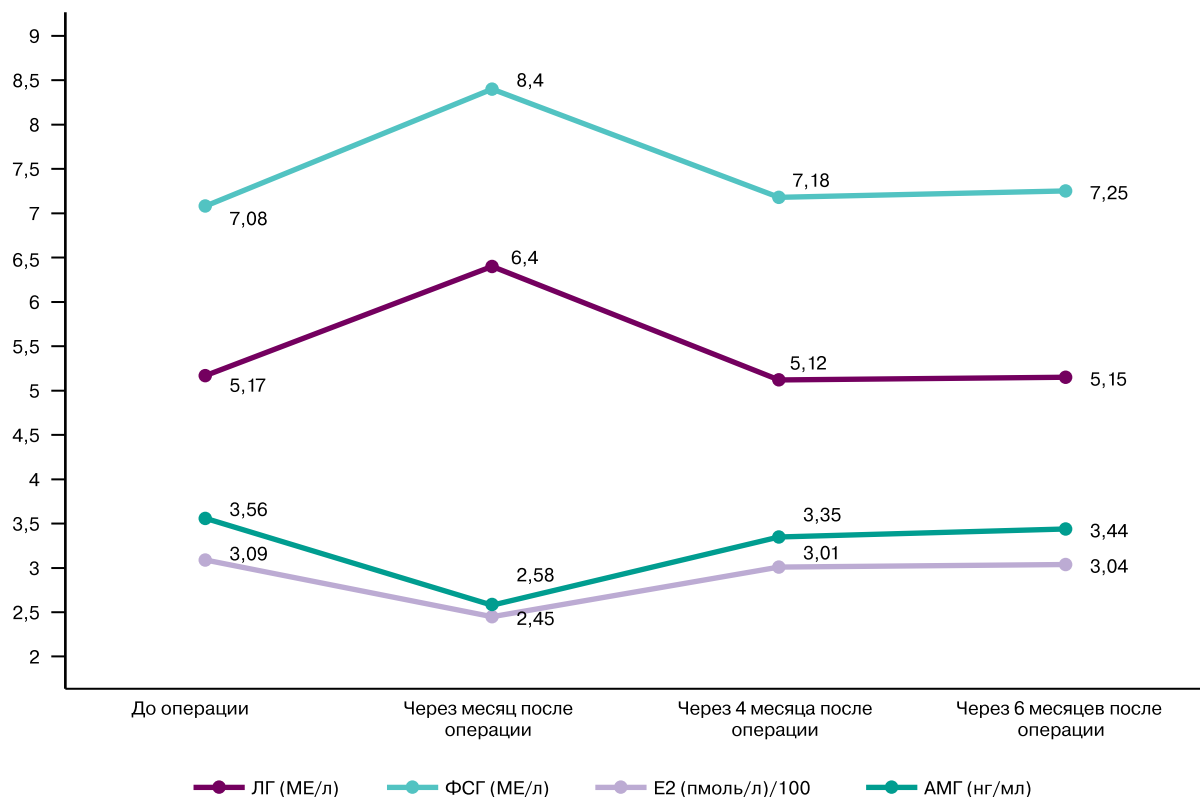
ников является нарушение их функции, которое выражается в снижении продукции стероидных гормонов и АМГ и, по механизму обратной связи, повышении продукции гонадотропных гормонов. Обнаруженные изменения кровотока являются обратимыми, восстановление кровотока в маточных и яичниковых артериях было отмечено к 4 месяцу послеоперационного периода.

Ближайшие результаты влияния миомэктомии лапароскопическим доступом на овариальный резерв

После операции миомэктомии, произведенной лапароскопическим доступом 42 женщинам, было отмечено снижение уровней Е2 на 38% и АМГ на 34,2% в течение 1 месяца. В ответ на снижение стероидных гормонов по принципу обратной связи происходит повышение уровня гонадотропных гормонов: продукция ЛГ увеличилась на 36,7%, продукция ФСГ — на 38,6%. Почти все показатели продукции гонадотропных и стероидных гормонов нормализовались к 6 месяцу послеоперационного периода (рис. 2).

В послеоперационном периоде наблюдались изменения кровообращения матки: снижение МС маточных артерий: в левой — на 21,9% и в правой — на 23,9%. При этом ПИ увеличивается соответственно на 15,8% и на 20,6%, ИР — на 13,1% и на 12,0%, а СДО — на 48,7% и на 50,2%. Также после операции были обнаружены изменения кровотока в яичниковой артерии и в сосудах стромы яичников: снижение МС кровотока в яичниковой артерии на 18,8%, в артериях стромы яичников — на 21,7%; увеличение показателей ПИ на 24,8% в яичниковой

Рис. 1. Динамика показателей овариального резерва после ГРС миомэктомии



артерии и на 21,9% — в артериях стромы яичников; увеличение ИР соответственно на 20,8% и на 23,2% и СДО — на 38,1% и на 36,2% соответственно.

Выявленные изменения гемодинамики матки и яичников являются результатом операционной травмы, наличия послеоперационного шва на матке. Изменения кровотока в яичниковой артерии, которая в ходе операции не затрагивается при любом размере и локализации узла, являются рефлекторной реакцией на изменения в яичниковой ветви маточной артерии, гемодинамика в которой может быть затронута в ходе миомэктомии.

Обнаруженные изменения кровообращения матки и яичника являются обратимыми. В группе обследования обнаруженные изменения кровообращения матки, яичников и функции яичников восстанавливались без гормональной терапии к 6 месяцу послеоперационного периода.

Ближайшие результаты влияния ЭМА на овариальный резерв

В этой группе обследования, состоящей из 23 пациенток, были отмечены следующие изменения в послеоперационном периоде: в течение первого месяца после ЭМА наблюдалось выраженное снижение продукции стероидных гормонов: продукция Е2 снизилась в среднем на 60,5%, АМГ — на 65,8%. При этом продукция гонадотропных гормонов увеличивается: ФСГ — на 58,4%, ЛГ — на 55,5% при неизменном показателе соотношения ЛГ/ФСГ. К 6 месяцу послеоперационного периода происходит достоверное увеличение продукции стероидных

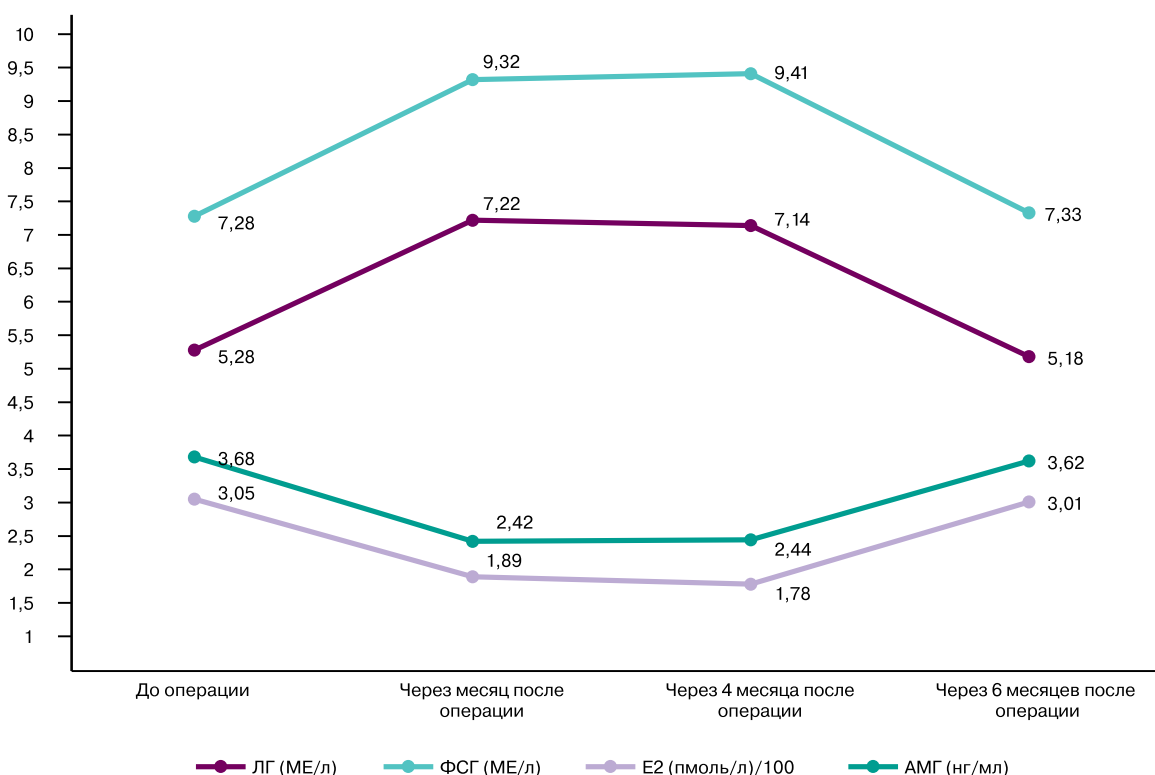
гормонов в динамике, но до нормальных, дооперационных, показателей восстановление происходит лишь через 10 месяцев после операции (рис. 3).

При УЗИ с доплерометрией было выявлено, что кровотоки в маточных артериях в течение 1 месяца после ЭМА значительно снижается, о чем свидетельствует снижение МС в обеих маточных артериях на фоне повышения ИР, ПИ и СДО. В то же время МС в левой маточной артерии снижается на 18,0%, в правой маточной артерии — на 22,2%. При этом не было найдено каких-либо изменений в кровотоке яичниковой артерии в динамике послеоперационного периода после ЭМА. Но при этом внутрияичниковый кровоток снижался; об этом свидетельствует снижение показателя МС и увеличение показателей ПИ и ИР. Это объясняется тем, что кровоток в яичниках снижается за счет уменьшения кровоснабжения яичника из яичниковой ветви маточной артерии. Следствием снижения кровоснабжения яичников являются изменения функциональной активности яичников, максимально выраженные в течение 1 месяца послеоперационного периода. Кровоснабжение матки остается сниженным до 10 месяцев послеоперационного периода. При этом показатель МС кровотока несколько увеличивается, но эти изменения не являются достоверными и не достигают дооперационного уровня.

Обсуждение

Проблема выбора метода лечения при миоме матки продолжает оставаться актуальной; особенно

Рис. 2. Динамика показателей овариального резерва после лапароскопической миомэктомии



это относится к пациенткам репродуктивного возраста, которые планируют реализовать свою репродуктивную функцию. При выборе метода операции у обследуемых пациенток мы исходили, помимо клинической картины, из размера опухоли, ее локализации.

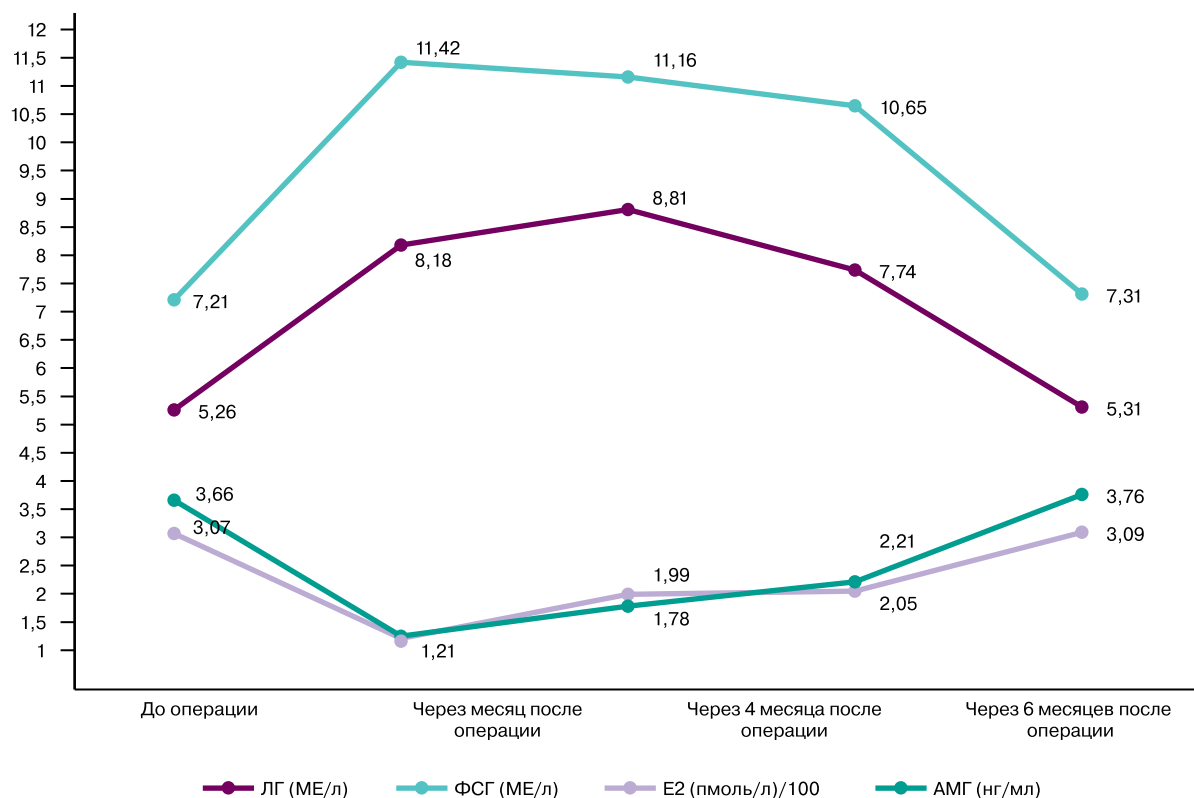
При наличии субмукозной миомы матки с соответствующими клиническими проявлениями, требующей оперативного лечения, оптимальным вариантом является операция гистерорезектоскопии. Однако при этом размеры опухоли не должны превышать 5 см в диаметре, так как при резекции опухоли большего размера увеличивается риск развития интраоперационных осложнений, в связи с чем целесообразность данной операции ставится под сомнение [9].

Выявленные нами изменения функционального состояния яичников после операции ГРС являются следствием оперативного вмешательства на матке, травматизации эндометрия и миометрия. В результате снижается скорость кровотока вследствие рефлекторного повышения резистентности сосудов матки и яичниковой артерии. Также отмечены незначительные изменения кровотока в яичниковых ветвях маточных артерий, что приводило к изменениям внутрияичникового кровотока и нарушению функции яичников, которые выразились в снижении продукции Е2 и АМГ. В ответ на это наблюдается активизация выработки гонадотропных гормонов гипофиза. Вследствие достаточно щадящего оперативного вмешательства (диаметр

узла до 5 см) показатели приходят к нормальным величинам уже к 4 месяцу послеоперационного периода без какого-либо медикаментозного лечения. С точки зрения сохранения функционального состояния яичников и, следовательно, репродуктивного потенциала пациенток операцию ГРС в применяемом нами объеме можно считать максимально щадящим вариантом хирургического лечения миомы матки. Но в случае, когда речь идет об относительно большом объеме миоматозного узла (диаметром более 5–6 см), субмукозно-интрамуральном расположении его, т.е. в тех случаях, когда ГРС невозможно провести или ее проведение сопряжено с большим риском, одним из вариантов органосохраняющей операции является ЭМА.

При наличии субсерозной или субсерозно-интерстициальной миомы показана операция миомэктомии лапароскопическим доступом [10]. Было выявлено снижение синтеза гормонов после операции: снижение Е2 на 38,0%, АМГ также уменьшился на 34,2%. Одновременно наблюдалось повышение уровней гонадотропных гормонов: ЛГ — на 36,7%, ФСГ — на 38,6%. Все вышеперечисленные показатели приходят в норму к 6 месяцу послеоперационного периода. При изучении доплерометрических показателей после операции миомэктомии нами отмечено снижение МС кровотока в бассейнах левой и правой маточных артерий, а также яичниковой артерии и внутрияичникового кровотока на фоне повышения ИР, ПИ и СДО в соответствующих сосудах. Эти

Рис. 3. Динамика показателей овариального резерва после ЭМА



изменения кровотока также наблюдались до 6 месяца послеоперационного периода. Повышение резистентности сосудов и снижение скорости кровотока являются следствием операционной травмы, удаления миоматозных узлов, а именно части органа, наличия послеоперационного шва на матке [11]. Кровоток меняется не только в маточных артериях, но и в артериях стромы яичников в результате снижения кровотока в яичниковых ветвях маточных артерий. Изменения кровотока в яичниковых артериях следует, по-видимому, рассматривать как рефлекторные в ответ на снижение кровотока в яичниковых ветвях маточных сосудов с учетом наличия анастомозов между ветвями маточных артерий и яичниковой артерией.

Методика ЭМА основана на кратковременном уменьшении кровоснабжения всего миометрия и долговременном воздействии на все миоматозные узлы, независимо от их локализации путем окклюзии ветвей маточной артерии [12–14]. Вместе с этим основной задачей является полная окклюзия сосудистого русла матки и миоматозных узлов путем введением эмболизата в маточную артерию. Лечебный эффект обусловлен снижением перфузии миометрия в целом и ткани узлов миомы с последующим развитием в них ишемии, ослаблением воздействия на миометрий половых стероидных гормонов и факторов роста, снижением пролиферативной активности [15–17]. Среди противопоказаний к проведению ЭМА отмечаются субмукозные узлы и субсерозные на тонком основании, в связи с тем, что в первом случае более целесообразным методом является ГРС-миомэктомия, а во втором — не исключен некроз узла [18]. В ряде работ показано, что в течение первого года после вмешательства могут развиваться гипергонадотропная аменорея, гипозострогения, что приводит к резкому снижению овариального резерва и соответствует клинической картине преждевременного истощения функции яичников [19].

Выявленные нами изменения показателей E2 и гонадотропных гормонов показывают выраженные гормональные сдвиги, происходящие в организме пациенток под влиянием ЭМА. При этом у некоторых пациенток нормализация показателей овариального резерва происходила только к 10 месяцу послеоперационного периода. Уровень и длительность гормональных изменений у пациенток с миомой матки после ЭМА зависели от размера миоматозного узла: чем больше размеры узлов, тем более выражены эти изменения и тем дольше они держатся в послеоперационном периоде, что в целом совпадает с данными литературы [20]. Мы выявили значительные изменения кровотока в бассейне обеих маточных артерий, о чем свидетельствует снижение показателя МС на фоне увеличения ИР, ПИ, СДО. Следует отметить, что изменения внутрияичникового кровотока у пациенток этой группы регистрировались более длительно, вплоть до 10 месяца послеоперационного периода; т.е. влияние ЭМА на яичниковый кровоток у пациенток с размерами узла, замещающими около 70% тела матки, являются более выраженными.

Также следует отметить, что указанные показатели после ГРС и ЭМА в абсолютных цифрах достоверно не отличаются, однако изменения, происходящие после ЭМА, регистрируются более продолжительное время.

Изменения функционального состояния яичников, вызванные операцией ЭМА, носят более глубокий и длительный характер по сравнению с изменениями после операции ГРС. Таким образом, для функционального состояния яичников операция ЭМА является менее шадящим вмешательством, чем ГРС. Наши данные в основном совпадают с данными литературы о том, что ЭМА оказывает негативное влияние на овариальный резерв яичников и, следовательно, приводит к снижению фертильности женщин по крайней мере в течение 1 года после операции [21, 22].

Заключение

Проведенное нами изучение влияния на функциональное состояние яичников операций ГРС-миомэктомии, миомэктомии лапароскопическим доступом и ЭМА показало, что наибольшее воздействие на функциональное состояние яичников оказывает ЭМА, после которой изменения гормонального статуса и кровотока матки и яичников остаются в течение 10 месяцев, по сравнению с 6 месяцами после ГРС- и лапароскопической миомэктомии.

Литература/References

1. Dolmans M.M., Donnez J., Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(7): 1222–9. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.14002>.
2. Agdi M., Tulandi T. Endoscopic management of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008; 22(4): 707–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.01.011>.
3. Beyan E., Kanmaz A.G., İnan A.H., Karataşlı V., Tutar S.O., Alan M. et al. Töz E, Sancı M. Evaluation of occult uterine leiomyosarcomas. *Ginek. Pol.* 2019; 90(8): 433–7. <https://dx.doi.org/10.5603/GP.2019.0075>.
4. Arthur R., Kachura J., Liu G., Chan C., Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240–7. [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30632-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30632-0).
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012; 98(6): 1407–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>.
6. Torre A., Fauconnier A., Kahn V., Limot O., Bussierrres L., Pelage J.P. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *Eur. Radiol.* 2017; 27(7): 2850–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4681-z>.
7. Alessandri F., Lijoi D., Mistrangelo E., Ferrero S., Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006; 13(2): 92–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2005.11.008>.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(2, Pt 1): 387–400. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318183fbab>.
9. Mara M.M., Maskova J., Fucikova Z., Kuzel D., Belsan T., Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008; 31(1): 73–85. <https://dx.doi.org/10.1007/s00270-007-9195-2>.

10. Moss J., Cooper K., Khaund A., Murray L., Murray G., Wu O. et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG*. 2011; 118(8): 936-44. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02952.x>.
11. van der Kooij S.M., Hehenkamp W.J.K., Volkers N.A., Birnie E., Ankum W.M., Reekers J.A. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(2): 105. e1-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.049>.
12. Goodwin S.C., Spies J.B., Worthington-Kirsch R., Peterson E., Pron G., Li S. et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID registry. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(1): 22-33. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000296526.71749.c9>.
13. Ouyang Z., Liu P., Yu Y., Chen C., Song X., Liang B. et al. Role of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses in uterine artery embolization: initial anatomic and radiologic studies. *Surg. Radiol. Anat.* 2012; 34(8): 737-41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00276-011-0883-x>.
14. Ahmad A., Qadan L., Hassan N., Najarian K. Uterine artery embolization for treatment of uterine fibroids: Effect on ovarian function in younger women. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002; 13(10): 1017-20. [https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61866-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61866-1).
15. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M., Murphy-Skrzyniarz K.M. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12(4): 437-42. [https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61881-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61881-8).
16. McLucas B., Danzer H., Wambach C., Lee C. Ovarian reserve following uterine artery embolization in women of reproductive age: a preliminary report. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2013; 22(1): 45-9. <https://dx.doi.org/10.3109/13645706.2012.743918>.
17. Hehenkamp W.J.K., Volkers N.A., Broekmans F.J.M., de Jong F.H., Themmen A.P.N., Birnie E. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod* 2007; 22(7): 1996-2005. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem105>.
18. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD005073. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005073.pub4>.
19. Manyonda I.T., Bratby M., Horst J.S., Banu N., Gortti M., Belli A.M. Uterine artery embolization versus myomectomy: Impact on quality of life - results of the FUME (Fibroids of the uterus: Myomectomy versus embolization) trial. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012; 35(3): 530-6. <https://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0228-5>.
20. Jun F., Yamin L., Xinli X., Zhe L., Min Z., Bo Z., Wenli G. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: A randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(5): 1407-13. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2065-9>.
21. Chrisman H.B., Saker M.B., Ryu R.K., Nemcek A.A. Jr., Gerbie M.V., Milad M.P. et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 11(6): 699-703. [https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61627-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61627-3).
22. Panagiotopoulou N., Nethra S., Karavolos S., Ahmad G., Karabis A., Burls A. Uterine-sparing minimally invasive interventions in women with uterine fibroids: A systematic review and indirect treatment comparison meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93(9): 858-67. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12441>.

Поступила 21.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 21.11.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторах:

Высоцкий Максим Маркович, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической хирургии ФПДО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», руководитель курса «Эндоскопическая хирургия в гинекологии». E-mail: visotsky-gyn@mtu-net.ru. 107150, Россия, Москва, ул. Посиноостровская, д. 39.

Куранов Иван Иванович, врач-гинеколог 22 гинекологического отделения ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. E-mail: Doktorkuranov@mail.ru. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, вл. 5.

Невзоров Олег Борисович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПДО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: nev2661@mail.ru. 107150, Россия, Москва, ул. Посиноостровская, д. 39.

About the authors:

Maxim M. Vysotskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Endoscopic Surgery, The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Head of the course «Endoscopic surgery in gynecology». E-mail: visotsky-gyn@mtu-net.ru. 39 Losinoostrovskaja str., Moscow, 107150, Russian Federation.

Ivan I. Kuranov, MD, Gynecologist of the 22nd Gynecological Department, The S.P. Botkin City Clinical Hospital. E-mail: Doktorkuranov@mail.ru. 5 Vtoroi Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation.

Oleg B. Nevzorov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: nev2661@mail.ru. 39 Losinoostrovskaja str., Moscow, 107150, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

В.Ф. ДОЛГУШИНА, Ю.С. ШИШКОВА, Е.Д. ГРАФОВ, И.В. КУРНОСЕНКО

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЦЕРВИКОВАГИНИТОМ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Цель. Разработать и оценить эффективность дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности.

Материалы и методы. Исследовано состояние вагинальной микрофлоры после применения антисептика на I-м этапе терапии цервиковагинита (световая микроскопия, $\times 1000$, окраска по Граму) у 25 пациенток в I триместре беременности. В зависимости от состояния вагинальной микрофлоры проведена дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у 24 женщин с неспецифическим цервиковагинитом на сроке беременности 13–14 недель (основная группа). У 26 пациенток (группа сравнения) восстановление микробиоценоза влагалища проводилось без учета характера микрофлоры после первого этапа лечения.

Результаты. Рецидив цервиковагинита в основной группе отмечен в 12,5% случаев, в группе сравнения частота рецидивов составила 38,5% ($p=0,037$). Преждевременные роды отмечены в 19,2% случаев только среди пациенток группы сравнения ($p=0,05$).

Заключение. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища, в зависимости от состояния микрофлоры влагалища, позволяет снизить частоту рецидивов цервиковагинальных инфекций и преждевременных родов.

Ключевые слова: цервиковагинит, рецидив, микробиоценоз влагалища, I триместр беременности.

Вклад авторов: Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С.: концепция и дизайн исследования, редактирование; Графова Е.Д., Курносенко И.В.: сбор и обработка материала; Графова Е.Д.: статистическая обработка данных, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 139–143 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.139-143>

© Коллектив авторов, 2020

V.F. DOLGUSHINA, YU.S. SHISHKOVA, E.D. GRAFOV, I.V. KURNOSENKO

DIFFERENTIATED CORRECTION OF VAGINAL MICROBIOTICENOSIS IN WOMEN WITH NONSPECIFIC CERVICOVAGINITIS IN THE FIRST PREGNANCY TRIMESTER

South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk; Russia, E-mail: kanc@chelsma.ru

Objective. To develop and evaluate the efficiency of differentiated correction of the vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first trimester of pregnancy.

Subjects and methods. The vaginal microflora was studied in 25 patients in the first trimester of pregnancy after using an antiseptic at Stage 1 of cervicovaginitis therapy (light electron microscopy, $\times 1000$, Gram staining). According to the status of the vaginal microflora, differentiated correction of the vaginal microbiocenosis was made in 24 women with nonspecific cervicovaginitis at 13–14 weeks' gestation (a study group). In 26 patients (a comparison group), vaginal microbiocenosis was restored, without taking into account the pattern of microflora after the first stage of treatment.

Results. In the study group, recurrent cervicovaginitis was noted in 12.5% of cases; in the comparison group, the recurrence rate was 38.5% ($p = 0.037$). Preterm birth was observed in 19.2% of cases only among the patients of the comparison group ($p = 0.05$).

Conclusion. Differentiated correction of the vaginal microbiocenosis, according to the status of vaginal microflora, can reduce the rate of recurrent cervicovaginal infections and premature birth.

Keywords: *cervicovaginitis, recurrence, vaginal microbiocenosis, first trimester of pregnancy.*

Author contributions. Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S.: concept and design of the investigation; editing; Grafov E.D., Kurnosenko I.V.: material collection and processing; Grafova E.D.: statistical data processing; writing the text.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The article has been prepared without sponsorship.

For reference: Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafov E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first pregnancy trimester. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 139–143 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.139-143>

В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что цервиковагинальные инфекции во время беременности являются причиной осложнений гестационного периода и неблагоприятных перинатальных исходов [1–4]. Особое значение придать генитальным инфекциям на ранних сроках беременности, как триггеру иммунопатологических нарушений, приводящих к формированию «больших акушерских синдромов» [5].

Несмотря на современные диагностические технологии и принятую концепцию двухэтапного лечения цервиковагинальных инфекций, сохраняется высокая частота их рецидивов [6]. Причинами рецидивирующего течения заболевания могут являться применение препаратов без доказанной эффективности, а также отсутствие или неадекватное восстановление микробиотоза влагалища после использования антимикробных препаратов. Последнее важно с точки зрения современных представлений о роли нормального микробиотоза влагалища в противоинфекционной защите репродуктивного тракта женщины [1].

Для восстановления микробиотоза влагалища наиболее часто используются две группы лекарственных средств: препараты, способствующие закислению влагалищной среды, и пробиотики [7, 8, 9]. Наиболее популярными и широко изученными являются пробиотические препараты, обладающие антагонистической активностью против условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [9]. Помимо прямой бактерицидной активности, пробиотические штаммы оказывают стимулирующее влияние на колонизационную резистентность слизистых желудочно-кишечного тракта и влагалища, моделируют местный секреторный иммунитет [10]. Одним из направлений восстановления влагалищной микрофлоры является программированное подкисление влагалищной среды, что достигается интравагинальным введением кислотосодержащих препаратов. Проведены исследования по изучению роли молочной кислоты в поддержании вагинального гомеостаза, в которых акцентировано внимание на иммунокорригирующих и антибактериальных свойствах, что обосновывает ее применение в практике как физиологический способ уменьшения pH влагалищного содержимого, подавляющий размножение анаэробной условно-патогенной микрофлоры, создающий оптимальные условия для роста собственного пула лактобактерий [7, 11, 18].

Учитывая, что в результате воздействия антимикробных препаратов изменяется вагинальная

микрофлора [12], оценка ее состояния может быть одним из критериев выбора метода для восстановления нормального вагинального микробиотоза: использование препарата лактобактерий или ацидификация вагинальной среды.

Цель исследования — разработать и оценить эффективность дифференцированной коррекции микробиотоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности.

Материалы и методы

Для характеристики вагинальной микрофлоры (световая микроскопия, $\times 1000$, окраска по Граму) после применения антисептика деквалиния хлорида на первом этапе терапии цервиковагинита неспецифической этиологии проведено проспективное исследование с участием 25 пациенток. Критерии включения в исследование: спонтанная одноплодная беременность на сроке до 13–14 недель, цервиковагинит неспецифической этиологии, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз цервиковагинита основывался на данных объективного осмотра (гиперемия, отек слизистой оболочки влагалища и шейки матки, патологические выделения из половых путей) и результатах микроскопического исследования отделяемого влагалища и шейки матки. Определение этиологии заболевания проводили по результатам культурального исследования материала из влагалища и цервикального канала. На основании полученных данных о состоянии вагинальной микрофлоры после первого этапа терапии предложена дифференцированная коррекция микробиотоза влагалища, оценка эффективности которой была проведена в рандомизированном клиническом исследовании с участием 50 беременных женщин с цервиковагинитом неспецифической этиологии в I триместре беременности. Лечение проводилось двухэтапно: на первом этапе всем пациенткам назначался разрешенный по инструкции к использованию в I триместре беременности антисептик деквалиния хлорид (по 1 таблетке интравагинально — 6 дней). Перед проведением 2-го этапа случайным образом были сформированы 2 группы. Пациентки обеих групп были сопоставимы по анамнестическим данным и клиническим проявлениям цервиковагинальной инфекции. В основной группе ($n=24$) пациенткам проводилось дополнительное микроскопическое

исследование вагинального отделяемого (увеличение $\times 1000$, окраска по Граму) после лечения антисептиком, по результатам которого дифференцированно назначали препарат 2-го этапа. Пациенткам из группы сравнения ($n=26$) восстановление микробиотоза влагалища проводили без учета состояния микрофлоры. Для восстановления состояния нормобиотоза влагалища применяли лекарственное средство, содержащее молочную кислоту и гликоген (интравагинально по одному тюбику — 7 дней), или препарат лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (интравагинально по 1 капсуле 2 раза в день 7 дней). Эффективность предложенного метода оценивали по частоте развития рецидивов цервикального воспаления.

Статистический анализ данных проводили с помощью редактора данных IBM SPSS Statistics 12.1. Номинальные признаки приведены в абсолютных значениях и относительной частоте встречаемости, различия в группах оценивались по критерию χ^2 Пирсона. В связи с несоответствием полученных данных нормальному закону распределения количественные и порядковые показатели представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 квартилей. Межгрупповую оценку различий проводили непараметрическим критерием Манна–Уитни. Достоверными считали значения $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения антисептиком у 25 беременных с неспецифическим цервикальным воспалением в I триместре беременности на основании детального бактериоскопического качественного и количественного изучения грампозитивных палочек было выявлено три варианта состояния вагинальной микрофлоры. 1-й вариант (28% женщин) — визуализировались монотипные грамположительные палочки от 11 до 100 в поле зрения. В образцах 44% женщин — 2-й вариант — выявлялись полиморфные грамположительные палочки в количестве от 11 до 100 в поле зрения. При 3-м варианте (28% случаев) в мазках определялись полиморфные грамположительные палочки в количестве 10 и менее в поле зрения.

На основании полученных данных был разработан алгоритм дифференцированной коррекции микробиотоза влагалища (рисунок).

Незначительное количество грампозитивных палочек (при микроскопии единичные клетки в мазке или их отсутствие) после применения антисептика можно рассматривать как показание для дотации культуры лактобактерий, тогда как при умеренном количестве грампозитивных палочек будет достаточным использование кислотосодержащих препаратов.

Эффективность предложенной дифференцированной коррекции микробиотоза влагалища при двухэтапной терапии неспецифического цервикального воспаления у женщин в I триместре беременности оценивали по результатам рандомизированного клинического исследования с участием 50 пациенток.

После лечения рецидивы цервицита или цервикального воспаления возникали в обеих группах: через

16 (9...16) недель — в основной и 15 (10,5...19,75) недель — в группе сравнения. Однако в основной группе, где лечение проводилось с дифференцированным подходом, повторные эпизоды отмечены в 12,5% случаев, тогда как в группе сравнения частота рецидивов была достоверно выше и составила 38,5% ($p=0,037$).

Впоследствии во время беременности после проведенной терапии у пациенток отмечали дисбиотоз влагалища (обнаружение условно-патогенной флоры в титрах более 10^4 КОЕ /мл и снижение титра лактофлоры по результатам бактериологического исследования отделяемого влагалища и отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса) у 26,9% обследуемых группы сравнения и у 8,3% беременных основной группы. Бактериальный вагиноз диагностировали в 7,7% случаев только у беременных группы сравнения.

У пролеченных женщин отмечался незначительный процент плаценто-ассоциированных осложнений: у трети беременных регистрировали проявления плацентарной недостаточности (25,0% женщин основной группы и 34,6% пациенток группы сравнения); умеренная преэклампсия диагностирована у 4,2% и 7,7% обследованных (основная и группа сравнения соответственно), что может быть связано со своевременной диагностикой цервикального воспаления и проведением двухэтапного лечения на ранних сроках беременности. Госпитализации по поводу угрожающих преждевременных родов отмечены у 12,5% женщин основной группы и 19,2% пациенток группы сравнения. Маловодие регистрировалось несколько чаще у женщин основной группы —

Рисунок. Дифференцированная коррекция микробиотоза влагалища у женщин в I триместре беременности на основании определения количественного содержания грампозитивной палочковой флоры после применения антимикробных препаратов на 1-м этапе терапии.



в 12,5% случаев и у 7,7% беременных группы сравнения, многоводие регистрировалось только у 7,7% женщин группы сравнения. Среди других осложнений беременности отмечено обострение инфекционной патологии мочевыводящих путей (20,8% и 38,5% случаев соответственно).

В группе сравнения, где лечение проводилось без дифференцированного подхода, беременность закончилась преждевременными родами в 19,2% случаев, тогда как в основной группе все роды были своевременными ($p=0,05$).

У новорожденных от матерей основной группы и группы сравнения в единичных случаях выявлен врожденный порок развития сердечно-сосудистой системы (4,2% и 3,8% соответственно). В структуре осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей из группы сравнения были зафиксированы: церебральная ишемия (15,4%), респираторный дистресс-синдром (7,7%), внутриутробные инфекции (7,7%), задержка внутриутробного развития (3,8%).

Обсуждение

На сегодняшний день вагинальная микрофлора, являясь одним из факторов колонизационной резистентности слизистой оболочки влагалища, является первой линией противoinфекционной защиты нижнего отдела репродуктивного тракта [1, 11]. Поскольку возникновение инфекционного процесса приводит к изменению качественного и количественного состава лактофлоры, а также учитывая влияние антимикробных препаратов, очевидна необходимость коррекции резидентной микрофлоры при лечении цервиковагинальных инфекций [5, 10]. Установлено, что проведение двухэтапного лечения отражается на успешности проведенной терапии, в частности, приводит к снижению частоты рецидивов цервиковагинальных инфекций [13–17]. При этом остается открытым вопрос выбора препарата для восстановления нормальной микрофлоры влагалища. Учитывая персонифицированную направленность современной медицины, необходимо дифференцировано, с учетом состояния микробиоценоза влагалища, восстанавливать его нормоценоз.

В данном исследовании для оценки состояния вагинальной микрофлоры было отдано предпочтение микроскопической оценке, как одному из доступных способов, принимая во внимание наименьшие временные и материальные затраты, а также возможность получить целостную картину микробиоценоза влагалища, включая оценку эпителиальных клеток и лейкоцитарной реакции. Результаты проведенных нами исследований показали, что применение антисептика при лечении цервиковагинальных инфекций отражается на состоянии резидентной микрофлоры. Таким образом, дотация лактобактерий целесообразна при определении грампозитивных палочек в количестве менее 10 в поле зрения. При наличии грампозитивных полиморфных палочек в достаточном количестве можно прибегнуть к закислению влагалищной среды.

Такой дифференцированный подход позволяет в 3 раза снизить частоту возникновения рецидивов воспалительных инфекционных процессов слизистой оболочки влагалища и шейки матки у женщин во время беременности. Вместе с тем применение данного алгоритма также снижает частоту развития дисбиотических состояний влагалища в течение беременности.

Не было выявлено значимых различий в частоте осложнений гестационного периода у обследованных пациенток. Обращает на себя внимание невысокая частота возникновения таких осложнений, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, у женщин с цервиковагинитом в I триместре беременности, пролеченных своевременно, сразу после установления диагноза. Тем не менее в группе, где двухэтапное лечение проводилось без дифференцированного подхода к выбору метода восстановления микробиоценоза влагалища, в 19,2% случаев регистрировались преждевременные роды. Большой процент преждевременных родов в группе сравнения можно объяснить рецидивирующим течением цервиковагинита и наличием дисбиотических состояний у обследованных женщин.

Заключение

Таким образом, данное исследование позволило выявить три варианта состояния вагинальной микрофлоры после применения антисептика на I-м этапе терапии цервиковагинита неспецифической этиологии у женщин в I триместре беременности. Проведение дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища с учетом состояния микрофлоры влагалища позволяет снизить частоту рецидивов цервиковагинальных инфекций и профилактировать преждевременные роды.

Литература/References

1. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(4): 6–14. [Ailamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Microbiota of a woman and pregnancy outcomes. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney (Journal of Obstetrics and Women's Diseases). 2016; 65 (4): 6–14. (in Russian)].
2. Никонов А.П., Белова А.В., Асцатурова О.Р., Иванова Т.А., Гушчин А.Е. Генитальные микоплазмы в структуре оппортунистических инфекций влагалища и шейки матки у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9(5): 5–9. [Nikonov A.P., Belova A.V., Astaturova O.R., Ivanova T.A., Gushchin A.E. Genital mycoplasmas in the pattern of opportunistic infections of the vagina and cervix in pregnant women. Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii (Problems of Gynecology, Obstetrics, and Perinatology). 2010; 9 (5): 5–9 (in Russian)].
3. Jefferson K.K. The bacterial etiology of preterm birth. Adv. Appl. Microbiol. 2012; 80: 1–22. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394381-1.00001-5>.
4. Савченко Т.Н., Макаров О.В., Аleshkin В.А., Афанасьев С.С., Ворopaева Е.А., Мельников А.Н., Стрыгина В.А. Нарушение микробиоценоза влагалища как фактор невынашивания беременности. Лечение и профилактика. 2012; 1: 39–43. [Savchenko T.N., Makarov O.V., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Voropaeva E.A., Melnikov A.N. et al. Abnormal vaginal microbiocenosis as a factor for miscarriage. Lechenie i Profilaktika (Treatment and Prevention). 2012; 3 (23): 6–14 (in Russian)].

5. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э., Новик М.Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микрофлоры. Медицинский алфавит. 2017; 3(23): 6-14. [Bondarenko K.R., Dobrokhotova Yu.E., Novik M.Yu. Possibilities for the prevention of late obstetric complications by correcting the endogenous microbiota. Meditsinskiy Alfavit (Medical Alphabet). 2017; 3 (23): 6-14. (in Russian)].
6. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С., Любасовская Л.А., Припутневич Т.В. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности. Гинекология. 2017; 19(6): 11-5. [Karapetyan T.E., Muravyeva V.V., Ankirskaya A.S., Lyubasovskaya L.A., Priputnevich T.V. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. Ginekologiya (Gynecology). 2017; 6: 11-15. (in Russian)].
7. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Савичева А.М., Роговская С.И., Гуцин А.Е., Румянцев Т.А., Иванова О.В. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза. Гинекология. 2015; 17(2): 93-6. [Kira E.F., Artyumuk N.V., Savicheva A.M., Rogovskaya S.I., Gushchin A.E., Rumyantseva T.A. et al. The use of lactic acid in combination with glycogen for the treatment of bacterial vaginosis. Ginekologiya (Gynecology). 2015; 2: 93-96. (in Russian)].
8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2012. 16 с. [Radzinsky V.E., Ordyanets I.M. Two-stage therapy for vaginal infections. Moscow: Redaktsiya Zhurnala StatusPraesens (Editorial Board of the Journal StatusPraesens), 2012. 16 p. (in Russian)].
9. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 32-8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.32-8>.
10. Кремлёва Е.А., Константинова О.Д. Состояние мукозального иммунитета влагалища при интравагинальной пробиотической терапии. Медицинский альманах. 2013; 6: 93-6. [Kremlyova E.A. The vaginal mucosal immunity status during intravaginal probiotic therapy. Meditsinskiy Almanakh (Medical Miscellany). 2013; 6 (30): 93-96. (in Russian)].
11. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. Акушерство и гинекология. 2017; 11: 84-91. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.84-91>. [Kira E.F., Rybalchenko O.V., Orlova O.G., Korshakova N.Yu. In vitro study of lactic acid activity and its significance for clinical practice in the treatment of vaginal infections. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2017; 11: 84-91. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.11.84-91.
12. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Муравьева В.В., Любасовская Л.А. Влияние антибиотикотерапии на лактобациллярный состав вагинальной микрофлоры. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(12): 730-3. [Melkumyan A.R., Priputnevich T.V., Ankirskaya A.S., Muravyeva V.V., Lyubasovskaya L.A. The impact of antibiotic therapy on the Lactobacillus composition of the vaginal microbiota. Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny ((Bulletin of Experimental Biology and Medicine). 2014; 158 (12): 730-3. (in Russian)].
13. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front. Physiol. 2015; 6: 81. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>.
14. Heczko P.B., Tomusiak A., Adamski P., Jakimiuk A.J., Stefanski G., Mikolajczyk-Cichonska A.M. et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women's Health. 2015; 15: 115. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0246-6>.
15. Bohbot J., Darai E., Bretelle F., Brami G., Daniel C., Cardot J. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized Lactobacillus crispatus IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2017; 47(2): 81-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.11.005>.
16. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S., Mohammed-Alizadeh-Charandabi S., Ghalibag M., Mortazavian A.M., Mehrabany EV. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. J. Low. Genit. Tract Dis. 2014; 18(1): 79-86. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31829156ec>.
17. Recine N., Palma E., Domenici L., Giorgini M., Imperiale L., Sassu C. et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using Lactobacillus rhamnosus BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293(1): 101-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3810-2>.
18. Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M., Linhares I.M., Ledger D.J. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011; 61(2): 153-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00757.x>.

Поступила 30.12.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 30.12.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Тел.: +7(351)232-74-82. E-mail: dolgushinafv@yandex.ru.

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Шишкова Юлия Сергеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Тел.: +7(351)232-74-82. E-mail: shishkova_yulia@mail.ru.

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Графова Елена Дмитриевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Тел.: +7(351)232-74-82. E-mail: grafovaed@yandex.ru.

Курносенко Илона Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Тел.: +7(351)232-74-82. E-mail: kurnosenlo_ilona@mail.ru.

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

About the authors:

Valentina F. Dolgushina, MD, professor, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, South Ural State Medical University.

Тел.: +7(351)232-74-82, E-mail: dolgushinafv@yandex.ru. 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.

Yulia S. Shishkova, MD, Associate professor, professor in Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics Department, South Ural State Medical University. Тел.: +7(351)232-74-82, E-mail: shishkova_yulia@mail.ru.

64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.

Elena D. Grafova, assistant in Obstetrics and Gynecology Department, South Ural State Medical University.

Тел.: +7(909)075-31-18. E-mail: grafovaed@yandex.ru.

64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.

Ilona V. Kurnosenko, MD, Associate professor, professor in Obstetrics and Gynecology Department, South Ural State Medical University.

Тел.: +7(351)232-74-82. E-mail: kurnosenlo_ilona@mail.ru. 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.

©Коллектив авторов, 2020

Г.Ю. МКОЯН¹, А.Г. АРУТЮНЯН², М.М. АЙРАПЕТАН³**К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН
С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ГИПОТИРЕОЗОМ**¹Медицинский центр «Измирлян», Ереван, Республика Армения²Медицинский центр «Бегларян», Ереван, Республика Армения³Поликлиника №8, Ереван, Республика Армения

Цель. Определение оптимальной тактики медикаментозной терапии гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у женщин с гипотиреозом.

Материалы и методы. Обследовано 180 женщин с ГПЭ, из которых у 120 ГПЭ были ассоциированы с гипотиреозом. Выделены 2 группы: 1 — 62 женщины, которым проведена только коррекция дисфункции щитовидной железы (ЩЖ); 2 — 58 пациенток, которым проведена сочетанная терапия гипотиреоза и ГПЭ. Контрольную группу составили 60 пациенток с ГПЭ без патологии ЩЖ.

Результаты. Определено, что эффективность лечения ГПЭ практически идентична как при назначении только препаратов левотироксина, так и при сочетанном использовании его с гестагенами и комбинированными оральными контрацептивами.

Заключение. Терапия ГПЭ у пациенток с гипотиреозом прежде всего должна заключаться в коррекции дисфункции ЩЖ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, гипотиреоз, внутриматочные левоноргестрел-выделяющие системы.

Вклад авторов. Арутюнян А.Г.: концепция и дизайн исследования; Мкоян Г.Ю., Айрапетян М.М.: сбор и обработка материала; Мкоян Г.Ю.: статистическая обработка данных; Арутюнян А.Г., Мкоян Г.Ю., Айрапетян М.М.: написание текста; Арутюнян А.Г.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мкоян Г.Ю., Арутюнян А.Г., Айрапетян М.М. К вопросу об оптимизации терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 144-49
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.144-49>

©A group of authors, 2020

G.YU. MKOYAN¹, A.G. ARUTYUNYAN², M.M. AIRAPETYAN³**OPTIMIZING THERAPY FOR WOMEN
WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES AND HYPOTHYROIDISM**¹Izmirlyan Medical Center, Erevan, Republic of Armenia²Beglaryan Medical Center, Erevan, Republic of Armenia³Polyclinic Eight, Erevan, Republic of Armenia

Objective. To determine the optimal drug therapy policy for endometrial hyperplastic processes (EHPs) in women with hypothyroidism.

Subject and methods. Examinations were made in 180 women with EHP; in 120 of whom, EHPs were associated with hypothyroidism. The investigators identified 2 groups: 1) 62 women who underwent only correction of thyroid dysfunction; 2) 58 patients who received combined therapy for hypothyroidism and EHP. A control group consisted of 60 female patients with EHP without thyroid disease.

Results. The efficiency of treatment for EHP was determined to be almost identical in both when prescribing only levothyroxine preparations and when using the latter in combination with gestagens and combined oral contraceptives.

Conclusion. Therapy for EHP in patients with hypothyroidism, first of all, should consist of correction of thyroid dysfunction.

Keywords: *endometrial hyperplasia, endometrial hyperplastic processes, hypothyroidism, levonorgestrel-releasing intrauterine systems.*

Author contributions. Arutyunyan A.G.: concept and design of the investigation; Mkoyan G.Yu., Airapetyan M.M.: material collection and processing; Mkoyan M.M.: statistical data processing; Arutyunyan A.G., Mkoyan G.Yu., Airapetyan M.M.: writing the text; Arutyunyan A.G.: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The article has been prepared without sponsorship.

For reference: Mkoyan G.Yu., Arutyunyan A.G., Airapetyan M.M. Optimizing therapy for women with endometrial hyperplastic processes and hypothyroidism. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 144-49 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.144-49>

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак эндометрия [1]. Высокий риск развития злокачественных пролиферативных процессов матки отмечен у больных с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) [2]. Перерождение в злокачественный процесс зависит от формы болезни и варьирует от 8 до 29% [3]. Естественно, что эффективным методом профилактики рака эндометрия служит ранняя диагностика и лечение ГПЭ [4]. Последнее обуславливает необходимость патогенетически обоснованной терапии отмеченной патологии [5, 6].

Особую актуальность данное утверждение приобретает при рассмотрении вопроса о методах лечения женщин с ГПЭ, ассоциированными с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ), в частности, с гипотиреозом.

Последние годы отмечены пристальным вниманием специалистов всего мира к проблеме хронического йодного дефицита, а Всемирная организация здравоохранения определяет данную проблему как наиболее приоритетную в международном здравоохранении. Более 2 млрд жителей Земли проживают в условиях йодного дефицита [7, 8]. Республика Армения, в связи со своим территориальным расположением (удаленность от моря и практически полное отсутствие морепродуктов в рационе населения), горным ландшафтом (более 90% территории находится на высоте более 1000 м), низким уровнем йода в почве и воде относится к йододефицитному региону и является эндемической зоной по патологии ЩЖ [9, 10].

Известно, что одним из важных механизмов патогенеза ГПЭ является повышенный уровень эстрогенов или недостаток прогестерона, который приводит к аномальной пролиферации желез эндометрия [11]. В то же время тиреоидные гормоны служат модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, и дисфункция ЩЖ может приводить к формированию ГПЭ [12]. При этом механизм действия гипотиреоза неизвестен. Считается, что нарушения уровней тиреоидных гормонов сопровождаются снижением клиренса андростендиона и эстрона и повышением ароматизации, что приводит к высоким уровням свободного эстрогена, тиреотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, к возрастанию уровня пролактина и изменениям уровней гонадотропин-рилизинг-гормона. Отмеченные особенности вызывают задержку пиков лютеинизирующего гормона [13, 14].

В то же время тиреотропный гормон (ТТГ), по видимому, действует непосредственно на эндометрий посредством активных рецепторов ТТГ в клетках эндометрия [15].

Подтверждением взаимосвязей регуляции ЩЖ и репродуктивной функции служит тот факт, что только у 6,9% женщин с различными формами ГПЭ патология ЩЖ не выявлялась [16].

К настоящему времени разработаны четкие персонализированные рекомендации по лечению ГПЭ в зависимости от возраста, завершённой реализации репродуктивной функции, наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии [17].

Выбор лечебной тактики зависит от ряда факторов, среди которых и экстрагенитальная патология [18]. Высокая частота заболеваний ЩЖ при ГПЭ [19] обосновывает целесообразность определения оптимальной тактики медикаментозной терапии ГПЭ у данного контингента больных, что и послужило **целью нашего исследования.**

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 180 женщин с ГПЭ. 120 пациенток, у которых патология эндометрия была ассоциирована с впервые выявленным гипотиреозом, были разделены на группы в зависимости от методики терапии: 1 группа – 62 женщины, которым проведена только коррекция дисфункции ЩЖ; 2 группа – 58 пациенток, которым проведена сочетанная терапия патологии ЩЖ и ГПЭ. В свою очередь, во 2-й группе были выделены 3 подгруппы: 2А – 35 наблюдений, где были назначены гестагены (норколут); 2Б – 7 больных, у которых была использована левоноргестрел-выделяющая система (внутриматочная спираль (ВМС) «Мирена»); 2В – 16 женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Контрольную, или 3-ю, группу составили 60 наблюдений, где у пациенток с ГПЭ патологии ЩЖ не выявлено; 3А группа – 34 женщины с назначением гестагенов; 3Б – 11 пациенток с использованием ВМС; 3В – 15 больных, принимавших КОК.

Критериями включения в исследование служили: репродуктивный возраст, первичный гипотиреоз, установленный морфологический диагноз ГПЭ без атипии.

Критерии исключения заключались в наличии декомпенсированного гипотиреоза, вторичного или третичного гипотиреоза.

Для верификации диагноза гипотиреоза использовали определение в сыворотке крови женщин уровня ТТГ и свободного тироксина [20].

При наличии гипотиреоза женщинам назначали заместительную гормональную терапию левотироксином с начальной дозой 50 мкг и постепенным повышением до полной заместительной (1,6–1,8 мкг/кг массы тела). Препарат рекомендовали принимать один раз в день натощак, за 30–40 минут до приема пищи. Оценка адекватности заместительной терапии заключалась в определении уровня ТТГ через 4–8 недель от достижения полной заместительной дозы левотироксина. Стандартным значением считали изменения дозы в 25 мкг.

Гестагены назначали с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев.

В качестве КОК использовали монофазные пероральные контрацептивы с содержанием эстрадиола 0,05 мг. КОК назначали в циклическом режиме (21 день с 7-дневным перерывом) на протяжении 6 месяцев.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с использованием прибора Acuson XP 128/10 с трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. Ультразвуковое исследование состояния эндометрия проводили с 15-го по 18-й дни менструального цикла.

Диагностическое выскабливание эндометрия под контролем гистероскопии проведено у всех обследованных женщин.

Во всех наблюдениях, независимо от метода терапии, в течение года проводили динамическое контрольное наблюдение за состоянием эндометрия (ультразвуковое исследование и аспирационная пайпель-биопсия эндометрия через 3, 6, 9 и 12 месяцев). Выполнение биопсии эндометрия допускалось без извлечения ВМС «Мирена».

Цифровую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel.

Результаты

Средний возраст женщин в клинических группах с гипотиреозом не различался ($p > 0,05$). Для всего обследованного контингента пациенток с гипотиреозом средний возраст составил 35,06 (6,90) года, а в контрольной группе – 36,93 (6,23) года ($p > 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о превалировании женщин среднего репродуктивного возраста.

Значимых различий в средних значениях индекса массы тела (ИМТ) между группами женщин с гипотиреозом нами не установлено ($p > 0,05$). Для женщин с патологией ЩЖ средние значения ИМТ составили 23,9 (3,4), что практически не отличалось от значений рассматриваемого параметра в контрольной группе – 23,5 (2,4) ($p > 0,05$).

При оценке соматического статуса установлено, что наиболее частой патологией служила мастопатия, которая среди женщин с гипотиреозом отмечена в 30,8% наблюдений. Превалирование рассматриваемой патологии было характерным для

всех клинических групп. В контрольной группе мастопатия по-прежнему служила наиболее частым заболеванием, но диагностирована только у 15% пациенток – в 2 раза реже.

Как в клинических группах женщин с гипотиреозом, так и в контрольной группе в подавляющем большинстве наблюдений отмечено своевременное менархе – в 79,2% и 88,3% соответственно. Средний возраст менархе для женщин, страдающих гипотиреозом, составил 13,1 (1,38) года, а в контрольной группе – 13,2 (2,61) года при отсутствии значимых различий ($p > 0,05$).

Так, если значимых различий в частоте диагностирования рассматриваемых эндокринопатий между группами женщин с гипотиреозом не выявлено, то частота выявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) при наличии дисфункции ЩЖ составила 19,2%, а гиперпролактинемии – 22,5% против 10% и 8,3% соответственно в контрольной группе.

Сравнительная оценка показателей гормонального статуса позволила установить, что концентрации эстрадиола среди пациенток с гипотиреозом составили 64,9 (23,20) пг/мл против 55,7 (23,86) пг/мл в контрольной группе ($p < 0,05$).

Частота выкидышей среди женщин с гипотиреозом составила 20,8%, а в контрольной группе – 3,3%, то есть в 6 раз реже. Частота неразвивающейся беременности у женщин с дисфункцией ЩЖ отмечена в 9,2% наблюдений против 1,7% – в контрольной. По-прежнему имеет место превалирование частоты неблагоприятных исходов беременности в 6 раз.

Каких-либо закономерностей в частоте гинекологических патологий в клинических группах с гипотиреозом нами не установлено. Аналогичная картина определена и при сравнении полученных данных с характеристиками контрольной группы.

Отдельного рассмотрения заслуживает частота диагностирования хронического эндометрита (ХЭ) среди женщин с ГПЭ. Для всего контингента с патологией ЩЖ ХЭ в среднем диагностирован в 60%, то есть более чем в половине наблюдений. Аналогичная картина обнаружена и для женщин с ГПЭ без дисфункции ЩЖ – ХЭ гистологически верифицирован в 63,3% наблюдений.

В группах пациенток с гипотиреозом гестагены были назначены более чем в половине наблюдений, что суммарно составило 60,3%. КОК использованы у 27,6% пациенток. ВМС «Мирена» применена в наименьшем количестве наблюдений, что, с нашей точки зрения, обусловлено ценовым фактором. Суммарно спираль введена 12,1% пациенток. Значимых различий в структуре характера проводимой терапии между группами женщин с гипотиреозом не определено ($p < 0,05$).

Перейдем к рассмотрению эффективности проводимой терапии и ее исходов в выделенных клинических группах.

В 1-й группе через 3 месяца терапия оказалась неэффективной у 6 пациенток (9,7%). Через 6 и 9 месяцев патология эндометрия была выявлена у 4 (6,4%) и 3 (4,8%) пациенток соответственно.

Причем рецидивирования ГПЭ среди оставшихся наблюдений через 12 месяцев наблюдения не отмечено. Суммарная частота рецидивов патологии за все время наблюдения составила 21,0%.

Что касается 2-й группы, то эффективность ВМС «Мирена» составила 100%. Неэффективность КОК суммарно отмечена в 4 (25%) наблюдениях: через 3 месяца — у 2 (12,5%) пациенток, а через 6 и 9 месяцев — по 1 (6,25%) случаю. Среди пациенток, принимавших гестагены, патология эндометрия через 3 месяца диагностирована у 2 (5,7%) женщин, а на 6-м и 9-м месяцах наблюдения — у 1 (2,9%) и 2 (5,7%) больных, соответственно.

Таким образом, рецидивы ГПЭ среди больных, которым проведена сочетанная терапия патологии ЩЖ и эндометрия, отмечены в 9 (15,5%) наблюдениях.

В контрольной группе 100% результата удалось достичь при использовании ВМС. Среди пациенток, принимавших КОК, ГПЭ обнаружены через 3 месяца у 6 (17,6%), а через 6 и 9 месяцев — в 2 (3,3%) и 3 (5%) наблюдениях соответственно. Только в 1 (1,7%) случае ГПЭ диагностированы через 1 год. То есть общая неэффективность КОК у женщин без дисфункции ЩЖ составила 20%.

При использовании гестагенов рецидивы ГПЭ выявлены суммарно в 4 случаях: на 3-м месяце — 2 (5,9%), на 6-м и 9-м месяце — по 1 (2,9%).

Определенный интерес представляет сравнение эффективности использованных гормональных методов терапии ГПЭ среди женщин с гипотиреозом и в контрольной группе. Как было отмечено, ВМС «Мирена» служила наиболее результативным методом терапии ГПЭ, и ее эффективность составила 100%. Что касается КОК, то последние не позволили добиться положительного результата у 25% пациенток с гипотиреозом и у 20% больных контрольной группы. Рецидивы при назначении гестагенов отмечены при наличии гипотиреоза у 14,3% женщин, а в контрольной группе — у 11,8%. Достоверных различий в частоте рецидивов патологии эндометрия между группами в зависимости от метода терапии не установлено ($p > 0,05$).

Таким образом, эффективность использованных гормональных методов терапии ГПЭ не зависела от наличия гипотиреоза, а наиболее эффективным было использование ВМС «Мирена» (100%). Наименьшая эффективность была присуща КОК.

Следующий аспект, заслуживающий пристального внимания, — это сравнительный анализ исходов терапии в группах. В 1-й группе, где проводилась только коррекция дисфункции ЩЖ, положительный результат достигнут в 79,0% наблюдений. Во 2-й группе (сочетанная терапия гипотиреоза и ГПЭ) суммарная эффективность соответствовала 84,5%. В контрольной группе рассматриваемый показатель составил 80%.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между рассматриваемыми группами ($p > 0,05$), что, с нашей точки зрения, позволяет говорить о том, что эффективность лечения ГПЭ практически идентична как при назначении только препаратов левотироксина, так и при сочетанном использовании его с гестагенами и КОК.

В заключение отметим, что наиболее часто рецидивирование патологического процесса во всех выделенных группах выявлено при обследовании на 3-м и 6-м месяцах наблюдения — 10% и 6,2%.

Обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, эффективность терапии ГПЭ зависела от используемого метода, а наиболее благоприятные исходы отмечены при использовании ВМС «Мирена».

Зависимость эффективности терапии ГПЭ от выбора препарата отмечают и другие исследователи. Сообщается, что эффективность гестагенов достигает 70%. Согласно полученным нами данным, суммарная эффективность пероральных гестагенов достигает несколько больших величин — 85,7%, что может служить подтверждением мнения о том, что основным методом консервативного лечения ГПЭ следует считать назначение гестагенов [21].

Высокую эффективность ВМС «Мирена» при терапии ГПЭ (до 96%) отмечают и другие авторы [10]. Результаты нашего исследования, согласно которым эффективность ВМС достигала 100%, соответствуют именно данной точке зрения, хотя имеются сообщения о том, что использование КОК является более эффективным методом терапии ГПЭ по сравнению с прогестинами [14].

Высокую эффективность при этом возможно объяснить тем, что лечебный эффект ВМС «Мирена» обусловлен местным воздействием непосредственно на эндометрий, при котором реализуется снижение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону как в железах, так и в строме эндометрия. При этом степень ее снижения находится в обратной зависимости от тяжести ГПЭ: при простой гиперплазии наблюдается практически полная блокада рецепторов, а при сложной — блокируются только прогестероновые рецепторы [6, 22].

Важно отметить, что высокая эффективность использования различных видов гормонотерапии в виде гистологической регрессии ГПЭ еще не гарантирует длительной ремиссии или выздоровления. По обобщенным литературным данным, частота рецидивов ГПЭ в течение первых 2 лет после окончания терапии составляет приблизительно 20%. И это не зависит от вида ранее использованного лекарственного средства [22].

У 135 женщин из 153 получен благоприятный эффект при терапии ГПЭ прогестинами в различных режимах. В течение 24 месяцев пациентки находились под наблюдением. Рецидив заболевания за указанный срок выявлен у 55 женщин [23]. Однако эти результаты могут быть обусловлены более высоким возрастом женщин в рассматриваемом исследовании.

По данным других авторов, персонализированное лечение ГПЭ было эффективным в 88,8%, рецидив был диагностирован у 11,2% через 6 месяцев [24].

В наших наблюдениях суммарная частота рецидивов патологии эндометрия среди женщин, получавших только левотироксин, составила 21,0%, а при сочетанной терапии гипотиреоза и патологии эндо-

трия — в 15,5%. При этом наиболее высокая частота рецидива отмечена на 3-м и 6-м месяцах наблюдения. Представленные результаты соответствуют вышеприведенным данным.

Необходимо отметить, что эффективность лечения ГПЭ значимо не различалась между пациентками, которым были назначены только препараты левотироксина, и женщинами с сочетанной коррекцией дисфункции ЩЖ и гормональной терапией ГПЭ. Данный факт свидетельствует о том, что своевременная коррекция эндокринно-обменных нарушений является ключевым компонентом лечения и вторичной профилактики доброкачественных гиперпластических заболеваний матки [25].

Полученные нами результаты позволяют разделить точку зрения, согласно которой при наличии гипотиреоза в первую очередь должна проводиться коррекция патологии ЩЖ, в результате чего происходит нормализация менструальной и репродуктивной функций, а использование половых гормонов не требуется [26].

Данное утверждение подтверждается и экспериментальными данными: происходит уменьшение объема эпителия матки и утолщение базальной мембраны при использовании левотироксина [27].

Заключение

Таким образом, результаты рассмотрения клинической характеристики обследованного контингента женщин позволили нам установить следующие особенности:

- возраст женщин с ГПЭ, страдающих гипотиреозом, был меньше такового среди женщин без дисфункции ЩЖ;
- гипотиреоз у женщин с ГПЭ сопряжен с возрастанием частоты избыточной массой тела;
- наиболее частой сопутствующей патологией для женщин с ГПЭ служила мастопатия;
- частота таких эндокринных патологий, как синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия, среди женщин с ГПЭ возрастала почти в 2 раза;
- более чем в половине наблюдений среди пациенток с ГПЭ присутствует ХЭ.

С нашей точки зрения, результаты сравнительного анализа эффективности терапии в сформированных группах позволяют прийти к заключению о том, что терапия ГПЭ у пациенток с гипотиреозом прежде всего должна заключаться в коррекции дисфункции ЩЖ.

Литература/References

1. Завалко А.Ф., Котельникова Н.А. Гиперплазия эндометрия — патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2016; 1: 22-7. [Zavalco A.F., Kotelnikova N.A. Endometrial hyperplasia: pathogenetic aspects, classification, and prevalence of the disease among reproductive-aged patients. Vestnik Meditsinskogo Instituta «Reaviz»: Reabilitatsiya, Vrach i Zdorovye (Bulletin of the Medical Institute «Reaviz»: Rehabilitation, Doctor. and Health). 2016; 1 (21): 22-7. (in Russian)].
2. Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Лазарева И.П., Емельянова Т.А., Челах Т.Д., Грошилина Г.С., Богаченко С.М., Кутузова Е.А. Особенности вегетативной регуляции функций у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. Главный врач Юга России. 2018; 3: 45-8. [Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Lazareva I.P. et al. Features of the autonomic regulation of functions in reproductive-aged women with endometrial hyperplastic processes. Glavnyi Vrach Yuga Rossii (Head Physician of the South of Russia). 2018; 3 (62): 45-8. (in Russian)].
3. Амирасланов А.Т.О., Сафарова С.И.К. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(2): 7-11. [Amiraslanov A.T.O., Safarova S.I.K. Risk factors and prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia. Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny (Bulletin of Modern Clinical Medicine). 2019 12 (2): 7-11. (in Russian)].
4. Binder P.S., Mutch D.G. Update on prognostic markers for endometrial cancer. Womens Health (Lond.). 2014; 10(3): 277-88. <https://dx.doi.org/10.2217/whe.14.13>.
5. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Опыт профилактики патологии эндометрия. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 3: 61-5. [Panshina M.V., Khadartseva K.A. Experience in preventing endometrial diseases. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii (Bulletin of Novel Medical Technologies). 2018; 12 (3): 61-5. (in Russian)].
6. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштavi А.Х., Идрисова Л.Э. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10(3): 5-10. [Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Endometrial hyperplasia: controversial issues of pathogenesis and therapy. Akusherstvo, Ginekologiya, i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology, and Reproduction). 2016; 10 (3): 5-10. (in Russian).]
7. Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин. Международный эндокринологический журнал. 2014; 8: 100-6. [Yunusov A.A. Thyroid homeostasis and dysgормональные disorders of the female reproductive system. Mezhduнародnyi Endokrinologicheskii Zhurnal (International Endocrinology Journal). 2014; 8 (64): 100-6. (in Russian)].
8. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Шарухо Г.В., Ковальжина Л.С. Роль питания в профилактике и коррекции йододефицитных состояний на эндемичной территории. Вопросы питания. 2018; 87(5): 27-36. [Suplotova L.A., Makarova O.B., Sharukho G.V., Kovalzhina L.S. The role of nutrition in the prevention and correction of iodine deficiency in an endemic area. Voprosy Pitaniya (Nutrition Problems). 2018; 87 (5): 27-36. (in Russian).]
9. Нерсисян С.А., Тарламазян С.А., Крнатян Р.Н. Оценка некоторых клинико-диагностических показателей узловых образований в структуре заболеваний щитовидной железы. Медицинская наука Армении НАН РА. 2013; 53(4): 122-7. [Nersesyan S.A., Tarlamazyan S.A., Krnatyan R.N. Evaluation of some clinical and diagnostic indicators of nodules in the pattern of thyroid diseases. Meditsinskaya Nauka Armenii NAN RA (Medical Science of Armenia, NAS RA). 2013; LIH (4): 122-7. (in Russian)].
10. UNICEF. Опыт Армении по выполнению программы всеобщего йодирования поваренной соли для профилактики йододефицитных заболеваний. Доклад министерства здравоохранения РА, Н/Ц по контролю и профилактике заболеваний, 24-25 сентября. Алматы; 2015. [UNICEF. Armenia's experience in implementing the universal salt iodization program for the prevention of iodine deficiency diseases. The report of the RA Ministry of Health, N/C on Disease Control and Prevention, Almaty, September 24-25, 2015. (in Russian)].
11. Costales A.B., Schmeler K.M., Broaddus R., Soliman P.T., Westin S.N., Ramirez P.T., Frumovitz M. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. Gynecol. Oncol. 2014; 135(3): 451-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.008>.
12. Silva J.F., Ocarino N.M., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. Biol. Reprod. 2018; 99(5): 907-21. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iy115>.

13. Rodríguez-Castelán J., Anaya-Hernández A., Méndez-Tepepa M., Martínez-Gómez M., Castelán F., Cuevas-Romero E. Distribution of thyroid hormone and thyrotropin receptors in reproductive tissues of adult female rabbits. *Endocr. Res.* 2017; 42(1): 59-70. <https://dx.doi.org/10.1080/07435800.2016.1182185>.
14. Wang Y., Zhou R., Wang J. Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer. *Aging Dis.* 2019; 10(1): 190-6. <https://dx.doi.org/10.14336/AD.2018.0224>.
15. Wang Y., Nisenblat V., Tao L., Zhang X.Y., Li H., Ma C. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30(3): e49. <https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e49>.
16. Коваленко Е.П. Взаимосвязь гиперплазии эндометрия и эндокринных нарушений у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста. *Таврический медико-биологический вестник.* 2014; 17(3): 35-8. [Kovalenko E.P. The relationship between endometrial hyperplasia and endocrine disorders in women of early and late reproductive ages. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. Nauchno-Prakticheskiy Zhurnal (Tauride Biomedical Bulletin. Scientific and Practical Journal).* 2014; 17 (3): 35-8. (in Russian)].
17. Чехоева А.Н., Габараев Г.М., Бароева М.Д. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2019; 4: 41-9. [Chekhoeva A.N., Gabaraev G.M., Baroeva M.D. Clinical and diagnostic aspects of and therapeutic policy for endometrial hyperplastic processes from contemporary perspectives. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Technologii. Elektronnoe Izdanie. (Bulletin of Novel Medical Technologies. Electronic Edition).* 2019; 13 (4): 41-9. (in Russian)].
18. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2017; 4: 25-8. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Isaeva L.V. Prevention of recurrent endometrial hyperplasia in perimenopause. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta ((Bulletin of the Volgograd State Medical University).* 2017; 4 (64): 25-8. (in Russian)].
19. Рустамова М.С., Бадалова М.Х., Сафарова С.М., Икромов З.М., Курбанова, М.Х., Хушвахтова, Э.Х. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом. *Sciences of Europe.* 2016; 6-2: 68-71. [Rustamova M.S., Badalova M.Kh., Safarova S.M. et al. The somatic and gynecological status of female patients with hyperplastic syndrome. *Sciences of Europe.* 2016; 6-2 (6): 68-71. (in Russian)].
20. Calsolaro V., Niccolai F., Pasqualetti G., Tognini S., Magno S., Riccioni T. et al. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? *J. Endocr. Soc.* 2018; 3(1): 146-58.
21. Reyes H.D., Carlson M.J., Devor E.J., Zhang Y., Thiel K.W., Samuelson M.I. et al. Downregulation of FOXO1 mRNA levels predicts treatment failure in patients with endometrial pathology conservatively managed with progestin-containing intrauterine devices. *Gynecol. Oncol.* 2016; 140(1): 152-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.023>.
22. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2013; 3: 26-32. [Chernukha G.E., Dumanovskaya M.R. Modern views on endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology).* 2013; 3: 26-32. (in Russian)].
23. Sletten E.T., Arnes M., Vereide A.B., Ørbo A. Low-dose LNG-IUS as therapy for endometrial hyperplasia. A prospective cohort pilot study. *Anticancer Res.* 2018; 38(5): 2883-9. <https://dx.doi.org/10.21873/anticancer.12534>.
24. Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R.V. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 2013; 4(1): 24. <https://dx.doi.org/10.1186/1878-5085-4-24>.
25. Масыкина А.В., Кудрина Е.А. Диагностика и лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний матки у женщин с эндокринно-обменными нарушениями. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2015; 2(3): 20-4. [Masyakina A.V., Kudrina E.A. Diagnosis and treatment of benign uterine hyperplastic diseases in women with endocrine and metabolic disorders. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva (V.F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology).* 2015; 2 (3): 20-4. (in Russian)].
26. Слюсарева О.А. Доказано или нет? Современные представления о лечении гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 20(2): 338-43. [Slyusareva O.A. Proven or not? Modern views on the treatment of endometrial hyperplasia (a literature review). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Technologii (Bulletin of Novel Medical Technologies).* 2013; XX (2): 338-43. (in Russian)].
27. Inuwa I.M., Williams M.A. A morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. *Ups. J. Med. Sci.* 2006; 111(2): 215-25. <https://dx.doi.org/10.3109/2000-1967-042>.

Поступила 11.10.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 11.10.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторах:

Мкоян Гаянэ Юриковна, врач акушер-гинеколог МЦ «Измилрян», Ереван. Тел.: +374-77-55-33-77; +374-10-24-40-10. E-mail: izmirlianmedicalcenter@gmail.com.
0069, Республика Армения, Ереван, ул. Агаронян, д. 6.
Арутюнян Арmine Гагиковна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ЕрГМУ им. М. Герацци, МЦ «Бегларян», Ереван. Тел.: +374-91-41-50-49.
E-mail: armineharutyunyan@yandex.ru.
0069, Республика Армения, Ереван, ул. Абовян, д. 56.
Айрапетян Маринэ Мушеговна, врач-эндокринолог поликлиники №8, Ереван. Тел.: +374-43-01-03-44. E-mail: pol.8@mail.ru.
0033, Республика Армения, Ереван, ул. Баграмян, д. 51А.

About the authors:

Gayane Yu. Mkoyan, Doctor Obstetrician-gynecologist, «Izmirlyan» Medical Center, Yerevan. Tel.: +374-77-55-33-77; +374-10-24-40-10.
E-mail: izmirlianmedicalcenter@gmail.com.
6 Aharonyan str., Yerevan, 0069, Republic of Armenia.
Armine G. Harutyunyan, MD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology of №1 of YSMU named after M. Heratsi, «Beglaryan» Medical Center, Yerevan. Tel.: +374-91-41-50-49. E-mail: armineharutyunyan@yandex.ru.
56 Abovyan str., Yerevan, 0069, Republic of Armenia.
Marine M. Hayrapetyan, Doctor- Endocrinologist of Polyclinic № 8, Yerevan. Tel.: +374 91 41-50-49. E-mail: pol.8@mail.ru.
51 A Baghramyan str., Yerevan, 0033, Republic of Armenia.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Л.Г. Джинчарадзе, 2020

Л.Г. ДЖИНЧАРАДЗЕ

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ,
В ГИНЕКОЛОГИИ**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, становится все более популярным методом лечения в различных отраслях медицины. Она с успехом применяется в травматологии и ортопедии для заживления ран, в стоматологии и косметологии. В последнее время этот метод лечения начал внедряться и в гинекологическую практику. В данном обзоре литературы представлены опыт и эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении различных гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами, ПОТр, гинекология.

Вклад автора. Джинчарадзе Л.Г.: разработка и дизайн исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки в рамках диссертационной работы Джинчарадзе Л.Г.

Для цитирования: Джинчарадзе Л.Г. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в гинекологии. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 150-55
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.150-55>

©L.G. Dzhincharadze, 2020

L.G. DZHINCHARADZE

USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN GYNECOLOGYAcademician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Recently, the use of platelet-rich plasma has become an increasingly popular treatment in different fields of medicine. It is successfully used in traumatology and orthopedics for wound healing, in dentistry and cosmetology. Recently, this treatment has also begun to be introduced into gynecological practice. This literature review presents the experience in and efficiency of using platelet-rich plasma to treat different gynecological diseases.

Keywords: platelet-rich plasma (PRP), gynecology.

Author contributions. L.G. Dzhincharadze: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has been conducted without sponsorship within the framework of L.G. Dzhincharadze's dissertation.

For reference: Dzhincharadze L.G. Use of platelet-rich plasma in gynecology. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 5:150-55 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.150-55>

Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТр), становится все более популярным методом лечения различных заболеваний во многих отраслях медицины. В настоящее время ПОТр широко используется в травматологии и ортопедии, спортивной медицине для облегчения боли, содействуя естественному заживлению тканей при тендините, артрите, растяжениях и разрывах связок. Инъекции ПОТр способствуют быстрому заживлению ран и обладают хорошим обезболивающим эффектом, что помогает быстрому возвращению спортсменов к занятиям [1].

ПОТр производится из аутологичной свежей цельной крови, которая забирается из периферической вены в объеме 450 мл, хранится в антикоагулянтном растворе кислотно-цитратной декстрозы и обрабатывается для увеличения концентрации тромбоцитов путем разделения различных компонентов крови [2]. Посредством активации тромбоцитов в ПОТр становятся биоактивными цитокины и сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, фактор роста тромбоцитов и эпидермальный фактор роста [3]. Они могут регулировать миграцию клеток, проли-

ферацию, дифференциацию и способствуют накоплению внеклеточного матрикса. Данные факторы роста высвобождаются после дегрануляции тромбоцитов и способствуют реализации механизмов, необходимых для процесса регенерации тканей [4].

Технология изготовления ПОТр

Существует множество способов изготовления ПОТр. В основном используется метод PRP. Первоначально производится забор цельной крови в контейнер, содержащий антикоагулянт. Сначала производится первое центрифугирование, после чего кровь разделяется на три слоя: верхний слой, который содержит тромбоциты и лейкоциты, средний слой — богатый лейкоцитами и нижний слой, состоящий из эритроцитов. Затем выполняется второй этап центрифугирования, после чего на дне пробирки образуются мягкие гранулы (эритроцит — тромбоциты). Гранулы гомогенизируются в нижней трети, и образуется ПОТр [5].

Классификация препаратов ПОТр

Согласно классификации, предложенной Ehrenfest et al. в 2009 г., выделяют четыре основных вида препарата, в зависимости от содержащихся в них клеток и строения фибрина [6].

Чистая тромбоцитарная плазма (P-PRP) или продукты ПОТр с низким содержанием лейкоцитов представляют собой препараты без лейкоцитов и с фибриновой сетью низкой плотности. Препараты лейкоцитов и ПОТр (L-PRP) представляют собой препараты с лейкоцитами и фибриновой сетью низкой плотности. В современной медицине чаще всего используются данные виды препарата. Чистые тромбоцитарные препараты фибрина (P-PRF) или бедные лейкоцитами фибриновые препараты — без лейкоцитов и с фибриновой сетью высокой плотности. Этот препарат используется только в сильно активированной форме геля. Препараты, богатые лейкоцитами и тромбоцитами (L-PRF), или препараты ПОТр второго поколения, представляют собой препараты с лейкоцитами и сетью фибрина высокой плотности.

ПОТр применяют при следующих гинекологических заболеваниях.

Применение препаратов ПОТр при склероатрофическом лихене вульвы

Склероатрофический лихен вульвы (САЛВ) — хронический воспалительный дерматоз с выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек, наиболее часто поражающий вульву и приводящий к ее деформации, что обуславливает ее функциональные нарушения [7]. Данное заболевание проявляется такими симптомами, как интенсивный зуд вульвы, дизурия и диспареуния. Препаратами первой линии считаются мази с глюкокортикоидами, но некоторые пациентки резистентны к данному методу лечения.

Behnia-Willison et al. [8] провели исследование применения ПОТр среди 28 пациенток в возрасте от 22 до 88 лет с САЛВ, не отвечающих на местное лечение кортикостероидами, у 26 из них заболевание было подтверждено гистологически. Проводились три курса введения ПОТр с интервалом от 4 до 6 недель, а затем, через 12 месяцев, препарат вводился в зонах поражения. Использование стероидов было прекращено на время исследования. Субъективное уменьшение жалоб было отмечено всеми пациентками. Пациентки отмечали умеренную боль после процедуры, однако никаких побочных эффектов (инфицирование, кровотечение) не было отмечено. Исследователи не оценивали гистологические изменения после лечения.

В 2017 г. Goldstein et al. [9] сообщили о пилотном исследовании для изучения эффективности и безопасности подкожных и внутрикожных инъекций ПОТр у 12 пациенток с диагнозом САЛВ, подтвержденным гистологическим исследованием. Проводились две процедуры с интервалом 6 недель, все остальные лекарства были отменены. Через 6 недель после лечения по данным гистологии было отмечено улучшение у 7 (58%) из 12 пациенток. Клинически тяжесть заболевания значительно снизилась после лечения, что было оценено при помощи шкалы Investigator's global assessment (IGA). Тем не менее изменение жалоб в отношении жжения и зуда было незначительным.

Franic et al. в 2018 г. [10] опубликовали клинический случай 38-летней пациентки с гистологически подтвержденным САЛВ, не отвечающей на терапию глюкокортикоидами. Пациентке в течение 2 месяцев дважды вводилась ПОТр подкожно. Вторая инъекция ПОТр сочеталась с введением гиалуроновой кислоты. Через месяц после процедуры пациентка отметила отсутствие симптомов и повышение качества жизни по результату анкетирования International Consultation on Incontinence Questionnaire — Vaginal Symptoms and FSFI instruments. Биопсия после лечения показала практически нормальный эпидермис и восстановление поверхности кожи.

Авторы предполагают, что ПОТр может стать альтернативным средством лечения САЛВ вместо местных лекарственных средств, содержащих кортикостероиды.

Применение препаратов ПОТр при синдроме Ашermana

Синдром Ашermana представляет собой наличие внутриматочных синехий, которые образуются в ответ на повреждение базального слоя эндометрия, чаще всего после выскабливания полости матки при неразвивающейся беременности, послеродовом кровотечении или задержке частей плаценты или последа, а также после внутриматочных хирургических манипуляций [11]. Стандартным методом лечения является рассечение внутриматочных синехий во время гистерорезектоскопии. Но часто синехии рецидивируют после лечения, и часто-

та наступления беременности у таких пациенток колеблется от 23 до 45%, а частота живорождения — от 28,7 до 32,1% [12].

В 2018 г. L. Aghajanova et al. [13] опубликовали клинический случай применения ПОТр при синдроме Ашермана. В работе описаны две пациентки, 34 и 40 лет, у которых в анамнезе было выскабливание полости матки в связи с неразвивающейся беременностью на малом сроке, после чего у пациенток был диагностирован синдром Ашермана; у первой пациентки также развилась вторичная аменорея. В обоих случаях были выполнены гистероскопия и рассечение внутриматочных синехий, а последним этапом операции было введение 1 мл аутологичной ПОТр при помощи катетера для инсеминации; затем был поставлен внутриматочный баллон на 7 дней. Первой пациентке произведено повторное введение ПОТр через 2 недели в связи с недостаточной толщиной эндометрия; она была равна 4,8 мм. У второй пациентки толщина эндометрия через 2 недели после введения ПОТр была 6,7 мм. После процедуры авторы отметили возобновление менструаций у первой пациентки и наступление спонтанной беременности. Во втором случае была проведена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и перенос 2 эмбрионов; пациентка забеременела дихориальной диамниотической двойней, но произошла самопроизвольная редукция одного эмбриона. На момент публикации у пациенток III триместр беременности.

Исследователи предполагают, что после рассечения внутриматочных синехий и обнажения нормального эндометрия факторы роста и цитокины, содержащиеся в ПОТр, способствуют повышению регенерации эндометрия.

Применение препаратов ПОТр при аномальных маточных кровотечениях

Аномальные маточные кровотечения (АМК) — это чрезмерные по длительности, объему кровопотери и частоте кровотечения, возникающие у женщин вне беременности [14]. Причиной АМК могут быть: полип эндометрия, аденомиоз, миома матки, гиперплазия и рак эндометрия, а также коагулопатии и эндокринные нарушения. В зависимости от причины существуют как хирургические, так и медикаментозные методы лечения.

В 2018 г. Gökçe Turan et al. [15] провели проспективное исследование среди 149 женщин от 20 до 40 лет с АМК, которые не отвечали на медикаментозную терапию. Критериями исключения были: органическая причина АМК, гормональные нарушения и тяжелая соматическая патология. Авторы оценивали влияние аутологичной ПОТр на объем кровопотери и толщину эндометрия через 3 месяца после лечения. У всех 149 пациенток были произведены гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание. 74 пациенткам после гистероскопии в полость матки была введена аутологичная ПОТр в объеме 3–4 мл; 75 пациенток были в группе контроля, им была выполнена только гистероско-

пия и раздельное диагностическое выскабливание. После выписки пациентки вели анкету, где записывали объем кровопотери в течение 3 месяцев. Через 3 месяца авторы оценивали данные анкет пациенток и проводили ультразвуковое исследование органов малого таза в фолликулярной фазе менструального цикла. Авторы отмечают статистически недостоверную разницу в объеме кровопотери и увеличении толщины эндометрия при сравнении данных групп.

Применение препаратов ПОТр при эктопии шейки матки

Hua et al. [16] провели рандомизированное клиническое исследование эффективности применения аутологичной ПОТр по сравнению с лазерным методом лечения эктопии шейки матки. Они дважды вводили ПОТр в область эктопии шейки матки с интервалом 1 неделя 60 пациентам, в то время как в группе контроля, в которую вошли также 60 пациенток, лечение производилось лазером. Авторы наблюдали полное излечение у 93,7% пациенток в группе ПОТр и у 92,4% — в группе с лазером ($p>0,05$). Среднее время реэпителизации было значительно короче в группе с ПОТр ($p<0,01$). Частота побочных эффектов (кровотечение или выделения из влагалища) была значительно ниже в группе с ПОТр по сравнению с группой с лазером ($p<0,01$). Авторы пришли к выводу, что применение аутологичной ПОТр является многообещающим методом лечения эктопии шейки матки у женщин, так как время заживления ткани короче и отмечается меньше побочных эффектов по сравнению с лазерным методом лечения.

Применение препаратов ПОТр при опущении половых органов и недержании мочи

При хирургической коррекции опущения половых органов и недержания мочи используются как рассасывающиеся, так и нерассасывающиеся имплантаты, но зачастую они имеют много побочных эффектов. ПОТр представляет собой смесь тромбоцитов, лейкоцитов, цитокинов и циркулирующих стволовых клеток, стимулирует миграцию фибробластов; соответственно, способствует быстрому росту соединительной ткани после влагалищной хирургии [17].

Gorlero et al. [17] провели проспективное обсервационное исследование, в которое вошли 10 женщин, перенесших операцию по поводу рецидива опущения половых органов (2 степени и более). Авторы вводили 6 мл ПОТр в местах оперативного вмешательства. Полностью исчезли симптомы у 80% пациенток. Сексуальная активность увеличилась на 20%, отмечалось отсутствие диспареунии. Авторы пришли к выводу, что использование ПОТр для восстановления опущения половых органов приводит к хорошему функциональным результатам.

Было также проведено исследование Einarsson J.I. et al. [18] для оценки способности аутологичного тромбоцитарного геля увеличивать содержание коллагена в лобково-шеечной фасции при проведении передней кольпоррафии. Исследователи

применили аутологичный тромбоцитарный гель в переднюю стенку влагалища при проведении передней кольпоррафии у 9 пациенток. Была взята биопсия передней стенки влагалища во время операции и через 3 месяца после операции. Авторы не выявили значительного увеличения содержания коллагена через 3 месяца после операции и пришли к выводу, что аутологичный тромбоцитарный гель не увеличивает уровень коллагена и продолжительность послеоперационного результата.

Применение препаратов ПОТр в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

Был опубликован клинический случай применения ПОТр в программе ВРТ при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). По данным литературы, ПНЯ развивается у 0,3–1,1% женщин [19] и выражается в наступлении преждевременной менопаузы до 40 лет. Данная группа пациенток является наиболее сложной в отношении наступления беременности с использованием собственных ооцитов. Единственным методом лечения для них остается проведение программы ВРТ с использованием донорских ооцитов, но зачастую пациентки отказываются от такой альтернативы.

В 2018 г. Konstantinos Sfakianoudis et al. [20] опубликовали клинический случай пациентки 40 лет, которой был поставлен диагноз ПНЯ 5 лет назад. У пациентки отмечалась аменорея уже в течение 19 месяцев, и она получала циклическую гормональную терапию, которая за 4 месяца до исследования была отменена. Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – 149 МЕ/мл, антимюллерова гормона (АМГ) – 0,02 нг/мл. Пациентка настаивала на реализации репродуктивной функции с собственными ооцитами. Авторами было решено ввести аутологичную ПОТр в яичники. Под контролем ультразвукового исследования при использовании иглы размером 17G было произведено по три прокола в каждый яичник и введено по 4 мл препарата в мозговое вещество яичников. Через 6 недель после инъекции у пациентки возобновилась менструация, уровень гормонов составил: ФСГ – 27 МЕ/мл, АМГ – 0,08 нг/мл. Пациентке выполнена программа ЭКО/ИКСИ в естественном цикле, и на 3-и сутки развития в полость матки перенесен 1 эмбрион. Беременность наступила, но на 5-й неделе беременности произошел самопроизвольный выкидыш. Авторы предполагают, что инъекции ПОТр в яичники, вероятно, способствовали улучшению ангиогенеза, активации стволовых клеток яичника и их дифференциации в ооциты, что привело к снижению уровня ФСГ, незначительному повышению уровня АМГ и восстановлению менструальной функции.

ПОТр широко используется для подготовки пациенток с «тонким» эндометрием в программах криопереноса размороженных эмбрионов. Толщина эндометрия больше 7 мм ассоциирована с высокими показателями наступления беременности в «свежих» программах ВРТ и в программах криопереноса [21].

Показано, что «тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза [22, 23]. Хотя, вероятно, для циклов с овариальной стимуляцией и для циклов с подготовкой эндометрия в программах донации ооцитов, суррогатного материнства и в криопотоколах эта толщина может быть различной.

В 2018 г. Eftekhar et al. [24] провели рандомизированное клиническое исследование, в которое включили 83 пациентки в программах криопереноса эмбриона с плохим ответом эндометрия на стандартную циклическую гормональную терапию и его толщиной менее 7 мм на 13-й день цикла. В группу с ПОТр вошли 40 пациенток, которым в дополнение к циклической гормональной терапии на 13-й день цикла в полость матки вводилось 0,5–1 мл ПОТр. В группу контроля вошли 43 пациентки, которые получали только циклическую гормональную терапию. В зависимости от наступления беременности группы разделили на две подгруппы. В группе с ПОТр толщина эндометрия увеличилась с $6,12 \pm 0,35$ до $8,80 \pm 0,75$ мм в подгруппе с наступлением беременности и с $6,06 \pm 0,59$ до $8,54 \pm 0,53$ мм в подгруппе, где беременность не наступила ($p=0,031$). А в группе контроля – с $6,10 \pm 0,20$ до $8,06 \pm 0,40$ мм и с $6,05 \pm 0,17$ до $8,04 \pm 0,27$ мм соответственно ($p=0,062$). Частота отмены переноса эмбриона была ниже в группе с ПОТр, но она статистически не значима ($p=0,061$).

В 2019 г. группа исследователей из Китая Yajie Chang et al. [25] провели проспективное когортное исследование среди 64 пациенток с «тонким» эндометрием. В группу с ПОТр вошли 34 пациентки, в группу контроля – 30 пациенток. Все пациентки получали циклическую гормональную терапию. В одной группе вводилась ПОТр в объеме 0,5–1 мл на 10-й день цикла и в день начала приема препаратов прогестерона. Частота отмены переноса эмбриона была 19,05% в группе с ПОТр и 41,18% – в группе контроля, что было статистически достоверным ($p<0,05$). Толщина эндометрия после терапии в группе с ПОТр была $7,65 \pm 0,22$ мм, что было статистически достоверно больше, чем в группе контроля – $6,52 \pm 0,31$ мм ($p<0,05$). Частота наступления беременности в группе с ПОТр была 44,12% и 20% – в группе контроля, что было статистически значимым ($p<0,05$). Частота невынашивания и внематочной беременности статистически не отличались.

Авторы отмечают хорошую эффективность ПОТр в увеличении толщины эндометрия, а также в частоте наступления беременности в программах криопереноса эмбриона. Таким образом, данный препарат показал хорошие результаты в подготовке пациенток с «тонким» эндометрием к переносу эмбриона. Исследователи связывают данные результаты с благоприятным влиянием высоких концентраций факторов роста в препарате ПОТр.

Leila Nazari et al. [26] провели рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности применения ПОТр при повторных неудачных попытках программ ВРТ. В исследование вошли 97 пациенток, которые имели 3 или более неэффективных программ переноса эмбриона хорошего качества. Все пациентки получали цикличе-

скую гормонотерапию, а 49 пациенткам в основной группе за 48 ч до переноса эмбриона внутриматочно вводили 0,5 мл препарата ПОТр. Исследователи получили следующие результаты: частота биохимической беременности в основной группе была выше, чем в группе контроля (53,06% против 27,08%, $p=0,009$). Частота клинической беременности была значительно выше в группе ПОТр, чем в группе контроля (44,89% против 16,66%, $p=0,003$). Авторы отмечают, что высвобождаемые факторы роста и цитокины в ПОТр могут улучшить рецептивность эндометрия и повысить частоту наступления беременности.

Заключение

Введение ПОТр – это инновационный метод лечения, который является доступным во многих клиниках и прост в изготовлении. В настоящее время проведенные исследования применения данного препарата в гинекологии – это в основном пилотные исследования или публикация клинических случаев. Однако выявлена тенденция к положительному эффекту ПОТр в лечении различных гинекологических заболеваний. Важной положительной стороной данного препарата является то, что он изготавливается из аутологичной крови, поэтому возможности инфицирования и аллергических реакций практически отсутствуют. В дальнейшем необходимо проведение больших рандомизированных исследований для оценки эффективности применения ПОТр в лечении различных гинекологических заболеваний.

Литература/References

1. Dhillon R.S., Schwarz E.M., Maloney M.D. Platelet-rich plasma therapy: future or trend? *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(4): 219. <https://dx.doi.org/10.1186/ar3914>.
2. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V., da Cruz Pacheco I., Correa do Amaral R.J., Granjeiro J.M., Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res. Ther.* 2013; 4(3): 67. <https://dx.doi.org/10.1186/scrt218>.
3. Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K., Cho Y.K., Choi K.Y., Chung H.Y. et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch. Plast. Surg.* 2013; 40(5): 530-5. <https://dx.doi.org/10.5999/aps.2013.40.5.530>.
4. Grageda E., Lozada J.L., Boyne P.J., Caplanis N., McMillan P.J. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol.* 2005; 31(1): 2-17. <https://dx.doi.org/10.1563/0-692.1>.
5. Dhurat R., Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J. Cutan Aesthet. Surg.* 2014; 7(5): 189-97. <https://dx.doi.org/10.4103/0974-2077.150734>.
6. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmussen L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009; 27(3): 158-67. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>.
7. O'Connell T.X., Nathan L.S., Satmary W.A., Goldstein A.T. Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Am. Fam. Physician.* 2008; 77(3): 321-6.
8. Behnia-Willison F., Pour N.R., Mohamadi B., Willison N., Rock M., Holten I.W. et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016; 4(11): e1124. <https://dx.doi.org/10.1097/GOX.0000000000001124>.
9. Goldstein A.T., King M., Runels C., Gloth M., Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(1): 158-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.037>.
10. Franic D., Iternička Z., Franic-Ivanišević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: a case report. *Case Rep. Womens Health.* 2018; 18: e00062. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2018.e00062>.
11. Berman J.M. Intrauterine adhesions. *Semin. Reprod. Med.* 2008; 26(4): 349-55. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1082393>.
12. Fernandez H., Al-Najjar F., Chauveaud-Lambling A., Frydman R., Gervaise A. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006; 13(5): 398-402. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2006.04.013>.
13. Aghajanova L., Cedars M.I., Huddleston H.G. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35(5): 771-5. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1135-3>.
14. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinsky V.E. (ed.). *Gynecology. National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1048 p. (in Russian)].
15. Turan G., Yalçın Bahat P., Aydın A., Yüksel Özgör B. Evaluation of platelet-rich plasma injection activity in the treatment of abnormal uterine bleeding. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 15(4): 222-6. <https://dx.doi.org/10.4274/tjod.93709>.
16. Hua X., Zeng Y., Zhang R., Wang H., Diao J., Zhang P. Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012; 119(1): 26-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.05.029>.
17. Gorlero F., Glorio M., Lorenzi P., Bruno-Franco M., Mazzei C. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(6): 715-22. <https://dx.doi.org/10.1007/s00192-012-1667-5>.
18. Einarsson J.I., Jonsdottir K., Mandle R. Use of autologous platelet gel in female pelvic organ prolapse surgery: a feasibility study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009; 16(2): 204-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.012>.
19. Luborsky J.L., Meyer P., Sowers M., Gold E., Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum. Reprod.* 2003; 18(1): 199-206. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg005>.
20. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., Rapani A., Pappas A., Pantou A. et al. Autologous platelet-rich plasma treatment enables pregnancy for a woman in premature menopause. Case report. *J. Clin. Med.* 2019, 8(1). pii: E1. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm8010001>.
21. Zhang X., Chen C.H., Confino E., Barnes R., Milad M., Kazer R.R. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2005; 83(2): 336-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.09.020>.
22. Боярский К.Ю., Гайдук С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2013; 19(4): 51-60. [Boyarsky K.Yu., Gaidukov S.N., Palchenko N.A. A modern view on the problem of receptivity and thin endometrium in ART programs (a review of literature review). *Problemy Reproduktsii (Problems of reproduction).* 2013; 19 (4): 51-60 (in Russian)].
23. Chang Y., Li J., Wei L.N., Pang J., Chen J., Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(3): e14062. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014062>.
24. Eftekhari M., Neghab N., Naghshineh E., Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 57(6): 810-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.007>.
25. Nazari L., Salehpour S., Hosseini M.S., Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized

controlled trial. Hum. Fertil. (Cambr.). 2019; Feb. 4: 1-5. <https://dx.doi.org/10.1080/14647273.2019.1569268>.

26. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. Гинекология. 2019; 21(1): 23-7. [Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with thin

endometrium. Ginekologia (Gynecology). 2019 21 (1): 23-7. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190232>.

Поступила 22.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 22.11.2019

Accepted 29.11.2019

Сведения об авторе:

Джинчарадзе Лана Гиглаевна, аспирант 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Тел.: +7(926)073-77-73. E-mail: lanachka@list.ru.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the author:

Lana G. Dzhincharadze, graduate student of 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Tel.: +7(926)073-77-73. E-mail: lanachka@list.ru.
4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

С.Г. МАКАРОВА^{1,2,3}, В.М. КОДЕНЦОВА⁴, О.Б. ЛАДОДО⁵, А.П. ПРОДЕУС⁶,
М.А. БАСАРГИНА¹, Т.В. БУЦКАЯ⁷, Д.С. ЯСАКОВ¹

МИКРОНУТРИЕНТНЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ: РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ, И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения РФ, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, РФ³ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, РФ⁴ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, РФ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, РФ⁶ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, РФ⁷«Центр будущих и состоявшихся родителей “Выбор родителей”», Москва, РФ

Организм матери во время беременности является единственным источником макро- и микронутриентов для развивающегося организма ребенка. Наиболее критично дефицит микронутриентов сказывается в «первую 1000 дней» — то есть в период, когда, по сути, происходит «программирование питания». Многочисленные исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что дефицит витаминов выявляется у значительной части беременных и кормящих женщин. Согласно рекомендациям ВОЗ и отечественным клиническим рекомендациям, беременные должны получать ежедневно добавки железа и фолиевой кислоты. Однако в 2017–2019 гг. были опубликованы метаанализы, которые продемонстрировали, что витаминно-минеральные комплексы (ВМК) оказывают более значимое благоприятное воздействие на исходы родов по сравнению с саплементацией только железом и фолиевой кислотой. Эксперты в области нутрициологии считают, что в настоящее время накоплена достаточная доказательная база для того, чтобы более широко внедрять в клиническую практику рекомендации по саплементации ВМК на протяжении беременности. Согласно расчетам, даже при 30% охвате беременных женщин саплементацией ВМК это может предотвратить значительное число преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и других неблагоприятных исходов беременности в Российской Федерации.

Ключевые слова: беременные, дети, микронутриенты, витамин D, витаминно-минеральные комплексы, саплементация.

Вклад авторов: Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б., Продеус А.П., Басаргина М.А., Буцкая Т.В., Ясаков Д.С.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б.: общее редактирование рукописи; Ясаков Д.С.: подготовка рукописи к публикации.

Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Публикация подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б., Продеус А.П., Басаргина М.А., Буцкая Т.В., Ясаков Д.С. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 156–64
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.156-64>

©A group of authors, 2020

S.G. MAKAROVA^{1,2,3}, V.M. KODENCOVA⁴, O.B. LADODO⁵,
A.P. PRODEUS^{2,6}, M.A. BASARGINA¹, T.V. BUTSKAYA⁷, D.S. YASAKOV¹

MICRONUTRIENT STATUS OF A PREGNANT WOMAN: DEFICIENCY-ASSOCIATED RISKS AND CORRECTION METHODS

¹National Medical Research Center for Children's Health,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, Moscow, Russian Federation

⁵Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁶G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital Nine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁷Parent Choice Center for Future and Successful Parents, Moscow, Russian Federation

A mother's body during pregnancy is the only source of macronutrients and micronutrients for her developing baby. Micronutrient deficiency most critically affects in the first 1000 days of life; that is to say, in the period when nutritional programming per se occurs. Numerous studies conducted in the Russian Federation have shown that vitamin deficiency is detected in a significant portion of pregnant and lactating women. According to the WHO guidelines and Russian clinical practice ones, pregnant women need to take daily iron and folic acid supplements. However, the meta-analyses published in 2017-2019 demonstrate that vitamin-mineral complexes (VMCs) have a more significant beneficial effect on labor outcomes than supplementation with only iron and folic acid. Nutrition experts reason that sufficient evidence has now been accumulated to more widely introduce clinical practice guidelines on VMC supplementation during pregnancy. Estimates show that even with 30% coverage of pregnant women with VMC supplementation, this can prevent a significant number of preterm births, the birth of low birthweight babies, and other unfavorable pregnancy outcomes in the Russian Federation.

Keywords: pregnant women, babies, micronutrients, vitamin D, vitamin and mineral complexes, supplementation.

Author contributions. Makarova S.G., Kodentsova V.M., Ladodo O.B., Prodeus A.P., Basargina M.A., Butskaya T.V., Yasakov D.S.: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript; Makarova S.G., Kodentsova V.M., Ladodo O.B.: joint editing of the manuscript; Yasakov D.S.: preparation of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare that there are conflicts of interest.

Financing. The publication has been prepared without sponsorship.

For reference: Makarova S.G., Kodentsova V.M., Ladodo O.B., Prodeus A.P., Basargina M.A., Butskaya T.V., Yasakov D.S. The micronutrient status of a pregnant woman: deficiency-associated risks and correction methods. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2020; 5: 156-64 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.156-64>

Питание является важной составляющей многофакторного средового воздействия на развивающийся организм в «первую 1000 дней» — то есть в период, когда наиболее значимо действие эпигенетических механизмов и закладывается основа будущего здоровья человека [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с 2014 г. осуществляет планомерные действия по осуществлению Комплексного плана действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста. В документе подчеркивается, что «адекватное питание, начинающееся на ранних этапах жизни, играет важную роль в обеспечении необходимого физического и умственного развития и здоровья на протяжении длительного времени» [3]. В 2016 г. была создана «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической

практике)», в которой микронутриентный статус ребенка был рассмотрен в возрастном аспекте [4]. Большое внимание в ней уделено обеспеченности витаминами и минеральными веществами беременных и кормящих женщин России, а также методам ее оптимизации как важной составляющей «пищевого программирования» [4].

Риски, связанные с множественным дефицитом микронутриентов у матери

Организм матери во время беременности является единственным источником пищевых веществ, в том числе витаминов, для развивающегося организма ребенка. Важно понимать, что потребность человека в витаминах и минеральных веществах (физиологическая потребность) — объективная величина, которая сложилась в ходе эволюции. На основании научных данных по изучению физиоло-

гической потребности установлена рекомендуемая норма их потребления (РНП) [5]. Во время беременности потребность в витаминах, минеральных веществах, белке и незаменимых жирных кислотах значительно возрастает, что необходимо не только для материнского организма, но и для обеспечения нормального роста и развития плода, поскольку микронутриенты играют важную роль в различных метаболических процессах, включая имплантацию и морфогенез, в том числе — нейрогенез и формирование сердечно-сосудистой системы ребенка на всех стадиях внутриутробного периода развития [2, 6]. В то же время дефицит эссенциальных микронутриентов ассоциирован с проблемами зачатия, а также с нарушением развития и роста плода, что может привести к прерыванию беременности, преждевременным родам, рождению ребенка с малым весом или малым размером (вес и рост ниже нормы) для гестационного возраста, врожденным дефектам и последующим метаболическим нарушениям [6–8], соответственно, дефицит микронутриентов может поставить под угрозу исход беременности. Также известны последствия, ассоциированные с различными рисками в дальнейшем, в том числе когнитивным и кардиометаболическим риском у ребенка [9], на основании чего ВОЗ признает, что бездействие в этом случае само по себе может иметь тяжкие последствия [9].

Микронутриентный статус беременных женщин в России

Достичь оптимального уровня обеспеченности беременных женщин многими эссенциальными нутриентами только за счет рациона с учетом повышенных потребностей становится очень сложно. И исследования, проводимые в Российской Федерации, показывают, что дефицит витаминов среди беременных и кормящих женщин продолжает сохраняться у значительной части обследованных [10, 11]. Так, дефицит витаминов группы В выявляется у 20–50% обследованных, аскорбиновой кислоты — у 13–21%, каротина — у 40%, при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е (частота дефицита — 4,3–13%), и практически нет женщин, полноценно обеспеченных всеми витаминами. У 70–80% обследованных беременных женщин наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, при этом полигиповитаминозные состояния регистрируются независимо от возраста, времени года, места проживания и вида профессиональной деятельности [12].

Обследование беременных женщин-москвичек показало, что большинство из них не соблюдали правила здорового питания. В рационах было высокое содержание жира и насыщенных жирных кислот, недостаточное потребление некоторых минеральных веществ (кальций, цинк) и витаминов (фолаты, β -каротин, витамины А, В₁, Е) [13]. При этом из 104 беременных женщин только 39 принимали биологически активные добавки — витаминно-минеральные комплексы (ВМК). Женщины, не принимавшие ВМК, имели более низкие уровни витаминов в

крови и чаще испытывали дефицит витаминов А, D, С, В₂, В₆, В₁₂, фолатов и β -каротина по сравнению с женщинами, принимавшими добавки [14].

Вызывает озабоченность растущая популярность в нашей стране вегетарианских типов питания, которым женщины продолжают следовать и во время беременности и кормления грудью, что может приводить к дополнительным нутритивным рискам [15]. Так, дефицит витамина В₁₂ может приводить к необратимым неврологическим нарушениям у грудного ребенка, имеющим, как показано, отдаленные последствия [15, 16]. В исследовании НМИЦ здоровья детей дефицит кобаламина был выявлен у 50% грудных детей ($n=24$), матери которых в течение беременности и лактации продолжали придерживаться вегетарианства. При этом во всех случаях женщины также имели низкий уровень витамина В₁₂ в крови на фоне несбалансированного рациона и отсутствия применения ВМК с витамином В₁₂ [17].

Показатели обеспеченности витамином D в России

Помимо известного факта, что недостаток витамина D во время беременности является фактором риска развития рахита у новорожденных, в последние годы показано, что у беременных женщин с дефицитом витамина D выше риск возникновения таких осложнений, как гестационный диабет, преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды [18, 19, 20]. Неслучайно обеспеченность беременных женщин, кормящих матерей и младенцев витамином D рассматривается взаимосвязано, как важная составляющая профилактической медицины [2].

Известно, что возможности получения достаточного количества витамина D с пищей весьма ограничены, поскольку наибольшее количество витамина D содержится в жирной рыбе и печени трески. Однако, по данным Росстата [21], потребление рыбы и морепродуктов населением России недостаточно, и к 2018 г. у женщин упало по сравнению с 2013 г. практически в полтора раза. Низкий уровень потребления витамина D с натуральными продуктами сочетается с недостаточным уровнем инсоляции, характерным для большей части территории нашей страны [22]. Комплекс этих факторов привел к тому, что, по данным ряда исследований, проведенных в России, подтверждено широкое распространение низкой обеспеченности витамином D среди населения — так, пониженные уровни 25(ОН)D обнаруживаются в среднем у 80% всего населения Российской Федерации [22]. Недостаток или дефицит витамина D был выявлен у 55,5% российских беременных [23]. Есть данные, что российские женщины с преэклампсией в 2,5 раза чаще имеют низкий уровень витамина D (<30 нг/мл), чем беременные женщины без преэклампсии [23].

Согласно глобальному консенсусу по профилактике рахита, при отсутствии обогащения пищевых продуктов беременные женщины должны получать витамин D дополнительно [24]. Прием витамина D в составе ВМК считается предпочти-

тельным, поскольку для превращения поступившего холекальциферола в гормональную форму необходима адекватная обеспеченность организма другими витаминами и минеральными веществами (витамин B_2 , магний и др.) [25–27]. Однако имеющаяся в составе ВМК доза, как правило, не покрывает суточной потребности в витамине D у беременной. В 2016 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority – EFSA) установило величину рекомендуемой нормы потребления для беременных и кормящих женщин – 600 МЕ в день [28]. В то же время большинство экспертов сходятся во мнении, что витамин D безопасен в дозировках до 4000 международных единиц (МЕ) в день во время беременности или кормления грудью [29]. Национальной программой по нормализации статуса витамина D у детей России, на основании проведенных в Российской Федерации исследований, предусмотрен прием 2000 МЕ в сутки на протяжении всей беременности [30]. Однако ВОЗ рекомендует давать такие добавки женщинам с установленным дефицитом витамина D [31]. Другие рекомендации предлагают прием витамина D беременными женщинами, которые считаются подверженными повышенному риску дефицита этого витамина [29, 32, 33]. При этом регулярного скрининга дефицита витамина D у беременных не предусматривается [29, 32, 33].

Несмотря на то что большая часть населения нашей страны имеет недостаточную обеспеченность витамином D из-за особенностей питания, географического расположения России, а также низкого уровня использования обогащенных продуктов и ВМК, индивидуальные уровни обеспеченности могут существенно отличаться в зависимости от образа жизни и питания. В связи с этим наиболее целесообразным следует признать индивидуализированный подход к назначению витамина D при подготовке к беременности и в период беременности – на основании определения его уровня в крови.

В недавнем обзоре Кокрейн [19] (в который были включены данные 30 научных исследований и результаты наблюдения более 3700 беременных женщин) был сделан вывод, что потребление беременными женщинами добавок, содержащих витамин D:

- 1) снижает риск развития преэклампсии на 52% и гестационного сахарного диабета на 49%;
- 2) может снизить риск рождения ребенка с низкой массой тела на 45%;
- 3) может снизить риск сильного кровотечения после родов на 32%; но может незначительно или совсем не влиять на риск преждевременных родов до 37 недель.

Использование ВМК при беременности

В ходе сравнения эффективности использования при беременности ВМК и витаминных комплексов получены убедительные доказательства преимущества сочетанного включения витаминов и

минеральных веществ по сравнению с дотацией только фолиевой кислоты (ФК) и железа. Так, в систематических обзорах 2013 и 2015 гг. показаны преимущества использования ВМК по сравнению с дотацией железа и ФК [34, 35]. Прием ВМК приводил к значительному снижению числа новорожденных с низким весом при рождении, снижению мертворождения или рождения детей раньше срока [34, 35]. Показано положительное влияние приема ВМК беременными на развитие нервной системы ребенка [36, 37]. Применение ВМК, содержащих ФК, по сравнению с изолированным применением более высоких доз ФК, оказалось значительно более эффективно и для предотвращения дефектов нервной трубки [38]. В настоящее время не вызывает сомнений то, что дефицит микронутриентов во время беременности отражается не только на течении беременности и родов, но и обуславливает отдаленные последствия для ребенка в виде повышенного риска хронических заболеваний как в детском, подростковом возрасте, так и в последующие периоды жизни [37].

Согласно существующим рекомендациям ВОЗ 2016 г., в рамках обычного дородового ухода беременные должны получать ежедневно добавки железа и ФК [39]. Эти рекомендации основывались на обзоре 2015 г. [40]. Однако в последующем были опубликованы метаанализы, основанные на результатах рандомизированных исследований, которые наглядно продемонстрировали, что добавки, содержащие комплекс микронутриентов, оказывают более значимое, благоприятное воздействие на исходы беременности и родов по сравнению с добавками только железа и ФК [41–43].

В таблице 1 обобщены данные о снижении риска неблагоприятных исходов родов при приеме ВМК по сравнению с добавками железа и ФК, о котором сообщалось в трех упомянутых выше метаанализах [41–43]. К преимуществам приема ВМК относятся снижение частоты преждевременных родов, частоты рождения маловесного ребенка или ребенка с малым размером (вес и рост ниже нормы) для гестационного возраста, частоты мертворождения и младенческой смертности в возрасте до 6 месяцев. Результаты анализа 17 рандомизированных контролируемых исследований, которые включали более 100 000 женщин, живущих в 14 странах с низким и средним уровнем дохода [42], показали, что прием добавок, содержащих комплекс микронутриентов, по сравнению с добавками железа и ФК во время беременности снижает риск преждевременных родов на 5%, низкой массы тела при рождении – на 12%, рождения младенцев, маленьких для своего гестационного возраста, – на 8% и мертворождения – на 5% соответственно. Эффект приема ВМК был еще более выражен среди беременных женщин с анемией или недостаточной массой тела [42]. Так, метаанализ продемонстрировал в целом снижение риска детской смертности в возрасте до 6 месяцев на 29% у женщин с анемией и снижение риска преждевременных родов на 16% среди женщин с исходной недостаточной массой тела.

В опубликованном в 2020 г. новом метаанализе [44], в который было включено 72 исследования с общим количеством участниц 451 723, также показаны преимущества использования ВМК.

В действующих руководствах ВОЗ 2016 г. беременным женщинам по-прежнему рекомендуется ед-

невный пероральный прием добавок железа и ФК, содержащих 30–60 мг элементарного железа и 400 мкг (0,4 мг) ФК для предотвращения анемии у матери, послеродового сепсиса, низкого веса ребенка при рождении и преждевременных родов [39]. Прием ВМК, содержащих комплекс микронутриентов, еще

Таблица 1. Снижение риска различных исходов родов, в том числе в зависимости от наличия анемии и индекса массы тела у матери – данные трех метаанализов [41–43]

Результаты метаанализов	Маловесный для гестационного возраста	Малый размер для гестационного возраста	Неонатальная смертность до 28 дней	Преждевременные роды	Мертворождение	Младенческая смертность в возрасте	
						до 6 месяцев	до 1 года
Haider & Bhutta, Cochrane, 2017 г. [41]							
Снижение риска	-12%	-8%	+6%	-4%	-3%	–	–
<i>p</i>	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	–	–
Smith, The Lancet Global Health, 2017 г. [42]							
Снижение риска							
Все женщины	-12%	-3%	-2%	-8%	-8%	-7%	-3%
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Снижение риска							
женщины с анемией Hb <110 g/L	-19%	-8%	-13%	-2%	-21%	-29%	0%
женщины с Hb ≥110 g/L	-9%	-1%	-6%	-12%	-6%	-7%	+1%
Различие между подгруппами, <i>p</i>	<0,05	<0,05	0,54	<0,05	0,16	<0,05	0,95
женщины с ИМТ <18,5 кг/м²	-12%	0%	+1%	-16%	-10%	-4%	-3%
женщины с ИМТ ≥18,5 кг/м²	-12%	-3%	-4%	-6%	-5%	-8%	-2%
Различие между подгруппами, <i>p</i>	0,80	0,20	0,61	0,01	0,53	0,60	0,95
Keats, Cochrane, 2019 г. [43]							
Снижение риска							
все женщины	-12%	-8%	0%	-5%	-5%	–	–
<i>p</i>	<0,00001	0,05	0,96	0,01	0,25	–	–
женщины с ИМТ <20 кг/м²	–	0%	–	-15%	–	–	–
женщины с ИМТ ≥20 кг/м²	–	-12%	–	-1%	–	–	–
Различие между подгруппами, <i>p</i>	–	0,001	–	0,00	–	–	–

Таблица 2. Расчеты профилактического эффекта при переходе с рекомендаций по саплементации фолатами на использование витаминно-минеральных комплексов на протяжении всей беременности (в России)

	в РФ		Предполагаемое снижение риска при приеме ВМК на основании Keats Cochrane Reviews, 2019 [43]*		Предполагаемое снижение риска при приеме ВМК на основании Smith review, 2017 [42]*	
	Частота (%)	Число	%	Число предотвращенных случаев	%	Число предотвращенных случаев
Рождаемость в Российской Федерации в 2019 г. (данные Росстата) – 1 648 954						
Преждевременно родившиеся	8,6%	141 810	5%	2127	8%	3403
Маловесные для гестационного возраста	5,8%	95 639	12%	3443	12%	3443

*При моделировании принято, что доля женщин, получающих ВМК на протяжении всей беременности, будет составлять 30%.

не получил статус рекомендаций, хотя в соответствующем разделе упоминается об имеющихся доказательствах в пользу ВМК [45] и приведена ссылка на метаанализ Haider B.A. и Bhutta Z.A. 2017 г. [41].

В Российских клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности не рекомендуется рутинное назначение витаминов А, Е, С. Также не рекомендовано назначение витамина D в группе «низкого риска» гиповитаминоза D и рутинное назначение поливитаминов в группе «низкого риска авитаминоза» [46]. Предусмотрен прием ФК на протяжении первых 12 недель беременности в дозе 400 мкг в день, йода — на протяжении всей беременности в дозе 200 мкг в день, кальция — при низком потреблении его с пищей. Дополнительная дотация витамина D на протяжении всей беременности в дозе 10 мкг (400 МЕ) рекомендуется женщинам из группы «высокого риска» гиповитаминоза витамина D. К группе высокого риска гиповитаминоза витамина D отнесены женщины с темной кожей, имеющие ограничения пребывания на солнце, со сниженным уровнем потребления мяса, жирной рыбы, яиц, с индексом массы тела до беременности ≥ 30 кг/м² [46].

Однако поскольку данные отечественных исследований [11, 47, 48] свидетельствуют о низкой обеспеченности беременных и кормящих женщин большинством витаминов, и, как уже отмечалось, полигиповитаминоз выявляется в 70–80% случаев [12], независимо от социальных факторов, в группу «высокого риска» могут быть отнесены большинство беременных женщин. В методических рекомендациях Минздрава РФ «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», 2019 г., указывается: «Учитывая высокую потребность беременных женщин в витаминах и минеральных веществах и тот факт, что их содержание в натуральных продуктах не может полностью ее обеспечить, целесообразно использование специализированных витаминно-минеральных комплексов или обогащенных микронутриентами молочных продуктов» [49].

Показано, что прием ВМК повышает количество и качество (содержание витаминов и минеральных веществ) грудного молока и, как следствие, обеспечивает ребенка необходимыми нутриентами, то есть оптимизация витаминного статуса кормящей женщины позволяет полностью реализовать преимущества грудного вскармливания и одновременно является безопасным способом улучшения витаминной обеспеченности грудных детей [49]. Прием специализированного продукта, содержащего дозы витаминов ниже рекомендуемой нормы потребления, позволяет одновременно обеспечить длительную дотацию основных нутриентов и микронутриентов в сбалансированном виде. Продукты, предназначенные для кормящих женщин, также, как правило, содержат компоненты, усиливающие лактацию [49]. При этом одновременный прием специализированных продуктов и ВМК не рекомендован [2, 49].

Высокая частота встречаемости среди беременных и кормящих женщин полигиповитаминозных состояний, по мнению специалистов, служит основанием для применения комбинированных ВМК [2, 50].

Эксперты в области нутрициологии подчеркивают важность использования ВМК во время беременности как в отношении положительного влияния на исходы беременности, так и с точки зрения долгосрочных эффектов на здоровье [50]. Так, в публикации 2020 г., авторами которой являются 29 известных нутрициологов из нескольких стран, подчеркивается, что результаты последних метаанализов предоставляют достаточные доказательства для принятия решений сейчас, не дожидаясь появления дополнительных данных о долгосрочной перспективе. Также в статье отмечается, что «беременным женщинам в ситуациях отсутствия продовольственной безопасности может потребоваться улучшение потребления макро-, а также микроэлементов, и применение ВМК во время беременности может позволить младенцам начать жизнь со значительным преимуществом», а также подчеркивается, что эта мера полностью соответствует целям Всемирной Ассамблеи Здравоохранения [51].

Ниже приведены расчеты профилактического эффекта в отношении некоторых неблагоприятных исходов беременности при переходе с рекомендаций по саплементации только фолатами на использование ВМК в России (табл. 2). Расчеты сделаны исходя из результатов метаанализов Smith et al. [42] и Keats, Cochrane, 2019 г. [43] и данных официальной статистики. В данном сценарии моделирования принято, что рекомендации по применению ВМК на протяжении всей беременности будут соблюдать 30% беременных женщин. При большем охвате беременных саплементацией предполагаемый положительный эффект этой профилактической меры может быть еще выше.

Заключение

В период внутриутробного развития ребенка организм матери является единственным источником всех нутриентов для ребенка, включая и витамины, и минеральные вещества, большинство из которых являются эссенциальными нутриентами. Поэтому оптимизация микронутриентного статуса беременной женщины является условием нормального роста и развития ребенка. Более того, в настоящее время известно, что обеспеченность человека микронутриентами в первую 1000 дней после зачатия оказывает долгосрочный эффект на его здоровье. Программирование питания на ранних этапах развития является профилактикой неинфекционных заболеваний и должно быть признано задачей национальной важности для формирования здорового поколения. В то же время, как показали многочисленные исследования, проведенные в Российской Федерации, как правило, у женщин детородного возраста и беременных женщин нашей страны встречается дефицит не какого-то одного витамина, а состояние полигиповитаминоза. В связи с этим надо признать актуальность данной проблемы для нашей страны, а также то, что в существующей ситуации целесообразен прием не отдельных витаминов, а их комплексов в виде ВМК или в составе специализированных продуктов для беременных женщин. Сочетание микронутриентов в составе ВМК или специализированных продуктов

способствует более эффективному их усвоению за счет межвитаминных функциональных связей, а также более естественно, поскольку в пищевых продуктах витамины присутствуют в виде композиций. Более высокая эффективность комплексной саплементации в отношении предотвращения неблагоприятных исходов беременности, по сравнению с назначением беременным только ФК и железа, доказана в последних метаанализах. Вопрос о дополнительной дотации витамина D целесообразно решать индивидуально на основе определения уровня витамина в крови. Расчет, проведенный на основании результатов метаанализов, позволяет предположить, что применение ВМК на протяжении всей беременности даже у 30% женщин позволит предотвратить значительное число случаев преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела или малым размером для гестационного возраста и мертворождения в Российской Федерации.

Литература/References

1. Нетребенко О.К., Грибакин С.Г. Программирование питанием на ранних этапах развития. Эпигенетические механизмы и истоки развития хронических неинфекционных заболеваний. Lambert Academic Publishing; 2019. 132 с. [Netrebenko O.K., Gribakin S.G. Nutritional programming in the early stages of development. Epigenetic mechanisms and causes of chronic non-communicable diseases. Lambert Academic Publishing; 2019.132 p. (in Russian)].
2. Koletzko B., Biesalski H.K., Black R.E., eds. *Hidden Hunger. Malnutrition and the First 1,000 Days of Life: Causes, Consequences and Solutions*. World Review of Nutrition and Dietetics. Vol. 115. Basel: Karger; 2016. 244 p.
3. World Health Organization. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition, 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/113048/WHO_NMH_NHD_14.1_eng.pdf?ua=1
4. Союз педиатров России и др. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России: (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с. [The Union of Pediatricians of Russia [et al.]. The national program for optimization of provision of children with vitamins and minerals in Russia: (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified foods in pediatric practice). Moscow: PeditrЪ (PediatricianЪ); 2017. 152 p. (in Russian)].
5. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 – 08. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). М.: Институт Питания РАМН; 2008. 41 с. [Guidelines МР 2.3.1.2432-08. Rational nutrition. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation (approved by the Principal State Sanitary Inspector of the Russian Federation on December 18, 2008). Moscow: Institut Pitaniya RAMN (Institute of Nutrition, RAMS); 2008. 41 p. (in Russian)].
6. Gernand A.D., Schulze K.J., Stewart C.P., West K.P., Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(5): 274–89. doi: 10.1038/nrendo.2016.37
7. Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A.B. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health.* 2013; 10 Suppl 1: S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2
8. Lee A.C., Katz J., Blencowe H., Cousens S., Kozuki N., Vogel J.P. et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob. Health.* 2013; 1(1): e26–36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8
9. World Health Organization. Good maternal nutrition. The best start in life (2016). http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/314493/Good-maternal-nutrition-The-best-start-in-life-rus.pdf?ua=1
10. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку. *Вопросы практической педиатрии.* 2007; 2(6): 24–31. [Vakhlova I.V., Shcheplyagina L.A. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2007; 2(6): 24–31. (in Russian)].
11. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Коростелева М.М. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. *Вопросы питания.* 2015; 84(3): 70–6. [Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Gmoshinskaya M.V., Kodencova V.M., Safronova A.I., Korosteleva M.M. et al. Availability of water-soluble vitamins and the state of bone tissue in pregnant women. *Voprosy Pitaniya.* 2015; 84(3): 70–6. (in Russian)].
12. Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А., Таранова А.Г., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. и др. Сезонные различия в обеспеченности витаминами беременных женщин (г. Мценск). *Вопросы питания.* 1999; 68(5/6): 19–22. [Vrzhesinskaya O.A., Il'yasova N.A., Isaeva V.A., Taranova A.G., Beketova N.A., Haritonchik L.A. et al. Season differences in the availability of vitamins for pregnant women (Mtsensk). *Voprosy Pitaniya.* 1999; 68(5/6): 19–22. (in Russian)].
13. Конь И.Я., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Щеплягина Л.А., Коростелева М.М., Тоболева М.А. и др. Костная прочность у беременных женщин города Москвы: возможное влияние алиментарных факторов и особенностей течения беременности. *Вопросы питания.* 2014; 83(6): 58–65. [Kon' I.YA., Safronova A.I., Gmoshinskaya M.V., Shcheplyagina L.A., Korosteleva M.M., Toboleva M.A. Bone strength in pregnant women in Moscow: possible influence of alimentary factors and peculiarities of pregnancy. *Voprosy pitaniya.* 2014; 83(6): 58–65. (in Russian)].
14. Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Вржесинская О.А., Кошелева О.В. и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Вопросы питания.* 2016; 85(5): 77–85. [Beketova N.A., Sokolnikov A.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V. et al. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements. *Voprosy pitaniya.* 2016; 85(5): 77–85. (in Russian)].
15. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C., Alsina Casanova M., Aldecoa-Bilbao V., Andreu-Fernandez V. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients.* 2019; 11(3). doi: 10.3390/nu11030557
16. Honzik T., Adamovicova M., Smolka V., Magner M., Hruby E., Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency - what have we learned? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14(6): 488–95. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.12.003
17. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф., Филянская Е.Г. Обеспеченность детей-вегетарианцев железом и витамином B12: одномоментное контролируемое исследование. *Российский педиатрический журнал.* 2019; 22(3): 144–152. [Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Semikina E.L., Mavrikidi E.F., Filyanskaya E.G. Iron and vitamin B12 sufficiency in vegetarian children: cross-sectional controlled study of children in terms of the quality of life. *Rossiiskiy Peditricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2019; 22(3): 144–52. (In Russian)]. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152.
18. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews.* 2019; 40(4): 1109–51. doi: 10.1210/er.2018-00126
19. Palacios C., Kostiuik L.K., Pena-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7: CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.

20. Dovnik A., Mujezinovic F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients*. 2018; 10(7): 867. doi: 10.3390/nu10070867
21. Росстат. Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения, 2018 год. [Russian Federal State Statistics Service. The results of a sampling observation of the population diet, 2018. (in Russian)]. <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Racion.pdf>.
22. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21(3): 15-20. [Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. Osteoporosis and bone diseases. 2018; 21(3): 15-20. (in Russian)]. doi: 10.14341/osteo10038.
23. Шелепова Е.С., Хазова Е.Л., Новикова Т.В., Алиева К.К., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Влияние дефицита витамина D на скорость костного обмена при беременности. Трансляционная медицина. 2016; 3(4): 20-6 [Shelepova E.S., Khazova E.L., Novikova T.V., Alieva K.K., Kuznetsova L.V., Zazerskaya I.E. Impact of vitamin D deficiency on the rate of bone metabolism during pregnancy. *Translational Medicine*. 2016; 3(4): 20-6. (in Russian)]. doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-20-26.
24. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(2): 394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175
25. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курицына Н.А. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и Гинекология*. 2019; 5: 156-68. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K., Kodencova V.M., Galustyan A.N., Kuricyna N.A. et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient security in screening of women of reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019; 5: 156-68. (in Russian)]. doi: 10.18565/aig.2019.5.156-168
26. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Абрамова Т.В., Сокольников А.А., Гмошинская М.В., Кошелева О.В. и др. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в Московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Фарматека*. 2017; 3: 41-5. [Beketova N.A., Kodencova V.M., Abramova T.V., Sokol'nikov A.A., Gmoshinskaya M.V., Kosheleva O.V. et al. Vitamin status of pregnant women living in the Moscow region: the impact of taking vitamin and mineral complexes. *Farmateka*. 2017; 3: 41-5. (in Russian)].
27. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет*. 2016; 9: 106-14. [Kodencova V.M. Vitamins and minerals as a factor in preventing fetal development defects and pregnancy complications. *Medicinskij sovet*. 2016; 9: 106-14. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701x-2016-9-106-114.
28. European Food Safety Authority. Dietary reference values for nutrients summary report. EFSA Supporting Publications. 2017; 14(12): e15121E. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121
29. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118: 197-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b
30. Союз педиатров России [и др.]. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96с. [The Union of Pediatricians of Russia [et al.]. The national program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: current approaches to correction". Moscow: PeditrB (PediatricianB); 2017. 152 p. (in Russian)].
31. Всемирная организация здравоохранения. WHO recommendation regarding Vitamin D supplementation during pregnancy. <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-regarding-vitamin-d-supplementation-during-pregnancy>
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vitamin D in Pregnancy. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin_d_sip43_june14.pdf
33. Australian Government, Department of Health. Pregnancy Care Guidelines. Practice summary: vitamin D status. <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-g-targeted-maternal-health-tests/vitamin-d-status#473-practice-summary-vitamin-d-status>
34. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 11: CD004905.
35. Zerfu T.A., Ayele H.T. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr. J.* 2013; 12: 20. doi:10.1186/1475-2891-12-20.
36. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11. doi:10.1002/14651858.CD004905.pub3.
37. Darnton-Hill I., Mkpuru U.C. Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients*. 2015; 7(3): 1744-68. doi: 10.3390/nu7031744.
38. Czeizel A.E., Dudas I., Paput L., Banhidy F. Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann. Nutr. Metab.* 2011; 58(4): 263-71. doi: 10.1159/000330776
39. Всемирная организация здравоохранения. Электронная библиотека фактических данных по деятельности в области питания (eLENA). Ежедневные добавки железа и фолиевой кислоты во время беременности. [World Health Organization. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Daily iron and folic acid supplements during pregnancy. (in Russian)]. https://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/ru.
40. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 (7): CD004736.
41. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4: CD004905.
42. Smith E.R., Shankar A.H., Wu L.S., Aboud S., Adu-Afarwah S., Ali H. Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: a meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*, 2017; 5(11): e1090-e1100.
43. 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.
44. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(2): 491. doi: 10.3390/nu12020491
45. Всемирная организация здравоохранения. Электронная библиотека фактических данных по деятельности в области питания (eLENA). [World Health Organization. E-library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Multiple micronutrient supplementation during pregnancy. https://www.who.int/elena/titles/micronutrients_pregnancy/en.
46. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов». Клинические рекомендации «Нормальная беременность» от 13.02.2020 № 15-4/368-07. 89 с. [ООО "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists". Clinical practice guidelines "Normal pregnancy" dated February 13, 2020 No. 15-4/368-07. 89 p. (in Russian)].
47. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Анализ витаминно-минерального статуса рожениц, принимавших витаминно-минеральные комплексы на разных сроках беременности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 19(1-2): 4-8. [Shikh Ye.V., Grebenshchikova L.Yu. Analysis of vitamin and mineral status in puerperas treated with vitamin-mineral complexes at different gestational ages. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 19(1-2): 4-8. (in Russian)].
48. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12(3): 38-50. [Kodencova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in

- the diet of pregnant and nursing women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(3): 38-50. (in Russian)]
49. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и.; 2019. 112 с. [A program for feeding optimization in babies in the first year of life in the Russian Federation: guidelines. National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia. Moscow: b. i.; 2019. 112 p. (in Russian)].
 50. Громова О.А. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции у беременных и кормящих женщин. Данные доказательной медицины. Методические рекомендации для врачей. Национальный проект «Здоровье» Обучающие программы ЮНЕСКО. М.: б.и.; 2010. 114 с. [Gromova O.A. Topical problems of vitamin-mineral correction in pregnant and lactating women. Evidence-based medicine data. Guidelines for physicians. The national project "Health". UNESCO educational programs. Moscow: b.i.; 2010. 114 p. (in Russian)].
 51. Bourassa M.W., Osendarp S.J.M., Adu-Afaruwah S., Ahmed S., Ajello C.I., Bergeron G. et al. Antenatal multiple micronutrient supplementation: call to action for change in recommendation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020; 1465(1): 5-7. doi: 10.1111/nyas.14271.

Поступила 19.05.2020

Принята в печать 27.05.2020

Received 19.05.2020

Accepted 27.05.2020

Сведения об авторах:

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии ПФ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(926)233-26-68. E-mail: sm27@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>.
119991, Россия, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Тел.: +7(495)698-53-30. E-mail: kodentsova@ion.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>.
109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14.

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель «Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания» в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Тел.: +7(925)508-55-02. E-mail: o_ladodo@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4720-7231>.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Продеев Андрей Петрович, д.м.н., профессор, главный педиатр ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы. Тел.: +7 (925)507-25-22. E-mail: prodeus@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>.
119991, Россия, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.

Басаргина Милана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, заведующий отделением патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: basargina.ma@nczd.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2075-6668>.
119991, Россия, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.

Буцкая Татьяна Викторовна, генеральный директор АНО «Центр будущих и состоявшихся родителей "Выбор родителей"», глава комитета по охране матери и ребенка Евразийской организации экономического сотрудничества. E-mail: tatiana.rodyru@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6706-1794>.
119285, г. Москва, ул. Мосфильмовская, д. 40.

Ясakov Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: dmyasakov@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>.
119991, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.

About the authors:

Svetlana G. Makarova, MD, Head of Department of preventive Pediatrics, National Medical Research Center of Children's Health; Professor of the Department of faculty Pediatrics, Pirogov medical university; Professor of the Department of fundamental medicine of Moscow state University. Tel.: +7 (926) 233-26-68. E-mail: sm27@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>.
119991, Russia, Moscow, Lomonosov Av., 2, b. 1.

Vera M. Kodentsova, doctor of biology, Professor, chief researcher of the Laboratory of vitamins and minerals, Federal research center for nutrition, biotechnology and food safety. Tel.: +7 (495) 698-53-30. E-mail: kodentsova@ion.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>.
109240, Russia, Moscow, Ustinsky proezd, 2/14.

Olga B. Ladodo, PhD, Head of the «National coordinating center for breast-feeding support», National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Tel.: +7(925)508-55-02. E-mail: o_ladodo@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4720-7231>.
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Andrey P. Prodeus, MD, Professor, Chief pediatrician, Children's city clinical hospital №9 named after G.N. Speransky; Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Higher Medical School. Tel.: +7(925)-507-25-22. E-mail: prodeus@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>.

Milana A. Basargina, senior researcher of the laboratory of neonatology and early childhood health problems, Head of the Department of pathology of newborn children, National Medical Research Center of Children's Health. E-mail: basargina.ma@nczd.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2075-6668>.
119991, Moscow, Lomonosov Av., 2, b. 1.

Tatyana V. Butskaya, General Director of the «Center for future and established parents «Choice of parents», Head of the Committee for mother and child protection of the Eurasian economic community organization. E-mail: tatiana.rodyru@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6706-1794>.
19285, Russia, Moscow, Mosfilmovskaya str., 40.

Dmitry S. Yasakov, researcher of the department of preventive pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health. E-mail: dmyasakov@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>.
119991, Russia, Moscow, Lomonosov Av., 2, b. 1.

Витаминно-минеральные комплексы для здоровья матери и ребенка

Повышение качества рациона питания матери имеет решающее значение для:

1. Оптимального развития ребенка



2. Здоровой беременности и родов



3. Будущего детей (образовательных и экономических перспектив)



Витаминно-минеральные комплексы (ВМК) и препараты железа и фолиевой кислоты (ЖФК)

Несмотря на важность железа и фолиевой кислоты, другие микронутриенты также играют ключевую роль в развитии детей в раннем возрасте.



VS

Fe

B₉

В действующих руководствах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) беременным женщинам рекомендуется в первую очередь принимать препараты железа и фолиевой кислоты (2 микронутриента), однако исследования свидетельствуют о том, что **при приеме витаминно-минеральных комплексов (15 микронутриентов) повышается вероятность положительного исхода беременности.**

Более того, как показали исследования **в различных странах, переход с ЖФК на ВМК оказался более эффективным с экономической точки зрения.**



Также, в отличие от изолированного приема ЖФК, **прием ВМК** в составе капсул или специализированных обогащенных продуктов для беременных и кормящих женщин может **снизить риск возникновения анемии у матери, тем самым уменьшая риски неблагоприятных исходов беременности и родов**, а именно снижая:

Частоту преждевременных родов на

↓
4-8%

Количество младенцев, рожденных с низкой массой тела на

↓
12%

Количество младенцев, рожденных маленькими для своего гестационного возраста на

↓
3-8%

Частоту мертворождения на

↓
5%

Младенческую смертность в возрасте до 6 месяцев на

↓
7%

Компания «ДСМ» (DSM) является ключевым партнером, поддерживающим государственные меры по обогащению рациона питания беременных женщин, наиболее подверженных риску дефицита незаменимых микронутриентов. Свяжитесь с нами для получения дополнительной информации: www.nutritionimprovement.com

О компании: www.dsmnutritionalproducts.ru / www.dsm.com/russia

Реклама

© Коллектив авторов, 2020

Е.Н. АНДРЕЕВА^{1,2}, Е.В. ШЕРЕМЕТЬЕВА¹, О.Р. ГРИГОРЯН¹, Р.К. МИХЕЕВ^{1,3}, Ю.С. АБСАТАРОВА¹**ЭНДОМЕТРИЙ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ У ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Женщины в период постменопаузы относятся к группе риска по возникновению различных патологий эндометрия на фоне инволютивных изменений репродуктивной системы и особенностей соматического статуса. 40–60% женщин, принимающих низко- и микродозированную менопаузальную гормональную терапию, могут отмечать кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности, носящие не органический характер и приводящие, с одной стороны, — к отмене и снижению приверженности к терапии, с другой — к нарушению психологического статуса. В обзоре литературы представлены данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых был проведен анализ минимально эффективной и безопасной дозы менопаузальной гормональной терапии и ее влияния на состояние эндометрия. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей, опубликованных с 2014 по 2020 гг.

Ключевые слова: постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, эндометрий, дроспиренон, эстрогены.

Вклад авторов: Григорян О.Р., Андреева Е.Н.: концепция и дизайн исследования; Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С.: сбор и обработка материала; Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С.: написание текста; Андреева Е.Н., Григорян О.Р.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена при спонсорской поддержке фармацевтической компании «Байер».

Для цитирования: Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К., Абсатарова Ю.С. Эндометрий как орган-мишень у женщины в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2020; 5: 166–72 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.166-72>

© A group of authors, 2020

E.N. ANDREEVA^{1,2}, E.V. SHEREMETYEVA¹, O.R. GRIGORYAN¹,
R.K. MIKHEEV^{1,3}, YU.S. ABSATAROVA¹**THE ENDOMETRIUM AS A TARGET ORGAN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Advanced Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Postmenopausal women are at risk for different endometrial abnormalities in the presence of involutional changes in the reproductive system and features of the somatic status. 40–60% of women receiving low-dose and microdose menopausal hormone therapy may notice vaginal bleeding of various intensities, which is not organic and, on the one hand, results in discontinuation of therapy and a reduction in its adherence, and, on the other, in psychological impairment. The literature review presents data from randomized controlled studies analyzing the minimally effective and safe dose of menopausal hormone therapy and its impact on the endometrium. Literature was searched for in Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. The priority was free access to the full-text articles published in 2014 to 2020.

Keywords: postmenopause, menopausal hormone therapy, endometrium, drospirenone, estrogens.

Author contributions. Grigoryan O.R., Andreeva E.N.: concept and design of the investigation; Mikheev R.K., Sheremetyeva E.V., Absatarova Yu.S.: material collection and processing; writing the text; Andreeva E.N., Grigoryan O.R.: editing.

Conflict of interests. The author declares that there are no manifest and potential conflicts of interest, which are associated with the publication of this article.

Financing. The investigation has been sponsored by the Bayer Pharmaceutical Co.

For reference: Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K., Absatarova R.K. The endometrium as a target organ in postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020; 5: 166–72 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.166-72>

Женщины постменопаузального периода относятся к группе риска по возникновению различных патологий эндометрия на фоне инволютивных изменений матки и яичников [1]. Согласно данным GLOBOCAN (совместный проект Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака), рак эндометрия занимает 6-е место среди злокачественных заболеваний у женщин в мире [2]. По данным Аксель Е.М., в России (2015) почти 60% рака эндометрия выявляют у женщин в постменопаузальном периоде, причем пик заболеваемости отмечен в возрасте 55–69 лет [3]. В работе врача акушера-гинеколога с пациенткой в период постменопаузы первостепенной задачей является исключение или подтверждение злокачественного процесса эндометрия. По данным гистологического заключения рак эндометрия подтверждается примерно у 10% женщин с жалобами на кровяные выделения из половых путей в постменопаузе, в 60% случаев — это атрофия эндометрия, примерно с одинаковой частотой встречаются полипы эндометрия и гиперплазия эндометрия, а также другие изменения эндометрия доброкачественного генеза [4]. Таким образом, в большинстве случаев причиной кровотечений в постменопаузе являются изменения эндометрия доброкачественного характера. Однако к периоду постменопаузы женщина приходит с определенным соматическим багажом, который, по данным литературы, может увеличивать риски развития патологии эндометрия у данной категории больных. Тем самым может повлиять на возможность и ограничить использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Мощными факторами риска рака эндометрия в постменопаузе являются: ожирение, нарушения углеводного обмена, прием тамоксифена, поздняя менопауза [5].

В исследовании Lortet-Tieulent J. и соавт. (2018) по распространенности рака эндометрия в мире показан рост заболеваемости в некоторых странах. Отмечено увеличение более чем в 2 раза в популяциях, где ранее показатели были низкими: например, в Индии и Южной Африке; а максимальные цифры были получены в Японии, Филиппинах, Беларуси, Сингапуре, Коста-Рике и Новой Зеландии. При этом самые высокие показатели авторы исследования наблюдали у белых женщин в США и Словакии (19/100 000); в Европе — Швейцарии, Франции, Австрии, Голландии, Ирландии и Исландии показатели, напротив, были самыми низкими (10–12/100 000). Интересно, что, например, во Франции, Голландии, Дании, Норвегии и Чехии показатели не изменились у женщин в постменопаузе, но снизились у женщин в периоде менопаузы. Основными причинами данных изменений можно считать снижение числа родов и увеличение заболеваемости ожирением [6]. За последние 20 лет, после результатов WHI, отмечено снижение применения МГТ, но этот факт не изменил частоту заболеваемости раком эндометрия. Причины уменьшения числа случаев рака эндометрия в период менопаузы неочевидны, но могут быть следствием выраженного протективного эффекта широкого использования комбинированных оральных контрацептивов [6].

Эндометрий — это сложная, многокомпонентная система, состоящая из покровного и железистого эпителия, стромы, основного вещества, кровеносной сети сосудов. Последний слой обладает способностью видоизменяться под влиянием половых стероидов и ряда других факторов (например, наличие у женщины ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2)) и состоит из железистого эпителия, стромы и выраженной сосудистой сетки. В климактерическом периоде происходит постепенная атрофия функционального слоя, но базальный слой сохраняет рецепторный аппарат, обладает «памятью» и регенеративными свойствами, в результате чего даже после менопаузы остается таргетным органом для половых стероидов. Эндометрий — это автономная часть матки, включающая ферментативный аппарат, иммунную систему, способная к локальному стероидогенезу (синтез эстрадиола, эстрона сульфата, андрогенов и пролактина), а также с возможностью образования простагландинов и ростовых факторов. Половые гормоны сыворотки крови, локальный стероидогенез, клеточный гомеостаз оказывают влияние на пролиферацию и дифференциацию клеток эндометрия. В постменопаузе влияние на эндометрий экзогенно вводимых половых стероидов идентично их эндогенному воздействию у женщин репродуктивного периода. Эстрогены способны оказывать прямой стимулирующий эффект на эндометрий, связываясь с эстрогенными рецепторами, а также существует опосредованное влияние через активацию ростовых факторов. Прогестерон же подавляет активность эстрогенных рецепторов, способствует повышению синтеза белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста, и синтеза фермента 17 β -дегидрогеназы, способствующего превращению более активного эстрадиола в менее активный эстрон, регулирует процессы апоптоза. Прогестагены в составе МГТ оказывают эффект только при наличии рецепторов к ним, синтез которых, в свою очередь, стимулируют эстрогены. Таким образом, рассматривать влияние половых стероидов на процесс трансформации эндометрия возможно только комплексно [7, 8, 9].

В последние годы активно изучается вопрос рецепторного аппарата половых стероидных гормонов в ткани эндометрия. Данные о содержании рецепторов эстрадиола (ER) и прогестерона (PR) достаточно противоречивы. Ряд авторов показали связь между видом пролиферативного процесса эндометрия и составом и выраженностью половых стероидных рецепторов в эндометрии. Например, авторами показано повышение уровня ER и отношения ER/PR в эндометрии при железистой гиперплазии без атипии и максимальная концентрация обоих рецепторов при атипической гиперплазии [10, 11]. Другие авторы отметили максимальную степень пролиферативной активности в ткани при железистой гиперплазии и снижении при атипической гиперплазии и аденокарциноме эндометрия [12, 13]. Napangama D. и соавт. [14] показали прямо противоположные результаты: отсутствие зависимости концентрации стероидных рецепторов от типа патологии эндометрия. Одной из возможных при-

чин противоречивых данных, по-видимому, может быть то, что не во всех работах авторы учитывали возраст женщин, период жизни пациенток согласно STRAW+10, так как гормональный статус коррелирует с рецепторным профилем зависимых тканей. Исследование Бреусенко В.Г. показало, что существует рецепторно-гомеостатическая модель эндометрия, которая максимально стабильна в непораженной ткани эндометрия и нарушается при патологическом процессе в ткани. При различных пролиферативных заболеваниях эндометрия степень тяжести нарушений стероидно-рецепторного профиля эндометрия прямо пропорциональна степени дифференцировки клеток, а также зависит от возрастного периода женщины и ее гормонального статуса. Варианты рецепторно-гомеостатической модели эндометрия могут быть причиной и разъяснением особенностей различных пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин различных периодов и иметь значение при выборе терапевтической тактики [15]. Teresiński L. и соавт. провели анализ морфологической структуры и рецепторного аппарата эндометрия (рецептора эстрогена α (ER- α), PR и рецептора андрогена (AR)) у женщин в следующих группах: группа I — от 1 до 5 лет после менопаузы, группа II — от 6 до 10 лет после менопаузы, группа III — более 11 лет после менопаузы и группа IV — женщины старше 70 лет. Анализ морфологических изменений в эндометрии и миометрии выявил наличие нарастающих регрессивных изменений, таких как атрофия, фиброз и кальцификация, которые прогрессировали в зависимости от количества лет после менопаузы. Кроме того, наблюдались полипы эндометрия, очаги эндометриоза и лейомиомы. На основании результатов морфометрических измерений в исследуемых группах отмечалось постоянное уменьшение толщины эндометрия и миометрия (I–IV). Значительные различия между группами наблюдались по количеству ER- α -положительных клеток в миометрии, но не в железистом эпителии эндометрия. Статистически значимые различия в количестве AR-положительных клеток были обнаружены в эпителии эндометрия [16]. По-видимому, эти данные стоит учитывать при выборе гестагена в составе МГТ.

Сопутствующие состояния и заболевания женщины в постменопаузе могут быть существенными факторами риска патологии эндометрия в этом периоде:

- отсутствие родов в анамнезе;
- ожирение;
- артериальная гипертензия;
- нарушения углеводного обмена, в особенности СД 2;
- терапия эстрогенами;
- терапия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов;
- генетические факторы (синдром Линча);
- соматический анамнез: заболевания мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и прямой кишки [17, 18].

Прием МГТ часто ошибочно считается клиническими абсолютным фактором риска онкопатологии

эндометрия, работы в этой области активно ведутся по настоящий момент. Женщины с кровянистыми выделениями из половых путей, получающие гормональную терапию в постменопаузе, имеют более низкий риск развития рака эндометрия в сравнении с женщинами, не получающими ее [17, 19]. В большом проспективном исследовании Clarke M.A. и соавт. было показано, что прием гормональной терапии обратно пропорционален риску развития рака эндометрия (прием гормональных контрацептивов корреляции с онкопатологией эндометрия не показан) [20]. Безусловно, женщина с кровянистыми выделениями из половых путей в постменопаузе, получающая гормональную терапию в циклическом или непрерывном режиме, должна быть обследована для исключения патологии эндометрия. Не стоит забывать, что причиной кровотечения могут быть нарушение режима приема препарата, заболевания печени, нарушение лекарственного взаимодействия препаратов, другие гинекологические заболевания, а также не гинекологическая патология (например, заболевания мочевыводящих органов, ЖКТ) [19]. Полипы эндометрия — одна из доброкачественных патологий матки, в том числе и в периоде постменопаузы, они могут малигнизироваться в 1,5–12,9% [21, 22].

Длительное (более 10 лет) последовательное (<15 дней гестагена в месяц) использование гестагена и эстрогена положительно коррелировало с риском рака эндометрия (OR=1,88; 95% ДИ 1,36–2,60), тогда как непрерывное (>25 дней гестагена в течение месяца) применение эстроген плюс гестаген ассоциировалось со сниженным риском (OR=0,64; 95% ДИ 0,49–0,83) [23]. Целью исследования Hein A. и соавт. (2020) было изучение влияния предшествующей МГТ в постменопаузе и других факторов риска на прогноз течения инвазивной карциномы эндометрия. Важно, что авторы проанализировали такие факторы риска онкопатологии, как возраст на момент постановки диагноза, МГТ в постменопаузе, ИМТ, нарушение углеводного обмена (СД 2), стадию опухоли, тип (I или II) и рецидивы. Возраст (чем старше, тем хуже) и стадия опухоли (чем выше, тем хуже) оказали значительное влияние на общую выживаемость пациенток. Без оценки других факторов риска в группе приема МГТ была отмечена более длительная выживаемость, чем в группе без МГТ. Однако модель пропорциональных рисков Кокса показала, что такие протективные воздействия дает не сама МГТ, а эпигенетические факторы и отсутствие сопутствующей патологии женщины. Что касается рецидива, то не было отмечено корреляции ни в группе с МГТ, ни без нее [24]. Аналогичные результаты в отношении прогноза выживания были получены и в исследовании Di Donato V. и соавт. [25]. Ghoubara A. и соавт. показали, что распространенность рака эндометрия — 8%, с повышением риска в 5,5 раза при толщине эндометрия более 10 мм и в 3,5 раза у женщин с индексом массы тела >32,5 кг/м². Таким образом, сопутствующий анамнез женщины является более выраженным и существенным фактором риска онкологической патологии эндометрия [21]. Rotenberg O. и соавт.

также в своей работе показали, что высокий ИМТ ($33,9 \text{ кг/м}^2$) ассоциирован с гиперплазией эндометрия с атипией [26]. В исследовании Luo J. и соавт., в которое были включены более 58 тысяч женщин в возрасте 50–79 лет, ожирение было названо самостоятельным фактором риска рака эндометрия, а снижение веса — одним из возможных терапевтических подходов [27]. В целом наиболее распространенными видами рака, связанными с ожирением и нарушениями углеводного обмена, являются рак молочной железы, эндометрия, колоректальный и постменопаузальные раки [28]. Наряду с ожирением изменение микробиома во влагалище является дополнительным фактором риска патологии эндометрия по данным исследования Walsh D.M. и соавт. Повышенный ИМТ, менопауза, изменение pH среды во влагалище способны влиять на микробиом во влагалище, что, в свою очередь, может быть фактором риска рака (например, *Porphyromonas somerae* был назван как наиболее прогнозирующий микробный маркер онкопатологии эндометрия) [29].

При отсутствии противопоказаний пациенткам в постменопаузе в случае необходимости могут назначаться пероральные препараты МГТ. В рутинной клинической практике врача-клинициста возникают вопросы в отношении возможного влияния этих препаратов на эндометрий. Международные клинические рекомендации признают целесообразность использования низких эффективных доз МГТ в период постменопаузы, подобранных для каждой женщины индивидуально в соответствии с целями лечения [30, 31]. При интактной матке эндометрий должен быть защищен от пролиферативного действия эстрогенов гестагеном. Использование правильной дозировки прогестагенов и конкретных доз эстрогенов при непрерывном, а не циклическом режиме обеспечивает лучшую защиту эндометрия.

Общеизвестно, что использование дроспиренона (ДРСП) в комбинации с 17β -эстрадиолом (Э) в качестве МГТ для облегчения симптомов климактерического синдрома показано в период постменопаузы [32–34]. Фармакологический профиль ДРСП, сходный с эндогенным прогестероном, обладая антиминералокортикоидным и антиандрогенными эффектами, делает его лидером в программах анти-эйджинговой терапии [34–36]. Комбинированный препарат Э/ДРСП представлен в дозах Э 0,5 мг/ДРСП 0,25 мг и Э 1 мг/ДРСП 2 мг, его принимают внутрь, непрерывно, один раз в день.

Genazzani A.R. и соавт. было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, где оценивались эффективность и безопасность ультранизких доз ДРСП/Э для лечения климактерического синдрома средней тяжести и тяжелой степени у женщин в постменопаузе. Целью работы являлось выявление наименьшей эффективной дозы ДРСП/Э для купирования вазомоторной симптоматики [34, 37], а одной из задач исследования — определение состояния эндометрия у женщин с сохраненной маткой. Патология эндометрия была выявлена в группе приема ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг ($n=183$) в виде гиперплазии эндометрия у 3 женщин (1,6%),

в группе контроля ($n=180$) — у 5 женщин (2,8%). Кровянистые выделения из половых путей были выявлены во время лечения в группе приема ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг у 26 женщин (29,2%), в группе контроля — у 11 женщин (14,1%). При проведении биопсии эндометрия через 12 недель наблюдения в обеих группах гиперплазии с/без атии или рака эндометрия выявлено не было.

Исследование Gerlinger C. и соавт. было посвящено оценке рисков патологии эндометрия (гиперплазии) и особенностям кровянистых выделений из половых путей на фоне приема ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг в течение 1 года. Авторы анализировали изменения эндометрия и картину кровотока во время непрерывной, длительной терапии ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг в сравнении с терапией 0,5 мг ацетатом норэтистерона (НЭТА)/Э 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу Э, в отличие от ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг) [38]. Одним из показателей безопасности терапии была доля женщин с гистологически верифицированной патологией («гиперплазия или атипия») по данным биопсии эндометрия, которая оценивалась тремя независимыми патоморфологами. Категории биопсии были основаны на гистологических критериях [39, 40]. Одним из показателей эффективности получаемой терапии была длительность аменореи, согласно дневникам самоконтроля. Также во время исследования авторы оценивали частоту урогенитальных симптомов, психологический статус, физическое здоровье посредством анкетирования. В исследование были включены 662 женщины: 490 — в группу ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг (группа 1) и 172 — в группу НЭТА 0,5 мг/Э 1,0 мг (группа 2). Группы были сопоставимы по демографическим и оцениваемым клиническим показателям. Средний возраст менопаузы составил 48,9 года, длительность менопаузы в среднем 5 лет. Важно отметить, что побочные эффекты приводили к прекращению приема препарата у 12,2% женщин в группе 2 против 7,3% в группе 1. Кровянистые выделения из половых путей были основной причиной отмены препаратов (1,0% случаев в группе 1 и 2,9% — в группе 2). Данные биопсии эндометрия представлены в таблице.

По результатам гистологического исследования в обеих группах не было зарегистрировано гиперплазии эндометрия или онкопатологии.

Средняя толщина эндометрия при первичном обследовании была 2,810 мм (диапазон: 0,40–13,00 мм) в группе 1 и 3,094 мм (диапазон: 0,25–19,80 мм) в группе 2. При проведении трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) отклонения от нормальных показателей эндометрия были зарегистрированы у 52 женщин (11,6%) в группе 1 и у 20 женщин (13,2%) в группе 2. По окончании исследования внутриматочные изменения (увеличение толщины эндометрия, полипоз эндометрия и миома матки) были выявлены у 5 из 52 женщин (9,6%) в группе 1 и у 2 из 20 женщин (10,0%) в группе 2. Частота отсутствия кровяных выделений из половых путей (аменореи) была выше в группе 1, чем в группе 2 во время 90-дневного 1 периода (69,0% против

Таблица. Гистологическое заключение после биопсии эндометрия в конце исследования по группам* (данные приведены как n (%))

Закключение 3 экспертов	Группа 1 (ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг) (n=407, 100%)	Группа 2 (НЭТА 0,5 мг /Э 1,0 мг) (n=131, 100%)
Нормальный эндометрий		
Атрофия		
Неактивный/атрофичный эндометрий	298 (73,2%)	98 (74,8%)
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ≤5 мм)	27 (6,6%)	7 (5,3%)
Секреция		
Циклический тип	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Прогестагенный тип	0 (0,0%)	4 (3,1%)
Менструальный тип	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Пролиферация		
Слабо пролиферирующий	9 (2,2%)	1 (0,8%)
Активно пролиферирующий	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Беспорядочно пролиферирующий	2 (0,5%)	1 (0,8%)
Гиперплазия или атипия	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*часть данных этой таблицы опубликована соавт. данной рукописи Григорян О.Р. Эффективность и безопасность использования ультразвуковых доз дроспиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе. Метаанализ. Медицинский Совет. 2018; (7):126-132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-126-132> [34]

56,0%), и была сопоставима в обеих группах в течение 90-дневного 4 периода (79,7% против 82,5% соответственно).

В более поздней работе Gerlinger С. и соавт. была показана безопасность при приеме 1,0/0,5 Э в сочетании с дроспиреноном у женщин в постменопаузе [32].

Таким образом, данное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) оценило и показало безопасность в отношении эндометрия ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг, а также позволило подробно проанализировать характер эндометрия и кровяных выделений из половых путей у данной когорты женщин (постменопауза, интактная матка).

При анализе исследований [32, 34, 38], вероятно, можно сделать вывод, что самыми низкими эффективными дозами МГТ в постменопаузе являются ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг. Данная комбинация позволяет купировать вазомоторные симптомы климактерического синдрома, оказывая на эндометрий минимально негативное влияние. При анализе РКИ очевидно, что комбинация ДРСП 0,25 мг/Э 0,5 мг обладает крайне низким риском развития пролиферативной патологии эндометрия (гиперплазии с/без атипии или рака), а также стоит отметить снижение частоты кровотечений на фоне приема данной комбинации, что будет способствовать повышению приверженности к терапии. Не стоит забывать, что при назначении МГТ нужно учитывать такие сопутствующие состояния, как ожирение, СД 2 типа, курение и т.д. По результатам изучения фармакокинетики и фармакодинамики было отмечено, что эффективность низких доз ДРСП/Э коррелирует с экс-

позицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке крови, а курение снижает эффективность МГТ.

На основании демографических данных, в результате старения населения к 2030 г. каждый пятый человек на земле будет в возрасте старше 65 лет [1]. В связи с этим консультирование женщин по вопросам МГТ крайне актуально в клинической практике в рамках позиции оптимизации рисков. Особую актуальность и важность в гинекологии обрели заболевания постменопаузального периода женщины, а именно профилактика, диагностика и лечение пролиферативных процессов эндометрия. Женщин постменопаузального периода относят к группе повышенного риска возникновения внутриматочной патологии на фоне инволютивных изменений матки и яичников и соматического статуса пациентки. По данным различных исследований, частота пролиферативных процессов эндометрия в период постменопаузы зависит от ее длительности и сопутствующей патологии женщины (курение, ожирение, СД 2, артериальная гипертензия). Особенности внутриматочной патологии у женщин старшей возрастной группы остаются актуальной проблемой врача акушера-гинеколога в реальной клинической практике. Для профилактики и выявления пролиферативных заболеваний эндометрия необходимо ежегодное диспансерное наблюдение женщины в постменопаузе у врача-гинеколога [1].

Закключение

Таким образом, в обзоре литературы представлены данные РКИ, в которых был проведен анализ минимально эффективной и безопасной дозы МГТ и ее влияние на состояние эндометрия.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Зайратьянц О.В., Балицкий Е.В., Кортукова Р.А., Козлова О.В. Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (скрининговое исследование). Архив патологии. 2013; 75(6): 32-8. [Adamyan L.V., Melnikova N.S., Zairatyants O.V., Balitsky E.V., Kortukova R.A., Kozlova O.V. Pathology of the endometrium in the elderly and senile age (screening study). Archive of Pathology. 2013; 75(6): 32-8. (in Russian)].
2. Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 11. Lyon, France: IARC; 2013. Accessed January 30, 2018. Available at: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 4-13. [Aksel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Oncogynecologia. 2015; (1): 4-13. (in Russian).]
4. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Касян В.Н. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? Проблемы репродукции. 2019; 25(2): 113-9. <https://dx.doi.org/10.17116/repro201925021113>. [Adamyan L.V., Melnikova N.S., Kasyan V.N. Endometrial pathology in postmenopausal women: is ultrasound screening needed? Reproduction Problems. 2019; 25(2): 113-9. (in Russian)].
5. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24(6): 33-8. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.
6. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F., Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013. J. Natl. Cancer Inst. 2018; 110(4): 354-61. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx214>.
7. Гасанова С.Х. Низкодозированная гормонотерапия в постменопаузе — состояние эндометрия и маточного кровотока: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 26 с. [Hasanova S.Kh. Low-dose hormone therapy in postmenopausal women - the state of the endometrium and uterine blood flow. Diss. Moscow; 2007. 26 p. (in Russian)].
8. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. Review. Climacteric. 2018; 21(4): 321-5.
9. Pal N., Broadus R.R., Urbauer D.L., Balakrishnan N., Milbourne A., Schmeler A. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. Obstet. Gynecol. 2018; 131: 109-16.
10. Макаров О.В., Сергеев П.В., Карева Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия. Акушерство и гинекология. 2003; 3: 32-6. [Makarov O.V., Sergeev P.V., Kareva E.N. Endometrial hyperplastic processes: diagnosis and treatment according to receptor profile of endometrium. Akusherstvo i ginekologiya. 2003; (3): 32-6. (in Russian)].
11. Shanthala S., Subramanya H. Immunohistochemical study of hormonal receptors in endometrium of women with dysfunctional uterine bleeding: a two year experience of a tertiary care center. Arch. Med. 2018; 10(6). <https://dx.doi.org/10.21767/1989-5216.1000289>.
12. Bircan S., Ensari A., Ozturk S., Erdogan N., Dundar I., Ortac F. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. Pathol. Oncol. Res. 2005; 11(1): 32-9.
13. Hu K., Zhong G., He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 2005; 15(3): 537-41.
14. Hapangama D., Kamal A., Bulmer J. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. Hum. Reprod. Update. 2014; 21(2): 174-93. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu053>.
15. Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Голухов Г.Н., Ивановская Т.Н., Голова Ю.А., Коцюбинская Н.А., Бехбудова Л.Х., Степанов К.И., Воробьева Г.Ю. Проллиферативные процессы в эндометрии у пациенток в пре- и постменопаузе. Влияние патологической пролиферации на стероидно-рецепторный профиль эндометрия. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(4): 25-31. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616425-31>. [Breusenko V.G., Kareva E.N., Golukhov G.N., Ivanovskaya T.N., Golov Yu.A., Kotsyubinskaya N.A., Bekhbudova L.Kh., Stepanov K.I., Vorobyova G.Yu. Proliferative processes in the endometrium in patients in pre- and postmenopausal women. The effect of pathological proliferation on the steroid-receptor profile of the endometrium. Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(4): 25-31. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616425-31>. (in Russian)].
16. Teresiński L., Sipak O., Rył A., Masiuk M., Rotter I., Ratajczak W. et al. Assessment of morphological changes and steroid receptors in the uteri of postmenopausal women. Histol. Histopathol. 2019; 34(6): 631-44. <https://dx.doi.org/10.14670/HH-18-063>.
17. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women 2020. Climacteric. 2020; Apr 1: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1739642>.
18. Begum J., Samal R. A clinicopathological evaluation of postmenopausal bleeding and its correlation with risk factors for developing endometrial hyperplasia and cancer: A Hospital-Based Prospective Study. J. Midlife Health. 2019; 10(4): 179-83. https://dx.doi.org/10.4103/jmh.JMH_136_18.
19. Burbos N., Musonda P., Duncan T.J., Crocker S.G., Nieto J.J., Morris E.P. Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. Menopause Int. 2012; 18: 5-9.
20. Clarke M.A., Long B.J., Sherman M.E., Lemens M.A., Podratz K.C., Hopkins M.R. et al. A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 2020; 156(1): 169-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.014>.
21. Ghoubara A., Sundar S., Ewies A.A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. Climacteric. 2018; 21: 82-7.
22. Lee S.C., Kaunitz A.M., Sanchez-Ramos L., Rhatigan R.M. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2010; 116: 1197-205.
23. Trabert B., Wentzensen N., Yang H.P., Sherman M.E., Hollenbeck A.R., Park Y., Brinton L.A. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? Int. J. Cancer. 2013; 132(2): 417-26. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.27623>.
24. Hein A., Schneider M.O., Renner S.K., Fasching P.A., Fiessler C., Titz S. et al. Risk of postmenopausal hormone therapy and patient history factors for the survival rate in women with endometrial carcinoma. Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 301(1): 289-94. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05414-3>.
25. Di Donato V., Palaia I., D'Aniello D., Musacchio L., Santangelo G., Di Mauro F. et al. Does hormone replacement therapy impact the prognosis in endometrial cancer survivors? A systematic review. Oncology. 2020; 98(4): 195-201. <https://dx.doi.org/10.1159/000505427>.
26. Rotenberg O., Fridman D., Doulaferis G., Renz M., Kaplan J., Gebb J. et al. Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(4): 546-51. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20421>.
27. Luo J., Hendryx M., Manson J.E., Figueiredo J.C., LeBlanc E.S., Barrington W. et al. Intentional weight loss and obesity-related cancer risk. JNCI Cancer Spectr. 2019; 3(4): pkz054. <https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkz054>.
28. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. Endocr. Rev. 2020; 41(1). pii: bnz014. <https://dx.doi.org/10.1210/edrev/bnz014>.
29. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J., Sung J., Jenkins G.D., Chia N. et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). Sci. Rep. 2019; 9(1): 19213. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>.

30. Sturdee D.W., Pines A.; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011; 14: 302-20. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2011.570590>.
31. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19: 257-71. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31824b970a>.
32. Gerlinger C., Gude K., Schmelter T., Schaeffers M., Endrikat J. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flashes. *Climacteric*. 2015; 18(4): 512-7. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1036855>.
33. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005; 12: 716-27. <https://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1>.
34. Григорян О.Р. Эффективность и безопасность использования ультранизких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе. Мета-анализ. Медицинский совет. 2018; 7: 126-32. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-126-132>. [Grigoryan O.R. Efficacy and safety of the use of ultra-low doses of drospirenone and 17β-estradiol in postmenopausal women. Meta-analysis. *Medical Advice*. 2018; (7): 126-32. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-126-132>. (in Russian)].
35. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005; 8: 4-12. <https://dx.doi.org/10.1080/13697130500330382>.
36. Mueck A.O., Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents*. 2005; 3: 45-54. <https://dx.doi.org/10.2174/1568016052773270>.
37. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013; 16: 490-8. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2013.783797>.
38. Gerlinger C., Gude K., Alincic-Kunz S., Schaeffers M. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric*. 2012; 15: 52-8. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2011.587055>.
39. Kurman R.J., Hedrick Ellenson L., Ronnett B.M. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York: Springer; 2011. <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6>.
40. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol. Health*. 1992; 7: 45-54. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-41>.

Поступила 15.05.2020

Принята в печать 20.05.2020

Received 15.05.2020

Accepted 20.05.2020

Сведения об авторах:

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Тел.: +7(495)500-00-90. E-mail: endogin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4979-7420. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Тел.: +7(495)500-00-90. E-mail: iceberg1995@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4979-7420. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Михеев Роберт Константинович, студент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: +7(495)609-67-00. E-mail: iceberg1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5826-3186, eLibrary SPIN: 9767-8468. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Тел.: +7(495)500-00-90. E-mail: s1981k@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7177-0254. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Тел.: +7(495)500-00-90. E-mail: korsil2008@ya.ru. ORCID: 0000-0003-0696-5367. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

About the authors:

Elena N. Andreeva, MD, professor of the cathedra of Reproductive medicine and Surgery of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Russian Ministry of Health, the Leader of the Endocrinological Gynecology Department of the Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health. Tel.: +7(495)500-00-90, +7(495)609-67-00. E-mail: endogin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8425-0020.

11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation.

Olga R. Grigoryan, MD, Professor, main research worker of the Endocrinological Gynecology Department of the Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health. Tel.: +7(495)500-00-90. E-mail: iceberg1995@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4979-7420. 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation.

Robert K. Mikheev, medical student of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Russian Ministry of Health. Tel.: +7(495)609-67-00. E-mail: iceberg1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5826-3186. 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

Ekaterina V. Sheremeteyeva, MD, PhD, lead employee of the Endocrinological Gynecology Department of the Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health. Tel.: +7(495)500-00-90. E-mail: s1981k@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7177-0254. 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation.

Yulia S. Absatarova, MD, PhD, researcher of the Endocrinological Gynecology Department of the Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health. Tel.: +7(495)500-00-90. E-mail: korsil2008@ya.ru. ORCID: 0000-0003-0696-5367. 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation.

Анжелик® Анжелик Микро®



Пусть легкими будут годы!

Анжелик® и Анжелик Микро®:



**СПОСОБСТВУЮТ КУПИРОВАНИЮ
ПРИЛИВОВ И СОХРАНЕНИЮ КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ^{1,2}**



ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА³



ВОЗМОЖНОСТЬ РЕГУЛИРОВАТЬ ДОЗУ^{4,5}



Реклама

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемидиат, в пересчете на эстрадиол 1,000 мг; дроспиренон 2,000 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **Противопоказания:** Беременность и период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы глубокой легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III,

дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Применение с осторожностью:** артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет, эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемия — калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов

рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астения, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища. **Способ применения и дозы:** Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения. **Регистрационный номер:** П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 17.09.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

АНЖЕЛИК Микро® (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: дроспиренон (микроинкапсулированный) 0,250 мг, эстрадиола гемидиат (микроинкапсулированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой. **Противопоказания:** Прием препарата Анжелик Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата. Беременность или период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы глубокой легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III,

(в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность, нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** Анжелик Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная

волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемия — калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. **Способ применения и дозы:** По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата. **Регистрационный номер:** ЛП-002845, актуальная версия инструкции от 04.07.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. М. А. Геворкян. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома, Акушерство, гинекология, репродукция 2009. 2. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик®. 4. Возможность индивидуального подбора терапии: Анжелик® – низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона: Анжелик Микро – ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик Микро.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 2000, www.bayer.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
PP-ANG-RU-0086-1

© Коллектив авторов, 2020

С.О. ДУБРОВИНА¹, Ю.Д. БЕРЛИМ¹, В.С. ГИМБУТ¹,
М.А. ВОВКОЧИНА¹, О.В. ВОРОНОВА², А.Д. АЛЕКСАНДРИНА¹**ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЭНДОМЕТРИОЗ
ЯИЧНИКОВ – РЕАЛЬНОСТЬ ИЛИ ВЫМЫСЕЛ?**¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

В целом считается, что беременность оказывает позитивное влияние на эндометриоз, главным образом за счет подавления овуляции и кровотечений из эндометриотических поражений и различных изменений, связанных с беременностью. Обычно женщинам с эндометриозом рекомендуют беременность как возможный фактор уменьшения прогрессирования эндометриоза. Тем не менее развитие эндометриоза может быть различным, и нет никаких доказательств того, что беременность может в целом уменьшить размер и количество эндометриотических поражений. Рост и структурные изменения очагов во время беременности могут сопровождаться децидуализацией. Результаты исследования влияния беременности на эндометриоз противоречивы, а беременность у женщин с эндометриозом не всегда связана с улучшением симптомов. В настоящей статье освещаются прогрессирование эндометриоза во время беременности и последующие острые осложнения, требующие в некоторых случаях хирургического вмешательства. Следовательно, женщин, стремящихся забеременеть на фоне эндометриоза, не следует убеждать, что беременность может быть возможной стратегией для лечения симптомов и уменьшения прогрессирования эндометриоза.

Заключение. Результаты исследования влияния беременности на эндометриоз противоречивы, а беременность у женщин с эндометриозом не всегда связана с улучшением симптомов.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриотическая киста, беременность, дидрогестерон, децидуализация.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в написание, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Вовкочина М.А., Воронова О.В., Александрова А.Д. Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников – реальность или вымысел? *Акушерство и гинекология*. 2020; 5: 174-80
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.174-80>

© A group of authors, 2020

S.O. DUBROVINA¹, YU.D. BERLIM¹, V.S. GIMBUT¹,
M.A. VOVKOCHINA¹, O.V. VORONOVA¹, A.D. ALEKSANDRINA¹**THE POSITIVE EFFECT OF PREGNANCY ON OVARIAN ENDOMETRIOSIS:
REALITY OR FICTION?**¹Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia²RZHD-Medicine Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

It is generally believed that pregnancy positively affects endometriosis mainly due to suppression of ovulation and bleeding resulting from endometriotic lesions and various alterations associated with pregnancy. Pregnancy is usually recommended as a possible factor to reduce the progression of endometriosis for women with this condition. Nonetheless, endometriosis can develop differently and that there is no evidence that pregnancy can generally reduce the size and number of endometriotic lesions. Expansion of and structural changes in the lesions during pregnancy may be accompanied by decidualization. The results of studying the effect of pregnancy on endometriosis are controversial, whereas pregnancy in women with endometriosis is not always associated with improved symptoms. This paper highlights the progression of endometriosis during pregnancy and subsequent acute complications that require surgery in some cases. Therefore, women with endometriosis who want to get pregnant should not be convinced that pregnancy may be a possible strategy for managing symptoms and reducing disease progression.

Conclusion. *The results of studying the effect of pregnancy on endometriosis are controversial, whereas pregnancy in women with endometriosis is not always associated with improved symptoms.*

Keywords: *endometriosis, endometrioid cyst, pregnancy, dydrogesterone, decidualization.*

Author contributions: The authors have made an equal contribution to the writing and editing of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The article has been prepared without sponsorship.

*For reference: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S., Vovkochina M.A., Voronova O.V., Aleksandrina A.D. The positive effect of pregnancy on ovarian endometriosis: reality or fiction? Akusherstvo i Ginekologiya. 2020; 5: 174-80
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.174-80>*

Впервые в начале 20-х годов прошлого столетия в небольшой серии случаев была отмечена регрессия очагов эндометриоза во время беременности [1, 2] или лактации [3]. Это наблюдение в 1950-е годы явилось базисом для подхода, называемого «псевдобеременностью», в терапии эндометриоза с применением прогестерона [4]. Даже сейчас прогестагены являются первой линией в лечении эндометриоза [5]. Принимая во внимание теорию развития эндометриоза через трансплантацию эндометриальных фрагментов, можно рассматривать прекращение менструальных циклов как механизм, объясняющий положительное влияние беременности на эндометриоз [6].

Эндометриоз яичников во время беременности

Фактическое влияние беременности на эндометриоз яичников в большинстве бессимптомных случаев все еще в значительной степени неясно. Так, в нескольких научных публикациях сообщалось о случаях внутрибрюшного кровотечения, вызванного эндометриоидными поражениями брюшной полости во время беременности [7, 8, 9].

Ранее считалось, что одной из причин резкого возрастания числа случаев эндометриоза яичников во время беременности является увеличение общей частоты эндометриоза у пациентов [10]. По мнению Y. Ueda и соавт., применение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) без устранения эндометриоза яичников для преодоления бесплодия, не поддающегося лечению при тяжелых случаях эндометриоза, не является основной причиной увеличения сочетания беременности с эндометриозом яичников. Лучшая диагностика эндометриоза яичников может быть одной из основных причин выявления заболевания во время беременности [11]. Кроме того, увеличение частоты ультразвуковых исследований в I триместре беременности привело к повышению выявления эндометриоидных кист во время беременности [12, 13].

В течение последних двух десятилетий вопросу эндометриоза яичников во время беременности уделялось все большее внимание. Согласно данным научных публикаций начала века, эндометриоз яичников составлял всего 5–6% случаев опухолей придатков, выявленных во время беременности [14, 15]. Однако, по результатам шестилетнего периода наблюдения (2004–2010), эндометриоз яичников

стал ведущей причиной опухолей придатков, обнаруженных во время беременности, составив 39% от общего количества случаев [11]. В опубликованном Ueda и соавт. в 2010 г. обзоре случаев эндометриоидных кист во время беременности представлены различные варианты их «поведения». В 11 случаях эндометриоидных кист, диагностированных до беременности, не отмечено каких-либо изменений размеров поражений в I триместре. Во II триместре размер некоторых из 25 поражений начал меняться: опухоли значительно увеличились в размерах в 5 случаях и уменьшились также в 5 случаях. Объем не изменился в 14 случаях, в том числе при двусторонних поражениях. Первоначальный размер эндометриоидных кист до беременности или при первом обнаружении в I триместре не был связан с исходом поражений. Таким образом, согласно этому первому, относительно крупномасштабному описанию последствий влияния беременности на эндометриоз яичников, их размер увеличивается во время беременности в 20%, не изменяется в 28% и уменьшается в 52% случаев. При этом начальный размер кист до беременности или в I триместре не был связан с изменениями размера, которые произошли позже во время беременности. Возраст пациенток также не коррелирует с изменениями размеров или исходами эндометриоза яичников. Среди 25 эндометриоидных кист децидуализация, абсцесс и разрыв капсулы встречались в 12, 4 и 4% случаев соответственно. Эти эффекты были обнаружены только в увеличивающихся кистах и не были отмечены в стабильных или регрессирующих кистах [11]. По мнению авторов, во время беременности хирургическое удаление эндометриоза яичников при отсутствии осложнений не требуется.

Согласно другим, более поздним, данным обзора литературы, от 8,8 до 39% эндометриоидных кист увеличиваются во время беременности [12, 13]. По результатам анализа Benaglia, в 33% случаев кисты не изменялись во время беременности, увеличивались в 8%, уменьшались в 13%, в оставшихся 46% кисты переставали идентифицироваться при динамическом наблюдении. Для объяснения этого феномена были выдвинуты различные гипотезы. Прекращение менструальных циклов может быть фактором, потенциально участвующим в различном «поведении» эндометриоидных кист во время беременности. Кроме того, индивидуальные гистологические характеристики каждой эндометриоидной кисты, вероятно, связаны с вариабельностью таких

модификаций «поведения» во время беременности, поскольку их уменьшение происходит только в отдельных случаях. Было выдвинуто предположение о том, что эндометриоидные кисты, покрытые эндометрием, более подвержены децидуализации, могут подвергаться регрессии и даже «исчезать» [16].

Отдельные публикации описывают только рост эндометриоидных очагов с последующим оперативным вмешательством во время беременности [17, 18]. Причем поражения, в конечном итоге приводящие к кровотечению, могут развиваться во время беременности даже без каких-либо предварительных данных о наличии эндометриоза [19].

Согласно мнению Leone Roberti Maggiore, в 33% случаев из 14 пациентки с разрывами эндометриоидных кист во время беременности перенесли хирургическое вмешательство по поводу эндометриоза в анамнезе, в 36% случаев эндометриоидная киста яичников выявлялась с помощью ультразвукового исследования в начале беременности или до зачатия. В 50% случаев диагноз был поставлен при операции, но бессимптомных случаев не было — состояние сопровождалось болью, гиповолемическим шоком и другими симптомами [20].

В целом результаты анализа корреляции между беременностью и болью, связанной с эндометриозом, противоречивы, и нет никаких доказательств того, что беременность в целом поможет уменьшить боль, связанную с эндометриозом [21].

Децидуализация в очагах эндометриоза при беременности

Децидуализация включает в себя увеличение секреции железистого эпителия, ремоделирование сосудов, накопление и адаптацию иммунных клеток, а также дифференцировку стромальных фибробластов в большие, круглые секреторные эпителиоидные децидуальные клетки [22]. Хотя эндометриоидные поражения во время беременно-

сти могут представлять реакции, сходные с изменениями в эутопическом эндометрии [23, 20], не все очаги эндометриоза, по-видимому, децидуализируются во время беременности [24, 20]. Некоторые авторы предполагают, что начальное расширение эндометриоидного поражения как следствие децидуализации и инфильтрации иммунными клетками — первый шаг к окончательной регрессии (рис. 1, 2) [11, 16].

Гистопатологические исследования эндометриоидных поражений во время беременности демонстрируют атрофическую эпителиальную оболочку, которая окружена узлами сильно децидуализированной эндометриальной стромы, отеками и геморрагическими изменениями от слизистой оболочки к серозной поверхности поражения [25]. Тенденция эндометриоидных очагов во время беременности к фиброзу была описана давно [26, 27]. Clement (2007) подчеркивает, что диагностика эндометриоза у беременных может быть пропущена при микроскопическом исследовании, поскольку уплощенные эпителиальные клетки могут быть ошибочно приняты за эндотелиальные или мезотелиальные клетки, что приводит к диагностике эктопической децидуальной ткани, а не эндометриоза [28]. Однако другие исследования обнаружили также, что беременность связана с повышенной пролиферацией клеток как в стромальной, так и в железистой ткани [29].

Хотя некоторые данные подтверждают атрофический эффект связанных с беременностью изменений на эндометриоидные поражения, не все поражения демонстрируют этот эффект [21]. Одна и та же эндометриоидная киста может демонстрировать различную динамику роста в сопоставимых условиях [21]. Так, например, описан случай быстрого роста с выраженной васкуляризацией внутри кисты во время первой беременности, при этом в последующие 6 месяцев после прерывания беременности путем выскабливания эндометриоидная киста не

Рис. 1. Фрагмент капсулы эндометриоидной кисты, железисто-кистозный вариант с хорошо выраженной эпителиальной выстилкой и субэпителиальной основой с признаками децидуализации, х100 (собственные наблюдения)

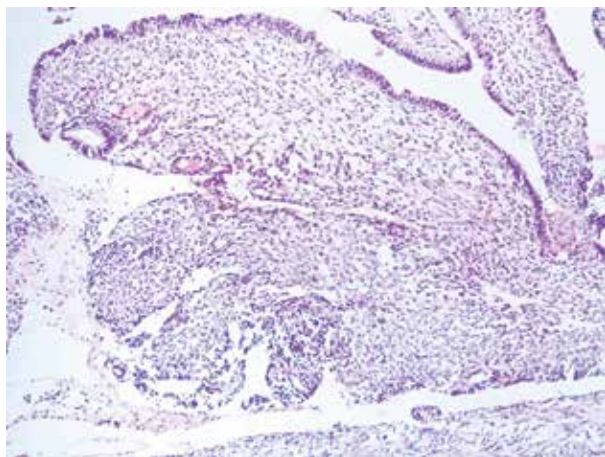
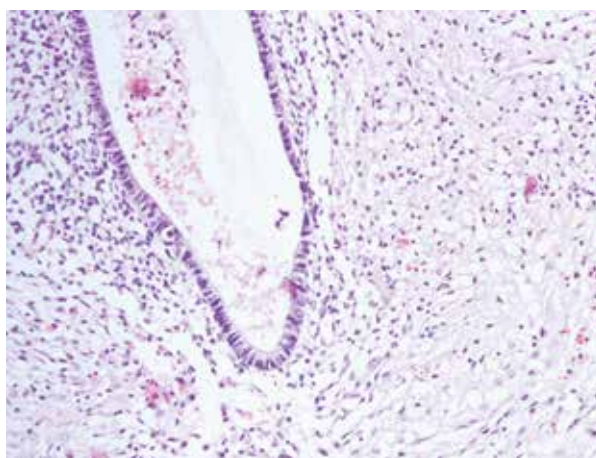


Рис. 2. Фрагмент капсулы эндометриоидной кисты, железисто-кистозный вариант с хорошо выраженной эпителиальной выстилкой и субэпителиальной основой с признаками выраженной децидуализации, кистозно-трансформированной железы, гемосидерозом, х400 (собственное наблюдение)



изменялась, затем отмечались регрессия в размерах и потеря разрастаний внутри кисты до 15 недель гестации при последующей беременности [30]. Разные эндометриоидные кисты могут проявлять различные характеристики роста во время беременности: один из описанных в литературе случаев представлял отсутствие изменений ультразвуковых признаков в одном яичнике во время беременности, в то время как в другом яичнике наблюдали интенсивные изменения в период гестации [31].

Несколько благоприятных ранних наблюдений и очень ограниченные возможности лечения эндометриоза, похоже, породили миф о благотворном влиянии беременности и начале так называемой терапии «псевдобеременности».

Временной интервал между оперативным лечением и наступлением беременности, а также информация о том, были ли эндометриоидные поражения только диагностированы или (частично) иссечены, редко сообщаются, что препятствует дифферен-

циации между эффектами хирургии и беременностью [21]. Очень вероятно, что более крупные опухоли, особенно при появлении признаков децидуализации, имитирующей злокачественность (рис. 3), будут чаще направляться на специализированное гинекологическое обследование [12, 20].

Несмотря на такую ультразвуковую картину децидуализации эндометриоидных кист, имеющих доброкачественное течение, необходимо помнить, что злокачественная трансформация, встречающаяся чаще после 40 лет, может произойти во время беременности [32, 33, 34].

Осложнения эндометриоидных кист во время беременности

Согласно недавнему обзору анализа эндометриоидных кист и беременности [20], в трех случаях отмечены симптомы «острого» живота, что привело к операции во время беременности с дрениро-

Рис. 3. Эхографические признаки децидуализированной эндометриомы. Однокамерная киста, содержащая гетероэхогенную жидкость и негладкую внутреннюю стенку с выступающими эхогенными закругленными папиллярными выступами [21]



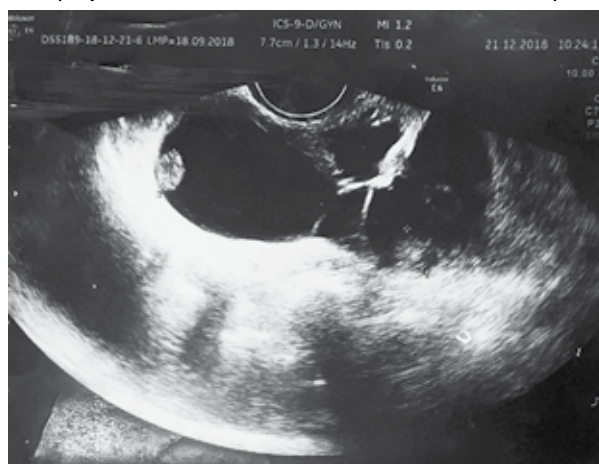
Рис. 5. В проекции правого яичника солидное, гетерогенное аваскулярное при цветном доплеровском картировании образование размерами 50x43x45 мм



Рис. 4. В проекции левого яичника жидкостное эхогенное многокамерное образование размерами 105x90x88 мм



Рис. 6. Левый яичник 95x62 мм, в нем эхогенное трехкамерное образование с мелкодисперсной взвесью; размеры кист – 45 мм (с пристеночным эхогенным включением 7 мм), 41 мм и 54 мм (с пристеночным эхогенным включением 9 мм)



ванием абсцесса. В одном случае операция была выполнена в 35 недель по поводу клинического подозрения на острый аппендицит, во втором дренирование абсцесса яичника было выполнено во II триместре. Еще в одном наблюдении 30-летняя женщина впервые перенесла аппендэктомию на 24-й неделе беременности по поводу острого аппендицита из-за децидуализированного эндометриоза. Затем во время второй лапаротомии на 28-й неделе беременности было выполнено одностороннее удаление придатков по поводу абсцесса эндометриоидной кисты яичника. Диагноз был поставлен при предоперационном ультразвуковом исследовании и подтвержден гистологическим исследованием. Хотя инфицированная эндометриоидная киста является крайне редким явлением, ее следует включать в дифференциальную диагностику боли в области таза во время беременности, особенно у женщин с эндометриозом в анамнезе. По мнению авторов обзора [20], такие осложнения во время беременности, как инфицирование, увеличение в размерах и разрыв кист, встречаются редко. Но они должны подразумеваться в дифференциальной диагностике тазовых болей во время беременности.

В любом случае, если встает вопрос об оперативном лечении эндометриоидных кист во время беременности, то оно должно выполняться только опытным хирургом [35].

Собственное клиническое наблюдение

Пациентка К., 25 лет, обратилась в гинекологическое отделение клиники Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии в 2018 г. с жалобами на болезненные и обильные менструации, периодические боли внизу живота, не связанные с менструацией, диспареунию. Менархе с 13 лет. Менструации по 4–5 дней, регулярные, менструальный цикл 28–30 дней. Беременностей не было. Считала себя больной в течение последних 2 лет, когда стала отмечать изменение характера менструального цикла – менструации стали более

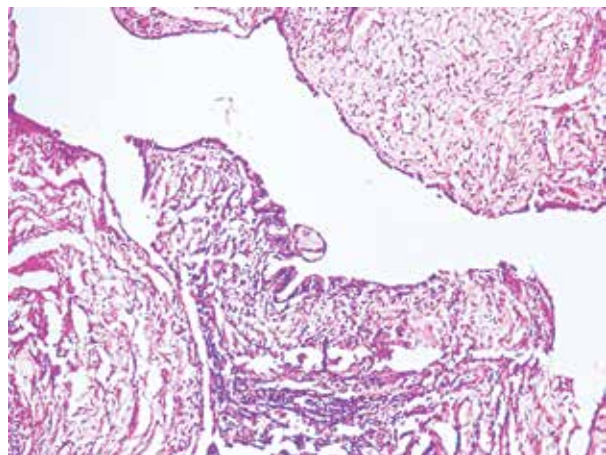
длительными (до 6–7 дней), обильными и болезненными. В течение последнего года присоединились жалобы на боли внизу живота, не связанные с менструацией, и боли во время полового акта. В связи с этим впервые обратилась к гинекологу по месту жительства в ноябре 2017 г., со слов пациентки, по данным ультразвукового исследования диагностирована киста левого яичника размерами до 4 см (медицинская документация не представлена). Киста расценена как функциональная на фоне воспалительного процесса. Назначена противовоспалительная терапия, на фоне которой пациентка отметила лишь частичное купирование болевого синдрома. Это привело к необходимости обращения в клинику Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза 12.03.2018 диагностировано увеличение размеров левого яичника за счет эхонегативного образования размерами 105×90×88 мм, с множеством камер и гиперэхогенными включениями в одной из камер (рис. 4). Правый яичник размерами 50×43×45 мм, увеличен за счет образования неоднородной структуры, аваскулярного, с гиперэхогенной исчерченностью и единичными мелкими кальцинатами (рис. 5). Заключение: опухоль левого яичника, тератома правого яичника? 15.03.2018 выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопии, удаления опухолей обоих яичников, гистероскопии. По результатам гистологического исследования установлено, что в левом яичнике – муцинозная аденома, в правом яичнике – зрелая тератома, в соскобе из полости матки – простая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия секреторного типа.

Через 6 месяцев с момента операции самостоятельно наступила беременность. При постановке на учет в 5 недель беременности жалоб не предъявляла, лабораторные данные в норме, при УЗИ патологии не выявлено. Однако при плановом обследовании в сроке 8 недель по данным УЗИ 06.11.2018 была диагностирована киста левого яичника размерами 46×35×42 мм. При последующем УЗИ в 12 недель (21.11.2018) размеры кисты составили 52×38×44 мм, а через неделю – 95×62 мм (рис. 6), при этом боли в левой подвздошной области усиливались.

В сроке беременности 14 недель 06.12.2018 пациентка поступила в частную клинику г. Ростова-на-Дону с жалобами на постоянные тянущие боли внизу живота. Заключение по данным бимануального осмотра и УЗИ: беременность 14 недель, риск низкой плацентации, опухоль левого яичника. Учитывая жалобы и размеры образования, была выполнена лапароскопия с удалением опухоли левого яичника. По данным гистологического анализа: эндометриоидная киста, кистозный вариант (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая полученные результаты гистологического исследования, был назначен дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности. Пациентка выписана на 2-е сутки после операции из стационара под наблюдение врача акушера-гинеколога женской консультации.

Рис. 7. Эндометриоидная киста, х100



Роды самостоятельные в срок 39 недель, родилась девочка, 48 см, 3350 г, 8–9 баллов по шкале Апгар.

В представленном случае необходимость хирургического лечения объяснялась возникшей угрозой осложнений со стороны опухоли из-за быстрого роста опухоли и выраженного болевого синдрома. Возможным условием пролонгирования беременности явилось применение гестагенов, а именно дидрогестерона.

Необходимость проведения гормонального лечения в послеоперационном периоде признается всеми специалистами, занимающимися проблемой эндометриоза. Назначение дидрогестерона по поводу эндометриоза обусловлено антипролиферативным эффектом и стимуляцией апоптоза в очагах [36]. Стоит отметить, что по инструкции дидрогестерон может использоваться не только в прегравидарной подготовке после оперативного лечения различных форм эндометриоза, но и применим в последующем как минимум до 20-й недели беременности, что делает данный препарат универсальным при наступлении беременности после оперативного лечения эндометриоза.

На сегодняшний день дидрогестерон является единственным гестагеном для лечения эндометриоза, одобренным для применения во время беременности, в то время как прочие гестагены для лечения эндометриоза противопоказаны во время беременности. Принимая во внимание тот факт, что при эндометриозе риск самопроизвольной потери беременности повышен в 1,7–3 раза, назначение дидрогестерона во время беременности является целесообразным, так как дидрогестерон доказанно снижает риск спорадического и привычного невынашивания беременности [37].

Нельзя не согласиться с мнением В. Leeners: поскольку мы обладаем лишь частичными знаниями этиологии эндометриоза, точное понимание взаимосвязей между беременностью и эндометриозом представляется маловероятным в ближайшем будущем [21].

Заключение

Результаты исследования влияния беременности на эндометриоз противоречивы, а беременность у женщин с эндометриозом не всегда связана с улучшением симптомов.

Литература/References

1. Sampson J.A. The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (Müllerian) type. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1922; 4: 451–512.
2. Sampson J.A. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1924; 38: 287–311.
3. Meigs J.V. Endometrial hematomas of the ovary. *Boston Med. Surg. J.* 1922; 187: 1–13.
4. Kistner R.W. Endometriosis and infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1959; 2: 877–89.
5. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457>.
6. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D., Barbieri R.L., Malspeis S., Willett W.C., Hunter D.J. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(5, Pt 1): 965–74. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8>.
7. Passos F., Calhaz-Jorge C., Graxca L.M. Endometriosis is a possible risk factor for spontaneous hemoperitoneum in the third trimester of pregnancy. *Fertil. Steril.* 2008; 89(1): 251–2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.009>.
8. Katorza E., Soriano D., Stockheim D., Mashiach R., Zolti M., Seidman D.S. et al. Severe intraabdominal bleeding caused by endometriotic lesions during the third trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(5): 501. e1–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.030>.
9. Chiodo I., Somigliana E., Douset B., Chapron C. Urohemoperitoneum during pregnancy with consequent fetal death in a patient with deep endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008; 15(2): 202–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2007.09.004>.
10. Denny E., Mann C.H. A clinical overview of endometriosis: a misunderstood disease. *Br. J. Nurs.* 2007; 16(18): 1112–6. <https://dx.doi.org/10.12968/bjon.2007.16.18.27503>.
11. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T., Fujita M., Yamamoto R., Kanagawa T. et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil. Steril.* 2010; 94(1): 78–84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.092>.
12. Pateman K., Moro F., Mavrellos D., Foo X., Hoo W.L., Jurkovic D. Natural history of ovarian endometrioma in pregnancy. *BMC Womens Health.* 2014; 14: 128. <https://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-14-128>.
13. Bailieux M., Bernard J.P., Benachi A., Defieux X. Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 100–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.037>.
14. Schmeler K.M., Mayo-Smith W.W., Peipert J.F., Weitzen S., Manuel M.D., Gordnier M.E. Adnexal masses in pregnancy: Surgery compared with observation. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(5, Pt 1): 1098–103. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000157465.99639.e5>.
15. Barbara A.G., Pamela J.P., Wui-Jin K., Stephen H.P., James G.D., Benjamin E.G. Cancer in the pregnant patient. In: *Principles and practice of gynecologic oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 501–28.
16. Benaglia L., Somigliana E., Calzolari L., Busnelli A., Cardellicchio L., Ragni G., Fedele L. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometriotic ovarian cysts. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29(9): 863–6. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.813476>.
17. Phupong V., Rungruxsirivorn T., Tantbirojn P., Triratanachai S., Vasuratna A. Infected endometrioma in pregnancy masquerading as acute appendicitis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004; 269(3): 219–20. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-003-0569-7>.
18. Sammour R.N., Leibovitz Z., Shapiro I., Degani S., Levitan Z., Aharoni A. et al. Decidualization of ovarian endometriosis during pregnancy mimicking malignancy. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24(9): 1289–94. <https://dx.doi.org/10.7863/jum.2005.24.9.1289>.
19. Bashir R.M., Montgomery E.A., Gupta P.K., Nauta R.M., Crockett S.A., Collea J.V., al-Kawas F.H. Massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy caused by ectopic decidua of the terminal ileum and colon. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90(8): 1325–7.
20. Maggiore U.L.R., Ferrero S., Mangili G., Bergamini A., Inversetti A., Giorgione V. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(1): 70–103. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv045>.
21. Leeners B., Damaso F., Ochsenbein-Kölble N., Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis – facts or fiction? *Hum. Reprod. Update.* 2018; 24(3): 290–9. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy004>.
22. Canlorbe G., Goubin-Versini I., Azria E., Abdul-Razak R., Muray J.M. Ectopic decidua: variability of presentation in pregnancy and differential diagnoses. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2012; 40(4): 235–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.02.008>.
23. Beavis A.L., Matsuo K., Grubbs B.H., Srivastava S.A., Truong C.M., Moffitt M.N. et al. Endometriosis in paraaortic lymph nodes during pregnancy: case report

- and review of literature. *Fertil. Steril.* 2011; 95(7): 2429. e9-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.157>.
24. *Setúbal A., Sidiropoulou Z., Torgal M., Casal E., Lourenço C., Koninckx P.* Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 442-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.009>.
 25. *Schweitzer K.J., van Bekkum E., de Groot C.J.M.* Endometriosis with intestinal perforation in term pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006; 93: 152-3.
 26. *McArthur J.W., Ulfelder H.* The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1965; 20(5): 709-33. <https://dx.doi.org/10.1097/00006254-196510000-00001>.
 27. *Schenken R.S., Williams R.F., Hodgen G.D.* Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157(6): 1392-6. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80230-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80230-2).
 28. *Clement P.B.* The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv. Anat. Pathol.* 2007; 14(4): 241-60. <https://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b>.
 29. *Cohen J., Naoura I., Castela M., N'Guyen Von T., Oster M., Fontaine R. et al.* Pregnancy affects morphology of induced endometriotic lesions in a mouse model through alteration of proliferation and angiogenesis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 183: 70-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.038>.
 30. *Barbieri M., Somigliana E., Oneda S., Ossola M.W., Acaia B., Fedele L.* Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity. *Hum. Reprod.* 2009; 24(8): 1818-24. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep089>.
 31. *Guerriero S., Ajossa S., Piras S., Parodo G., Melis G.B.* Serial ultrasonographic evaluation of a decidualized endometrioma in pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005; 26(3): 304-6. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.1986>.
 32. *Kobayashi F., Monma C., Nanbu K., Konishi I., Sagawa N., Mori T.* Rapid growth of an ovarian clear cell carcinoma expressing LH/hCG receptor arising from endometriosis during early pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62(2): 309-13. <https://dx.doi.org/10.1006/gyno.1996.0233>.
 33. *Sugiyama T., Nishida T., Kataoka A., Okura N., Iwanaga S., Yakushiji M.* A pregnant woman with clear adenocarcinoma of the ovary arising from endometriosis and with benign and borderline adenofibroma of the clear and endometrioid types. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997; 72(1): 47-50. [https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115\(96\)02645-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(96)02645-0).
 34. *Makrydimas G., Sotiriadis A., Paraskevaides E., Pavlidis N., Agnantis N., Lolis D.* Clear cell ovarian carcinoma in a pregnant woman with a history of infertility, endometriosis and unsuccessful IVF treatment. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24(5): 438-41.
 35. *Goh W., Bohrer J., Zalud I.* Management of the adnexal mass in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(2): 49-53. <https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000048>.
 36. *Liang B., Wu L., Xu H., Cheung C.W., Fung W.Y., Wong S.W., Wang C.C.* Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 32. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9>.
 37. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Каветладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р., Новгин Д.С.* Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. Трудный пациент. 2019; 17(1-2): 6-12. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kavetladze E.V., Shustova V.B., Tsoraeva Yu.R., Novginov D.S. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Difficult Patient/Trudnyi patsient.* 2019; 17(1-2): 6-12. (in Russian)].

Поступила 26.05.2020

Принята в печать 28.05.2020

Received 26.05.2020

Accepted 28.05.2020

Сведения об авторах:

Дубровина Светлана Олеговна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(918)558-51-13. E-mail: s.dubrovina@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43/38/2.

Берлим Юлия Дмитриевна, к.м.н., заведующий консультативно-поликлиническим отделением ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(918)500-23-56. E-mail: juliaberlim@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4582-0988>. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Гимбут Виталий Станиславович, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(863)232-18-40. E-mail: vgimbut@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-5608-5328>. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43/38/2.

Вовкочина Марина Ахмедовна, врач акушер-гинеколог научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(918)559-00-30. E-mail: Jordan-85@inbox.ru. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43/38/2.

Воронова Ольга Владимировна, заведующая отделением клинической патоморфологии и цитологии ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина"», Ростов-на-Дону. Тел.: +7(904)340-18-73. E-mail: 9043401873@mail.ru. 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а.

Александрова Анна Дмитриевна, врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(904)448-58-42. E-mail: anna221215@inbox.ru. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

About the authors:

Svetlana O. Dubrovina, MD, professor, the main scientific researcher of Scientific Research Institute of Obstetric and Pediatric of Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com. 344022, Rostov-On-Don, per. Nakhichevansky, 29, Russia.

Yuliya D. Berlim, PhD, MD, the Head of Department of the out-patient clinic of Rostov State Medical University. Tel.: +7(918)500-23-56. E-mail: juliaberlim@yandex.ru. 344022, Rostov-On-Don, per. Nakhichevansky, 29, Russia.

Vitaliy S. Gimbut, PhD, MD, senior scientific researcher of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University. Tel.: +7(863)232-18-40. E-mail: vgimbut@gmail.com. 344022, Rostov-On-Don, per. Nakhichevansky, 29, Russia.

Marina A. Vovkochina, gynecologist obstetrician of Scientific Research Institute of Obstetric and Pediatric of Rostov State Medical University. Tel.: +7(918)559-00-30. E-mail: Jordan-85@inbox.ru. 344022, Rostov-On-Don, per. Nakhichevansky, 29, Russia.

Olga V. Voronova, the leader of Department of clinical pathomorphology and cytology «Clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Rostov-on-Don. Tel.: +7(904)340-18-73. E-mail: 9043401873@mail.ru. 344011, Rostov-on-Don, Varfolomeeva 92a, Russia.

Anna D. Alexandrina, gynecologist obstetrician of Rostov State Medical University. Tel.: +7(904)448-58-42. E-mail: anna221215@inbox.ru. 344022, Rostov-On-Don, per. Nakhichevansky, 29, Russia.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2020

А.В. ШАКЛЕИН², А.Н. ДРОБИНСКАЯ², С.Ф. ДЕЛЬСУЗ¹, И.М. ДАВЫДОВ²,
Н.М. ПАСМАН^{1,2}, А.А. СТЕПАНОВА², А.В. КОЛЕСНИКОВА², Е.В. БЫСТРОВА²

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В ПРОГРАММЕ ВРТ (СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО) И ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

²Родильный дом ГБУЗ НСО ГКБ №1, Новосибирск, Россия

Актуальность. Вростание плаценты является актуальной проблемой современного акушерства. За последние десятилетия частота патологии увеличилась в 50 раз. Важность проблемы усиливается из-за массивных кровотечений, при которых материнская смертность достигает 7%. Вростание плаценты — одна из наиболее тяжелых аномалий, возникающая в результате частичного или полного отсутствия губчатого слоя децидуальной оболочки вследствие атрофических процессов в эндометрии.

Описание. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с индуцированной беременностью в программе ВРТ (суррогатное материнство) и вростанием плаценты. Подробно изложены механизмы патогенеза, а также методы родоразрешения при аномальной инвазии плаценты.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение является демонстрацией успешной реализации командного подхода при родоразрешении женщины с вростанием плаценты: внедрения современных диагностических и лечебных кровесберегающих технологий, хирургического метода родоразрешения, не требующего дополнительного разреза на матке.

Ключевые слова: вростание плаценты, дистрофические изменения эндометрия, кесарево сечение, эндоваскулярная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий.

Вклад авторов. Шаклеин А.В.: концепция исследования; Дробинская А.Н.: концепция и дизайн исследования; Дельсуз С.Ф.: обработка материала, написание текста рукописи; Пасман Н.М.: редактирование текста; Давыдов И.М., Колесникова А.В.: написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шаклеин А.В., Дробинская А.Н., Дельсуз С.Ф., Давыдов И.М., Пасман Н.М., Степанова А.А., Колесникова А.В., Быстрова Е.В. Родоразрешение пациентки с индуцированной беременностью в программе ВРТ (суррогатное материнство) и вростанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 181-85 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.181-85>

©A group of authors, 2020

A.V. SHAKLEIN², A.N. DROBINSKAYA², S.F. DELSUZ¹, I.M. DAVYDOV²,
N.M. PASMAN^{1,2}, A.A. STEPANOVA², A.V. KOLESNIKOVA², E.V. BYSTROVA²

DELIVERY IN A PATIENT WITH PREGNANCY INDUCED BY AN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (SURROGACY) PROGRAM AND WITH PLACENTA INCRETA

¹Novosibirsk National Research State University; Novosibirsk,

²Maternity Hospital, City Clinical Hospital One, Novosibirsk, Russia

Background. Placenta increta is a relevant problem of contemporary obstetrics. Over the past decade, the rate of this abnormality has increased by 50 times. The importance of the problem is increasing due to massive bleeding, in which the maternal mortality rate is as much as 7%. Placenta increta is one of the most severe abnormalities resulting from the partial or complete absence of the spongy layer of the decidua due to endometrial atrophic processes.

Case report. The article describes a clinical case of a patient with pregnancy induced by an assisted reproductive technology (surrogacy) program and placenta increta. It describes in detail the mechanisms of pathogenesis, as well as delivery methods for abnormal placental invasion.

Conclusion. The given clinical case is a demonstration of successfully applying a team approach during delivery in a woman with placenta increta: the introduction of current diagnostic and therapeutic blood-saving technologies and a surgical delivery method that does not require an additional uterine incision.

Keywords: *placenta increta, endometrial dystrophic changes, cesarean section, endovascular balloon occlusion of the common iliac arteries.*

Author contributions: Shaklein A.V.: concept of the investigation; Drobinskaya A.N.: concept and design of the investigation; Delsuz S.F.: material processing; writing the text of the manuscript; Pasman N.M.: editing the text; Davydov I.M., Kolesnikova A.V.: writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The publication has been prepared without sponsorship.

For reference: Shaklein A.V., Drobinskaya A.N., Delsuz S.F., Davydov I.M., Pasman N.M., Stepanova A.A., Kolesnikova A.V., Bystrova E.V. Delivery in a patient with induced pregnancy in an assisted reproductive technology (surrogacy) program and with placenta increta. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 181-85 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.181-85>

Частота врастания плаценты за последние десятилетия увеличилась в 50 раз (1 случай на 1000–500 родов в XXI в.) [1]. Тем самым аномальная инвазия плаценты является актуальной проблемой современности, неизбежно сопровождающейся массивным, угрожающим жизни кровотечением [2, 3].

Аномальная инвазия плаценты – одна из наиболее тяжелых аномалий, приводящая к серьезным осложнениям беременности, возникающая в результате частичного или полного отсутствия губчатого слоя децидуальной оболочки вследствие атрофических процессов в эндометрии.

Целью поиска нового подхода к ведению пациенток с врастанием плаценты является сохранение репродуктивной функции.

Любая форма повреждения целостности слизистой оболочки матки связана с возможностью врастания плаценты при последующих беременностях. Основной причиной врастания плаценты являются предшествующие операции кесарева сечения [4]. Недавно было обнаружено, что гистероскопическая хирургия, резекция эндометрия и эмболизация маточной артерии также могут привести к последующему врастанию плаценты. Интересно, что процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сопровождающиеся иногда минимальной травмой эндометрия, и некоторые виды патологии матки: двурогая матка, аденомиоз, субмукозная миома, косвенно влияющие на структуру органа, также могут быть связаны с последующим врастанием плаценты [5].

Irving и Hertig в 1937 г. были первыми, кто предположил, что патологическая основа врастания плаценты – полное или частичное отсутствие *decidua basalis* (децидуальной оболочки). С тех пор было предложено несколько концепций для объяснения того, почему и как происходит врастание плаценты [6, 7]. Самая старая концепция основана на теоретическом первичном дефекте биологии трофобласта, приводящем к чрезмерной инвазии в эндометрий и миометрий. В настоящее время гипотеза аномальной плацентации основана на том, что вторичные дефекты эндометрия и миометрия приводят к неспособности нормальной децидуализации в области рубца на матке, что допускает аномально глубокую плацентацию. Также было высказано предположение об аномальной васкуляризации с вторичной локализованной гипоксией, приводящей как к дефектной децидуализации, так и к чрезмерной трофобластической инвазии [6, 7].

Одной из задач, поставленных при родоразрешении пациенток с аномальным прикреплением плаценты, является уменьшение объема интра- и послеоперационной кровопотери. Необходимо использовать оптимальную хирургическую технику гемостаза, позволяющую проводить органосохраняющую операцию без риска неблагоприятных исходов для матери. Таким методом служит комплексный гемостаз.

В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова разработаны различные методики хирургического гемостаза, одними из которых являются двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий, временная окклюзия общих подвздошных артерий и комплексный компрессионный гемостаз (получены 3 патента) [8–11].

Клиническое наблюдение

В представляемом клиническом наблюдении метод комплексного гемостаза показал его высокую эффективность и безопасность при минимальном общем объеме кровопотери.

В родильный дом ГБУЗ НСО ГКБ №1 поступила пациентка 29 лет с диагнозом: Беременность III, 33 недели, индуцированная в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Роды III. Продольное положение, головное предлежание плода. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубец на матке после 2 операций кесарева сечения. Полное предлежание плаценты. Ожирение I степени. Анемия сложного генеза средней степени тяжести.

Беременная являлась суррогатной матерью; беременность наступила при переносе эмбриона генетических родителей, полученного в программе ЭКО.

Представляет интерес репродуктивный анамнез генетической матери, которая дважды ранее пыталась прибегнуть к программе суррогатного материнства, и обе предыдущие беременности заканчивались невынашиванием.

Акушерский анамнез беременной – суррогатной матери отягощен. Данная беременность являлась третьей. В анамнезе двое родов: 2009 г. – кесарево сечение в 39 недель по поводу вторичной слабости родовой деятельности, оперативные роды живым доношенным мальчиком массой 3260 г, ребенок здоров; в 2016 г. – кесарево сечение в 39 недель по

поводу неполноценного рубца на матке, оперативные роды живым доношенным мальчиком массой 3310 г, ребенок здоров.

За 2 месяца до программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для оценки состояния рубцов на матке пациентке проведена диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия. Подтвержден полноценный рубец на матке. Эндометрий в фазе пролиферации (по данным гистологического заключения).

На учет по поводу беременности пациентка встала при сроке 7–8 недель. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) плода в скрининговые сроки (11–12 и 19 недель) выявлено предлежание плаценты с признаками врастания в переднюю стенку матки. При проведении магнитно-резонансной томографии плацентарной площадки – подозрение на врастание плаценты. Пациентка была информирована об имеющейся аномальной плацентации и расположении плаценты и о возможном расширении объема операции. При сроке беременности 33–34 недели беременная была направлена на дорожную госпитализацию в родильный дом ГБУЗ ГКБ №1 для подготовки к родоразрешению.

Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Жалоб на момент осмотра не предъявляла. Гемодинамические показатели оставались стабильными. Общая прибавка веса за беременность 9 кг.

Проведен консилиум по тактике родоразрешения и технологического обеспечения операции с участием руководителей родильного дома и ГБУЗ ГКБ №1, акушеров-гинекологов, сосудистых хирургов, реаниматологов, специалистов по лучевой диагностике. Учитывая полное предлежание плаценты, подозрение на врастание плаценты, запланировано родоразрешение путем операции кесарева сечения с временной эндоваскулярной баллонной окклюзией общих подвздошных артерий. В операционную бригаду привлечены рентгенохирург и врач-уролог. Анестезиологическая концепция: сочетанная анестезия в условиях работающего реинфузора.

За сутки до операции начата подготовка в палате интенсивной терапии, включающая установку центрального венозного катетера под контролем УЗ-навигации.

На третьи сутки от поступления в стационар пациентка переведена в операционную. Срок гестации на момент родоразрешения 33–34 недели. В условиях расширенного мониторинга, проведенной эпидуральной анестезии были пунктированы правая и левая бедренные артерии и в них по Сельдингеру установлены интродьюсеры 6F. Через них на проводниках заведены баллонные катетеры РТА Armada-35 7,0×8,0 мм. Катетеры позиционированы в общих подвздошных артериях с двух сторон под контролем УЗИ. Выполнена пробная временная окклюзия правой, затем левой общих подвздошных артерий. По данным УЗИ – артерии полностью окклюзированы баллонами.

В условиях многокомпонентной сбалансированной сочетанной общей анестезии с искусственной вентиляцией легких проведена лапаротомия

по Пфанненштилю. Пузырно-маточная складка вскрыта поперечным разрезом, отсепарована книзу острым и тупым путем, при отсепаровывании кровотоцит. Мочевой пузырь интимно спаян в области нижнего сегмента с передней стенкой матки. Плацента располагалась по задней стенке матки с переходом на переднюю. Отмечалось прорастание плаценты в переднюю стенку матки (в области нижнего сегмента и по правому ребру матки) с врастанием в стенку мочевого пузыря. Полость матки вскрыта поперечным разрезом в нижнем сегменте. На 2-й минуте, по краю плаценты, без затруднения за головку извлечен живой недоношенный ребенок женского пола с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, весом 2340 г, ростом 45 см.

Выполнена окклюзия общих подвздошных артерий с обеих сторон баллонными катетерами, давлением инфляции до 7 атм. Произведена перевязка маточных артерий с двух сторон. Произведено иссечение передней стенки матки 5×10 см с участком врастания плаценты. Отмечено врастание плаценты в стенку мочевого пузыря на участке 0,5×1 см. Удалить механическим путем этот участок не представлялось возможным. Выполнена биопсия. Учитывая небольшие размеры участка инвазии, отсутствие кровотечения из него после гемостаза, решено воздержаться от резекции мочевого пузыря. Дефляция баллонов. По данным УЗИ – кровоток по нижним конечностям полностью восстановлен. Интраоперационно состояние пациентки стабильное: АД 120/70 мм рт.ст., пульс 75 в минуту, сердечный выброс 7 л/мин. Общая кровопотеря 1500 мл, что составило 24,1% объема циркулирующей крови (ОЦК). Восполнение: 2550 мл (Стерофундин – 2500 мл; трансфузия аутоэритроцитов – 550 мл). Аппарат для реинфузии Medtronic Autolog.

Показатели тромбоэластограммы – вязко-эластические свойства сгустка в пределах референсных значений, патологический фибринолиз отсутствует.

Ранний и поздний послеоперационные периоды протекали без особенностей. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений родильнице в послеоперационном периоде с 1-х суток назначены низкомолекулярные гепарины. На 4-е сутки пациентка переведена из палаты интенсивной терапии в акушерское отделение №1.

Пациентка выписана из родильного дома на 7-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке: 7-е сутки после операции кесарева сечения. Полное предлежание плаценты. Врастание плаценты в область рубца по передней стенке матки и по ребру, в заднюю стенку мочевого пузыря. Спаечный процесс в малом тазу. Оперативные преждевременные роды живой недоношенной девочкой массой 2340 г, ростом 45 см при сроке беременности 33–34 недели (кесарево сечение в нижнем сегменте). Перевязка маточных артерий с обеих сторон. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий с обеих сторон. Метропластика. Острая патологическая кровопотеря (1500 мл – 24,1% ОЦК). Трансфузия аутоэритроцитов.

Лабораторные показатели при выписке без патологии.

По данным УЗИ матки и мочевого пузыря патологических изменений отмечено не было.

По результатам гистологического исследования № 155297 от 23.04.2019 г. в срезах стенки матки децидуальная ткань расположена на границе с миометрием, где видны ворсины плаценты. В толще миометрия отек, кровоизлияния, склероз части сосудов, лакуны с ворсинами плаценты. В межмышечных пространствах миометрия видны клетки плаценты, ворсины плаценты в биоптате стенки мочевого пузыря. Патологический диагноз: вращение плаценты в миометрий и мочевого пузыря.

Ребенок переведен в детскую клиническую больницу №4 им. В.С. Герасьева г. Новосибирска. Состояние новорожденного при переводе средней степени тяжести, стабильное. Частота сердечных сокращений — 145 в минуту; частота дыхательных движений — 49 в минуту; АД — 60/35 мм рт.ст.; SatO₂ — 94%; температура — 36,6°C; Sil-Dow 2 балла. Дыхание: самостоятельное с дотацией увлажненного кислорода через лицевую маску с клапаном Вентури, FiO₂ — 30%. Выживался в открытой реанимационной системе для новорожденных. Кормление адаптированной молочной смесью Similac N усваивал. Установлен желудочный зонд, по зонду отделяемого нет. Желтуха с 3-х суток, к моменту перевода сохранялась I степени. Диурез: 218,0 мл. Почасовой диурез: 3,9 мл/кг/ч. Вес: 2316 г. Динамика веса: +69 г/сут. Диагноз при переводе: основной — респираторный дистресс-синдром средней степени тяжести. Осложнения — дыхательная недостаточность I. Сопутствующий — синдром персистирующего фетального кровообращения (ООО, ОАП); конъюгационная желтуха I степени. Фон — недоношенность 33 недели. Асфиксия умеренная при рождении. Ребенок выписан из детской больницы в удовлетворительном состоянии через 3 недели. В настоящее время девочка растет и развивается нормально.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является демонстрацией успешной реализации командного подхода при родоразрешении такого сложного контингента, как беременные с вращением плаценты: внедрения современных диагностических и лечебных кровосберегающих технологий, хирургического метода родоразрешения, не требующего дополнительного разреза на матке.

Литература / References

1. Ran Cui, Menghui Li, Junli Lu, Huimin Bai, Zhenyu Zhang. Management strategies for patients with placenta accreta spectrum disorders who underwent

pregnancy termination in the second trimester: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 298. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-1935-6>.

2. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M., Colmorn L.B., Klungsoyr K., Bjarnadóttir R.I. et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: Results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. BJOG. 2015; 123(8): 1348-55. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13547>.
3. Silver R.M. Abnormal placentation: Placenta previa, vasa previa, and placenta accrete. Obstet. Gynecol. 2015; 126(3): 654-68. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001005>.
4. Shmakov R.G., Vinitskiy A.A., Chuprynin V.D., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T. Alternative approaches to surgical hemostasis in patients with morbidly adherent placenta undergoing fertility-sparing surgery. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32(12): 2042-8. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1424821>.
5. Kaser D.J., Melamed A., Bormann C.L., Myers D.E., Missmer S.A., Walsh B.W. et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. Fertil. Steril. 2015; 103(5): 1176-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.021>.
6. Jauniaux E., Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. Placenta. 2012; 33(4): 244-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.11.010>.
7. Jauniaux E., Bhide A., Burton G.J. Pathophysiology of accreta. In: Silver R., ed. Placenta accrete syndrome. Portland: CRC Press. 2017: 13-28.
8. Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Герасимов Ю.А., Шпиллюк М.А., Медведева А.А. Безопасность регионарной анестезии при родоразрешении беременных с вращением плаценты. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 92-7. [Korolev A.Yu., Pyregov A.V., Fedorova T.A., Shmakov R.G., Gerasimov Yu.A., Shpiluyuk M.A. et al. Safety of regional anesthesia during delivery in pregnant women with placenta increta. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2019; 1: 92-7. (in Russian)].
9. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Виноцкий А.А. Способ временной окклюзии общих подвздошных артерий при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RU 2625286 26.09.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Vinitskiy A.A. A method for temporary occlusion of the common iliac arteries during organ-sparing surgical delivery in patients with placenta increta. RU Patent for invention 2625286 dated September 26, 2016. (in Russian)].
10. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виноцкий А.А. Способ двухуровневого гемостаза при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RU 2626984 05.10.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinitskiy A.A. A method for two-level hemostasis during organ-sparing surgical delivery in patients with placenta increta. RU Patent for invention 2626984 dated May 10, 2016. (in Russian)].
11. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виноцкий А.А. Комплексный компрессионный гемостаз при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RU 2627633 13.12.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinitskiy A.A. Comprehensive compression hemostasis during organ-sparing surgical delivery in patients with placenta increta. RU Patent for invention 2627633 dated December 13, 2016. (in Russian)].

Поступила 29.11.2019

Принята в печать 07.02.2020

Received 29.11.2019

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Шаклеин Александр Васильевич, д.м.н., руководитель акушерско-гинекологической службы родильного дома ГБУЗ НСО ГKB №1.
Тел.: +7(913)921-54-02. E-mail: a_shaklein@mail.ru. 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 1.

Дробинская Алла Николаевна, к.м.н., главный внештатный анестезиолог-реаниматолог МЗ НСО по родовспоможению, главный врач ЦГБ НСО Бердска, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицины и психологии В. Зельмана ФГБОУ ВО «ННИГУ».

Тел.: +7(913)377-77-27. E-mail: drobinskayaa@mail.ru. 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2.

Дельсуз Софья Фаруковна, ординатор ФГБОУ ВО «ННИГУ». Тел.: +7(964)095-69-75. E-mail: delya_djal-side@mail.ru. 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2.

Давыдов Илья Михайлович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации родильного дома ГБУЗ НСО ГКБ №1, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории. Тел.: +7(913)913-86-10. E-mail: newlife_nsk@mail.ru. 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 1.

Пасман Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, акушер-гинеколог высшей категории, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана ФГБОУ ВО «ННИГУ»; директор ООО «Клиника профессора Пасман». Тел.: +7(913)916-25-91. E-mail: nmpasman@gmail.com.

630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2.

Степанова Анастасия Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением акушерской патологии беременных родильного дома ГБУЗ НСО ГКБ №1, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории. Тел.: +7(913)9067367. E-mail: Ste3550@yandex.ru. 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 1.

Колесникова Александра Владимировна, врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ НСО ГКБ №1. Тел.: +7(913)709-16-60. E-mail: sasha_kol@mail.ru.

630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 1.

Быстрова Евгения Валерьевна, заведующая 1-м акушерским отделением, врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ НСО ГКБ №1.

Тел.: +7(913)018-44-97. E-mail: bystrova.e.v@mail.ru. 630047, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 1.

About the authors:

Aleksandr V. Shaklein, MD, Head of the Obstetric and Gynecological Service of Maternity Hospital №1. Tel.: +7(913)921-54-02. E-mail: a_shaklein@mail.ru.

1 Zaleskogo Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation.

Alla N. Drobinskaya, PhD, Chief external resuscitator MOH NSO for childbirth, Head doctor of the Central City Hospital NSO Berdsk, Associate professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care NNRSU. Tel.: +7(913)377-77-27. E-mail: drobinskayaa@mail.ru.

2 Pirogova Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation.

Sofya F. Delsuz, Medical Resident, NNRSU. Tel.: +7(964)0956975. E-mail: delya_djal-side@mail.ru; 2 Pirogova Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation.

Ilya M. Davydov, Head of Anesthesiology and Intensive Care №1 of Maternity Hospital MCH №1, anesthesiologist-resuscitator of the highest qualification category.

Tel.: +7(913)9138610. E-mail: newlife_nsk@mail.ru. 1 Zaleskogo Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation.

Natalya M. Pasman, MD, PhD, Professor, Obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NNRSU; Director of «Professor Pasman clinic» LLC. Tel.: +7(913)916-25-91. E-mail: nmpasman@gmail.com. 2 Pirogova Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation.

Anastasia A. Stepanova, PhD, Head of the Department of Obstetrics Pathology of Pregnant of Maternity Hospital MCH №1, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category. Tel.: +7 (913)906-73-67. E-mail: Ste3550@yandex.ru. 1 Zaleskogo Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation.

Aleksandra V. Kolesnikova, obstetrician-gynecologist of Maternity Hospital MCH №1. Tel.: +7 (913)709-16-60.

E-mail: sasha_kol@mail.ru. 1 Zaleskogo Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation.

Evgeniya V. Bystrova, Head of the Postpartum Department, obstetrician-gynecologist of the Maternity Hospital MCH №1. ,

Tel.: +7(913)018-44-97. E-mail: bystrova.e.v@mail.ru. 1 Zaleskogo Str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation.

© Коллектив авторов, 2020

Т.В. ТАЗИНА¹, О.С. АЛЕШКИНА², Р.А. АГАЯН²**ЯИЧНИКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

²Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №8», Рязань, Россия**Актуальность.** Вопросы изучения редких форм эктопической беременности остаются актуальными до настоящего времени.**Описание.** В данной статье продемонстрировано клиническое наблюдение хирургического лечения пациентки с яичниковой беременностью, сделан акцент на диагностические трудности на дооперационном этапе, а также важность и целесообразность оценки совокупности факторов риска внематочной беременности, анамнестических данных, клинической картины, динамических показателей β -ХГЧ в сыворотке крови и ультразвуковых методов диагностики. Современные диагностические возможности определяют выбор лечебной тактики в сторону наименее инвазивных вмешательств с использованием органосохраняющих высокотехнологичных методик.**Заключение.** Анализ случаев редких форм эктопической беременности важен для клинической практики акушера-гинеколога.**Ключевые слова:** внематочная беременность, яичниковая беременность, диагностика, УЗИ, лапароскопия, лечение, ХГЧ.**Вклад авторов.** Тазина Т.В., Алешкина О.С., Агаян Р.А.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.Для цитирования: Тазина Т.В., Алешкина О.С., Агаян Р.А. Яичниковая беременность. Акушерство и гинекология. 2020; 5:186-90
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.186-90>

©A group of authors, 2020

T.V. TAZINA¹, O.S. ALESHKINA², R.A. AGAYAN²**OVARIAN PREGNANCY**¹Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia²City Clinical Hospital Eight, Ryazan, Russia**Background.** Studying the rare forms of ectopic pregnancy remains relevant to the present day.**Case report.** This paper describes a clinical case of surgical treatment in a patient with ovarian pregnancy and focuses on preoperative diagnostic difficulties and the importance and appropriateness of assessing the totality of risk factors for ectopic pregnancy, medical history data, clinical presentations, serum β -hCG level changes, and diagnostic ultrasound techniques. The current diagnostic capabilities determine the choice of therapeutic policies addressing the least invasive interventions using high-tech organ-sparing procedures.**Conclusion.** It is important to analyze cases of rare forms of ectopic pregnancy for an obstetrician/gynecologist's clinical practice.**Keywords:** ectopic pregnancy, ovarian pregnancy, diagnosis, ultrasonography, laparoscopy, treatment, hCG.**Author contributions.** Tazina T.V., Aleshkina O.S., Agayan R.A.: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript.**Conflict of interests.** The authors declare that there are no possible conflicts of interest.**Financing.** The investigation has not been sponsored.For reference: Tazina T.V., Aleshkina O.S., Agayan R.A. Ovarian pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 186-90 (In Russian).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.186-90>

Внематочная (эктопическая) беременность (ВБ) — беременность, при которой имплантация плодного яйца произошла вне полости матки [1, 2].

Эктопическая беременность относится к репродуктивным потерям и до настоящего времени про-

должает оставаться одной из проблем акушерства, угрожающей не только последующей фертильности, но и жизни женщины.

По данным Росстата Российской Федерации, в 2017 г. внематочная беременность стала причиной

материнской смертности в 12 случаях из 149, что составило 8,1%, в 2018 г. этот показатель снизился в 2 раза и составил 4,1% — 6 случаев из 146 [3].

За последнее десятилетие отмечена тенденция к неуклонному росту частоты внематочной беременности во всем мире: так, в 50–60-х гг. XX в. частота этой патологии составляла в среднем 0,4%, в наши дни, по некоторым данным, достигает 2,4%, а среди беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — до 5% [4]. Указанную тенденцию связывают с частотой воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и, возможно, с увеличением частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5].

Анализ законченных клинических случаев в ГБУ РО «Городская клиническая больница №8» за 10-летний период (2009–2018 гг.) показал, что случаев материнской смертности, связанной с внематочной беременностью, за эти годы не отмечено. При этом частота эктопической беременности составила от 2,05 до 3,25% всех случаев госпитализации по поводу патологии беременности, включая потери беременности. Наибольшая частота заболеваемости (3,15 и 3,25%) отмечалась в 2012–2013 гг., что, вероятно, связано с началом активного использования ВРТ в этот период в нашем регионе (рис. 1) [6].

Факторами риска эктопической беременности являются: операции на маточных трубах, эктопические беременности в анамнезе, ВЗОМТ, внутриматочная контрацепция, внутриматочные вмешательства, бесплодие, возраст матери старше 35 лет, курение [7, 8], применение оральных контрацептивов [7], пороки развития половых органов, эндометриоз, наличие рубца на матке после кесарева сечения [8].

Яичниковая беременность (ЯБ) — крайне редкая форма внематочной беременности, встречающаяся с частотой 0,4–1,3% всех видов эктопической беременности. Это также подтверждается данными ГБУ РО «ГКБ №8». За последние 10 лет частота ЯБ

составляла от 0,47% до 1,27%. Следует подчеркнуть, что в 2016 и 2018 гг. данный вид патологии в лечебном учреждении не зарегистрирован, хотя заболеваемость эктопической беременностью в этот период оставалась на прежнем уровне (рис. 2, 3).

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 32 лет, поступила в 4-е гинекологическое отделение ГБУ РО «ГКБ №8» 26.08.2019 с жалобами на незначительные боли внизу живота, задержку менструации, периодические мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Менструальная функция: менархе в 14 лет, установились сразу, через 26–28 дней по 5–6 дней, безболезненные, в течение 3 лет менструальный цикл нарушен, отмечает задержки менструации до 40–45 дней, менструации умеренные, периодически — болезненные. Дата начала последней менструации 07.07.2019 (в срок). Половая жизнь с 21 года. В браке 2 года. Беременностей в анамнезе не было. В настоящее время контрацепцию не использует. Гинекологические заболевания: нарушение менструального цикла, первичное бесплодие неуточненного генеза. Экстрагенитальных заболеваний не выявлено. Травмы, аллергические реакции и гемотрансфузии отрицает. Курит 8–10 сигарет в сутки.

Из анамнеза заболевания: в течение 1,5 лет в отсутствие контрацепции беременность не наступала, в марте 2019 г. амбулаторно проводилось прегравидарное консультирование, проведено базовое обследование согласно клиническому протоколу МАРС «Прегравидарная подготовка» 2016 г. [9]. Назначено обследование по поводу бесплодия в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденным Приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. №572н [10]. В качестве прегравидарной подготовки назначена фолиевая кисло-

Рис. 1. Частота случаев эктопической беременности среди всех случаев патологии беременности, включая потери беременности

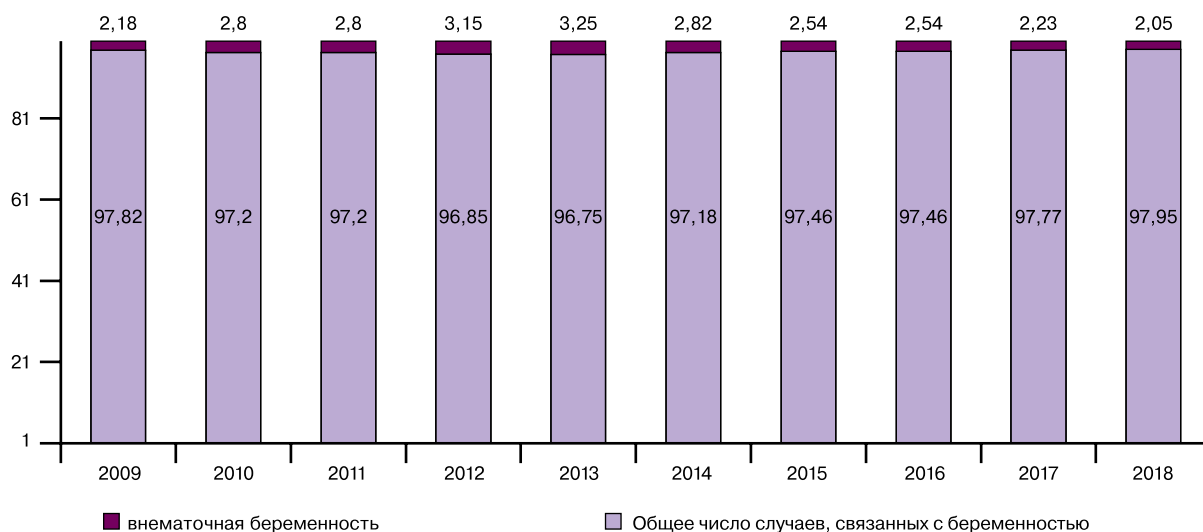
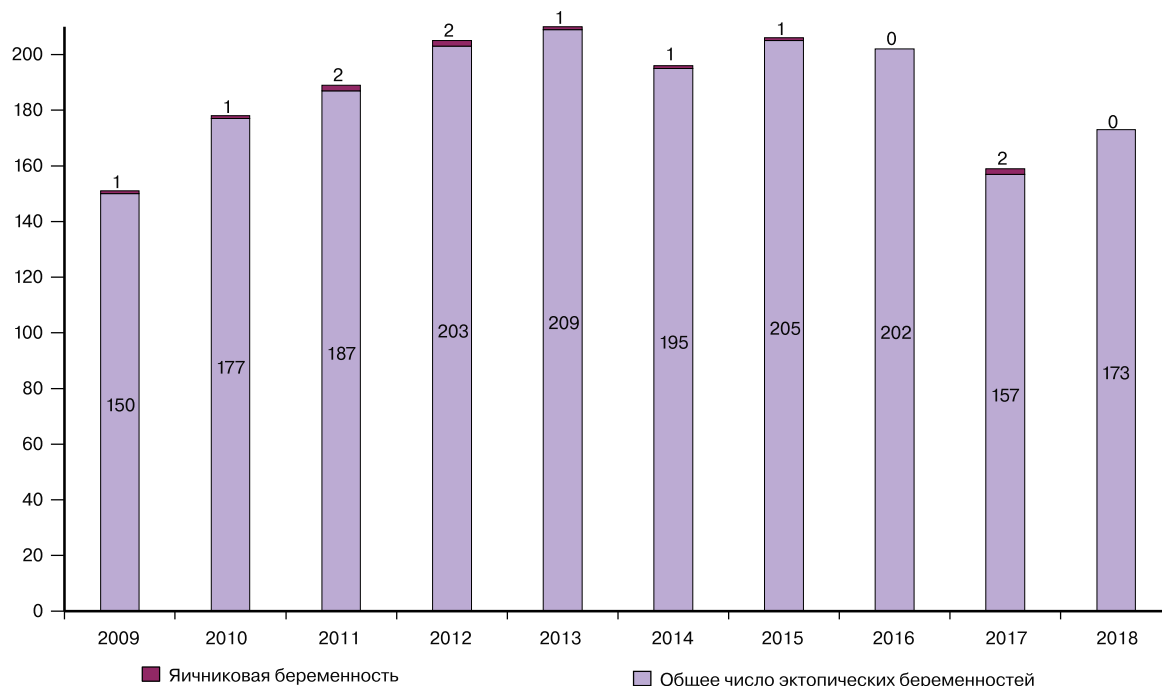


Рис. 2. Количество (абсолютные цифры) эктопической и яичниковой беременности в ГБУ РО «ГКБ №8» за 2009–2018 гг.



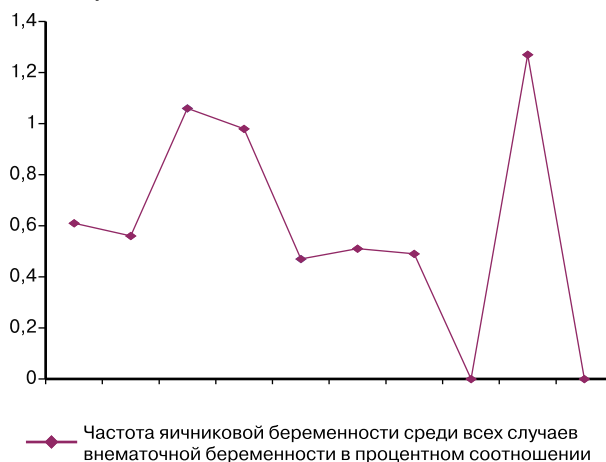
та 400 мкг в сутки, также с учетом нарушения регулярности менструального цикла и подозрения на наличие недостаточности лютеиновой фазы пациентке эмпирически были назначены гестагены во 2-ю фазу менструального цикла; в течение 4 месяцев с марта 2019 г. получала микронизированный прогестерон в дозе 200 мкг в сутки с 16-го по 25-й день цикла перорально. На фоне приема гестагенов отмечены нормализация менструального цикла, купирование симптомов дисменореи. Данная беременность наступила на фоне приема прогестерона.

На момент обращения в стационар считала себя беременной. 12.08.2019 самостоятельно выполнила мочевой тест на хорионический гонадотропин (ХГЧ) в связи с задержкой менструации. Обращалась в женскую консультацию по месту жительства для постановки на учет по беременности, УЗИ амбулаторно не проводилось. 25.08.2019 г. появились жалобы на тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей, в связи с чем гинекологом поликлиники направлена на стационарное лечение в ГБУ РО «ГКБ №8» с диагнозом «Угрожающий аборт при беременности малого срока».

При поступлении общее состояние женщины удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Пульс 76 в минуту. Артериальное давление 110/70 и 115/70 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах.

Гинекологический осмотр: шейка чистая, зев закрыт, матка увеличена до 6 недель, движения за шейку матки безболезненны, придатки не определяются, область их безболезненна, выделения сукровичные, умеренные.

Рис. 3. Частота яичниковой беременности (процентное соотношение) среди всех случаев внематочной беременности в ГБУ РО «ГКБ №8» за 2009–2018 гг.



26.08.2019 выполнено УЗИ, заключение: данных за маточную и эктопическую беременность не выявлено.

В-ХГЧ от 27.09.2019 – 18 645 мЕд/мл.

28.08.2019 у пациентки появились жалобы на усиление ярких кровянистых выделений из половых путей, в связи с чем под внутривенной анестезией выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки.

Гистологическое заключение № 7534-16 от 30.08.2019: gravidарный эндометрий с признаками нарушенной беременности, элементов плодного яйца не выявлено.

30.08.19 выполнено УЗИ.

Заключение: подозрение на эктопическую беременность слева (у верхнего полюса левого яичника образование $32 \times 22 \times 21$ мм, неоднородное с гипозоногенным округлым включением 5 мм, с гиперэхогенным ободком) (рис. 4).

В-ХГЧ от 30.09.19 – 20 321 мЕд/мл.

Учитывая данные гистологического исследования, УЗИ, результаты количественного исследования ХГЧ, поставлен диагноз: «Подозрение на эктопическую беременность слева».

30.08.2019 выполнены лапароскопия, адгезиолизис, резекция левого яичника, консервативная миомэктомия, удаление очагов эндометриоза тазовой брюшины.

Во время лапароскопии обнаружено:

- органы верхнего этажа брюшной полости без патологии;
- в брюшной полости имеется кровь в количестве 15 мл;
- матка размерами $4 \times 4 \times 3$ см, фиксирована плотными сращениями к *plica vesicouterina*, после разделения которых обнаружены и удалены единичные очаги эндометриоза, в области дна матки – единичный субсерозный миоматозный узел на ножке размером 1,5 см, правый яичник размерами $2 \times 2 \times 1,5$ см, без особенностей, правая маточная труба обычного вида, фимбриальный

отдел выражен, левый яичник размерами $4 \times 3 \times 3$ см, с желтым телом, с участком распадающихся хориоподобных тканей, кровоточащих при контакте, размером $2 \times 1,5$ см, маточная труба интактна (рис. 5).

Выполнена резекция левого яичника в пределах здоровых тканей с удалением эктопической хориальной ткани и желтого тела. Коагуляция очагов эндометриоза брюшины пузырно-маточного пространства. Удален миоматозный узел.

Общая кровопотеря: 20 мл.

Заключительный диагноз: Яичниковая беременность слева. Спаечный процесс органов малого таза. Эндометриоз тазовой брюшины. Субсерозная миома матки.

Патогистологическое заключение № 7526-29 от 04.09.2019: яичниковая беременность, желтое тело беременности в яичнике. Лейомиома матки (рис. 6).

Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 7-е сутки.

Выписана 04.09.2019 в удовлетворительном состоянии. ХГЧ при выписке – 240 мЕд/мл. Даны рекомендации выполнить контроль уровня ХГЧ амбулаторно.

Обсуждение

Описанное нами клиническое наблюдение яичниковой беременности демонстрирует трудности

Рис. 4. УЗИ органов малого таза пациентки К



Рис. 5. Интраоперационная фотография. Яичниковая беременность



Рис. 6. Патогистологическое заключение № 7526-29 от 04.09.2019

История болезни		Патология беременности	
1. Фамилия, имя, отчество (для женщин) —	2. Дата рождения —	3. Место рождения —	4. Дата поступления —
5. Диагноз —			
6. Заключение —			
7. Заключение —			
8. Заключение —			
9. Заключение —			
10. Заключение —			
11. Заключение —			
12. Заключение —			
13. Заключение —			
14. Заключение —			
15. Заключение —			
16. Заключение —			
17. Заключение —			
18. Заключение —			
19. Заключение —			
20. Заключение —			
21. Заключение —			
22. Заключение —			
23. Заключение —			
24. Заключение —			
25. Заключение —			
26. Заключение —			
27. Заключение —			
28. Заключение —			

дифференциальной диагностики данной патологии и чрезвычайную опасность для здоровья и жизни пациентки. Традиционная диагностика, которая основана на выявлении жалоб, подробной оценке данных анамнеза жизни и заболевания, физикального обследования не дает гарантии правильной дифференциальной диагностики различных форм эктопической беременности на раннем, прежде всего, амбулаторном этапе. Необходим мониторинг ультразвукового исследования и ХГЧ особенно у женщин группы риска. В нашем наблюдении трудности диагностики как на амбулаторном, так и на стационарном этапе связаны, вероятно, с наличием выраженного спаечного процесса органов малого таза. Возможно, в связи с наличием спаечного процесса органов малого таза и была затруднена ультразвуковая визуализация эктопической беременности на первоначальном этапе.

Не вызывает сомнений целесообразность госпитализации пациентки с подозрением на эктопическую локализацию плодного яйца в стационар, в котором возможно круглосуточное выполнение лапароскопии. Лапароскопия позволяет уточнить диагноз, выполнить удаление плодного яйца с последующим гистологическим исследованием, способствует быстрой реабилитации женщин, уменьшает длительность госпитализации, обеспечивает лучший косметический эффект [11].

Заключение

Диагностика яичниковой беременности до настоящего времени затруднительна. Основные принципы диагностики известны. Подходы к диагностике и лечению данной формы эктопической беременности те же, что и к иным формам внематочной беременности. Диагноз, как правило, уточняется интраоперационно и подтверждается гистологическим исследованием удаленного макропрепарата. Соблюдение алгоритма обследования, своевременная госпитализация и диагностика позволяют использовать малоинвазивные доступы, избежать тяжелых осложнений, таких как геморрагический шок, а также использовать органосохраняющие технологии, что особенно важно в отношении яичниковой ткани.

Литература/References

1. Mol F, van Mello N.M., Strandell A., Strandell K., Jurkovic D., Ross J. et al.; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) Study Group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*, 2014; 383(9927): 1483-9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60123-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60123-9).
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», утвержденные Минздравом России и РОАГ от 7 июня 2016 г. №15-4/10/2-3482. 32с. [Clinical recommendations (treatment protocol) «A miscarriage in early pregnancy: diagnostics and treatment tactics», claimed by Russian Ministry of Health and RSOG (Russian Society of Obstetricians and Gynecologists) on 7 June 2016. No.15-4/10/2-3482. 32p. (in Russian)].
3. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник/Росстат. М.; 2019. 170 с. [Annual reference book «Healthcare in Russia» 2019. Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (in Russian)].
4. Farquhar C.M. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005; 366(9485): 583-91. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67103-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67103-6).
5. Barnhart K.T. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(4): 379-87. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcpr0810384>.
6. Годовая форма федерального статистического наблюдения № 13 «Сведения о беременности с абортным исходом» ГБУ РО «Городская клиническая больница №8» за 2009-2018 гг. [Annual form of Federal statistical observation No.13 «Information about pregnancy with an abortive outcome» by SBI RR(State Budgetary Institution of the Ryazan Region) «Municipal clinical hospital No.8» for 2009-2018. (in Russian)].
7. ACOG. Clinical Guideline. Tubal Ectopic Pregnancy. 2018.
8. Queensland Clinical Guideline: Early pregnancy loss. MN11.29-V2-R16 September 2011. Amendment date March 2015. 33 p.
9. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. 80 с. [Pregavid preparation: Clinical protocol. Author-developed by B.E. Radzinskiy et al. Moscow: Magazine «Status Praesens»; 2016. 80 p. (in Russian)].
10. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)». [Order of Russian Ministry of health of 1 November 2012 No.572 «About the approval of the Order of rendering medical care in the profile «obstetrics and gynecology (except for auxiliary reproductive technologies)». (in Russian)].
11. Sharrock A.E., Barker T., Yuen H.M., Rickard R., Tai N. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016; 47(2): 296-306. <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2015.09.008>.

Поступила 30.04.2020

Принята в печать 15.05.2020

Received 30.04.2020

Accepted 15.05.2020

Сведения об авторах:

Тазина Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «РязГМУ им. И.П. Павлова». Тел.: +7(910)644-85-28.

E-mail: tazina@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-1029-0390, Researcher ID: D-7640-2018, SPIN: 7059-9793. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9.

Алешкина Оксана Сергеевна, заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Городская клиническая больница №8». Тел.: +7(910)622-12-38.

E-mail: aleshkinaoxana@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0505-197X, Researcher ID: AAF-3924-2019, SPIN: 1540-3607. 390044, г. Рязань, ул. Каширина, д. 6.

Агаян Рузана Арменовна, врач акушер-гинеколог ГБУ РО «Городская клиническая больница № 8». Тел.: +7(910)613-53-65. E-mail: ruzannaagajan@rambler.ru.

ORCID: 0000-0003-1975-194X, Researcher ID: AAL-5323-2020, SPIN: 6334-3329. 90044, г. Рязань, ул. Каширина, д. 6.

About the authors:

Tatyana V. Tazina, candidate of medical sciences, assistant professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Supplementary

Professional Education, RyazSMU n.a.acad. I.P.Pavlov HM of RF. Tel.: +7(910)644-85-28. E-mail: tazina@inbox.ru.

ORCID: 0000-0003-1029-0390, Researcher ID: D-7640-2018, SPIN: 7059-9793.

9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation.

Oksana S. Aleshkina, deputy chief medical officer, City Clinical Hospital №8. Tel.: +7(910)622-12-38.

E-mail: aleshkinaoxana@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0505-197X, Researcher ID: AAF-3924-2019, SPIN: 1540-3607.

6 Kashirina str., Ryazan, 390000, Russian Federation.

Ruzan A. Agayan, City Clinical Hospital №8. Tel.: +7(910)613-53-65. E-mail: ruzannaagajan@rambler.ru.

ORCID: 0000-0003-1975-194X, Researcher ID: AAL-5323-2020, SPIN: 6334-3329. 6 Kashirina str., Ryazan, 390000, Russian Federation

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи принимаются на двух языках: русском и английском. Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью.

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде.

1.2. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

1.3. К каждой статье прилагается резюме. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Заметки из практики» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться *словарем ключевых слов MeSH*). Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом, объемом 1500 знаков.

1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail (на русском и английском языке).

1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 12 стр., заметок из практики – 5. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы. Для написания оригинальных статей используются *стандарты CONSORT*, систематических обзоров и мета-анализов – *стандарты PRISMA*. Также рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н. Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.

1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разместить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.

1.10. Требования к представлению статистического анализа:

Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (САМПЛ) <http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf>

2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. В оригинальных статьях цитируется не более 30 источников, в обзорах – не более 50.

2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).

2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.

2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.

3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.

4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.
 - 4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.
 - 4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.
 - 4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).
 - 4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.
 - 4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.
 5. Авторство.
 - 5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.

Пример:

 - Концепция и дизайн исследования— И.И. Иванов, С.С. Сидоров
 - Сбор и обработка материала— П.П. Петров
 - Статистическая обработка данных— П.П. Петров
 - Написание текста— С.С. Сидоров
 - Редактирование— И.И. Иванов
- Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.
- 5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.
 6. Корректур авторам не высылаются.
 7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.
 8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.
 9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.
 10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, *Хельсинская Декларация ВМА; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных*). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.
 - 11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи.
 - 11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовку обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - 11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. *рекомендации ICJME*).
 12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.
 13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи проводит проверку материала с помощью системы *Антиплагиат*. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами *COPE*.
 14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), *принципами EASE* и «*Singapore Statement on Research Integrity*».
 15. Авторам рекомендуем предоставлять ссылку на свой цифровой *профиль в ORCID*.
 16. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Статьи направлять по адресу:

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

E-mail: e_khilkevich@oparina4.ru