



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru



**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 1 (2022)

D. FELDBERG

For an interview with MD,
Professor at the Medical
Faculty of Tel-Aviv University,
Deputy Head of Helen Schneider
Hospital for Women
see pages 4–6

Фельдберг Дов

Интервью с доктором медицины,
профессором медицинского
факультета Тель-Авивского
университета, заместителем
директора женской больницы
им. Хелен Шнайдер
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 1 (2022)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология.

18+

Том 21, № 1 (2022)

Основан в 2002 году

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,652

Редактор выпуска
«Доктор.Ру» Гинекология. Том 21, № 1 (2022)
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор

Научные редакторы

Бибнева Т.Н., к. м. н.
Гэгзян А.М., д. м. н., профессор
Дикке Г.Б., д. м. н., доцент
Зароченцева Н.В., д. м. н., профессор РАН
Костин И.Н., д. м. н.
Кузнецова И.В., д. м. н., профессор
Назаренко Т.А., д. м. н., профессор
Покуль Л.В., д. м. н.
Уварова Е.В., д. м. н., профессор

Медицинский советник

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

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

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

Выпускающий редактор

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

Литературные редакторы

Гагальский О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белецева Е.А., e.beleceva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлены
Фельдбергом Д.;

с. 65, 67, 69, 71 — © «Доктор.Ру»

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

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

■ — на правах рекламы

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

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

Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 18.03.2022

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 21, № 1 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Фельдберг Д., MD:** «...около 5% детей в Израиле появляются на свет благодаря ЭКО. Это самый высокий показатель среди развитых стран...»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 7–12 **Критические акушерские состояния в Дальневосточном федеральном округе в пандемию COVID-19 и до эпидемии**
Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Фролова Н.И., Колмакова К.А.
- 13–17 **Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии**
Щеклеина К.В., Николаева М.Г.
- 18–20 **Врастание плаценты: принципы коррекции послеродовых кровотечений**
Марченко Р.Н., Кукарская И.И.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 21–26 **Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии**
Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е.
- 27–33 **Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации**
Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е.
- 34–38 **Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-анамнестические особенности**
Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А.
- 39–45 **«Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин**
Габидулина Р.И., Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н., Орлов Ю.В.
- 46–53 **Острые гинекологические состояния в подростковом возрасте. Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи)**
Крутова В.А., Асланян И.Э., Тулендинова А.И., Наумова Н.В.
- 54–58 **Цервикальные интраэпиталиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии**
Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В.
- 59–64 **Взаимодействие вируса Эпштейна — Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики**
Хланта Д.А., Генс Г.П.

СИМПОЗИУМ

- 65–71 **Микронутриенты в прегравидарной подготовке и при беременности: здоровье будущего поколения**

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 1 (2022)

INTERVIEW

- 4–6 **D. Feldberg, MD:** "... approximately 5% of children in Israel are born with the help of IVF. This is the highest rate among developed countries..."

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 7–12 **Critical Obstetric Conditions in the Far East Federal District of Russia Before and During the COVID-19 Pandemic**
T.E. Belokrinskaya, O.S. Filippov, N.I. Frolova, K.A. Kolmakova
- 13–17 **Role of Placentometry in Prediction of Early Preeclampsia**
K.V. Schekleina, M.G. Nikolaeva
- 18–20 **Placenta Accreta: Postpartum Haemorrhage Correction**
R.N. Marchenko, I.I. Kukarskaya

GYNECOLOGY

- 21–26 **Repeated Implant Failures. Pathogenesis of Immunological Disorders in Endometrium**
L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, E.S. Silantieva, D.P. Kamilova, K.Yu. Midiber, R.E. Orekhov
- 27–33 **Endometrium Receptivity in Patients with Repeated Implant Failures**
V.E. Radzinsky, L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, E.S. Silantieva, D.P. Kamilova, K.Yu. Midiber, R.E. Orekhov
- 34–38 **Endometriosis-Associated Infertility. Clinical and Anamnestic Characteristics**
N.V. Artyumuk, L.N. Danilova, O.A. Tachkova
- 39–45 **Natural Estrogens as a Component of Hormonal Contraceptives: Impact on Sexual Function, Depression, and Quality of Women's Life**
R.I. Gabidullina, E.I. Galimyanova, R.R. Salakhova, E.O. Kashapova, G.N. Kalimullina, Yu.V. Orlov
- 46–53 **Acute Gynaecological Conditions in Adolescents. Challenges with Differential Diagnosis (Case Reports)**
V.A. Krutova, I.E. Aslanyan, A.I. Tulendinova, N.V. Naumova
- 54–58 **Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy**
O.P. Vinogradova, N.A. Andreeva, O.I. Artemova, O.V. Epifanova
- 59–64 **Interaction Between Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in Cervical Cancer. Possible Prevention**
D.A. Khlanta, G.P. Guens

SYMPOSIUM

- 65–71 **Micronutrients in Preconception Preparation and Pregnancy: Health of the Generation to Come**

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Gynecology.
Vol. 21, No. 1 (2022)

18+

Founded in 2002

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

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2020): 0.652

Doctor.Ru Gynecology. Vol. 21, No. 1 (2022):
Issue Editor

V.E. Radzinsky, Professor, Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the Russian Academy of
Sciences

Science Editors:

T.N. Bebneva, Candidate of Medical Science
A.M. Ggzyan, Professor, Doctor of Medical Science
G.B. Dikke, Professor, Doctor of Medical Science
N.V. Zarochentseva, Professor of the Russian Academy of
Sciences, Doctor of Medical Science
I.N. Kostin, Doctor of Medical Science
I.V. Kuznetsova, Professor, Doctor of Medical Science
T. A. Nazarenko, Professor, Doctor of Medical Science
L.V. Pokul, Doctor of Medical Science
Ye.V. Uvarova, Professor, Doctor of Medical Science

Medical Counselor

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

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Journal Director

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

Publishing Editor

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

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: courtesy of D. Feldberg;
pages 65, 67, 69, 71: © Doctor.Ru

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

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership
involved in developing the Russian medical and
healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and
re-registered by the Federal Oversight Service for
Mass Media, Communications, and Protection of Cultural
Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible
for the content of promotional materials.
The statements and opinions expressed in this journal
do not necessarily reflect the opinions
of the editorial board

■ This is paid promotional information

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

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru
and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI)
is assigned to every article in the Journal

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

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 18.03.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...около 5% детей в Израиле появляются на свет благодаря ЭКО. Это самый высокий показатель среди развитых стран...»



Фельдберг Дов (Feldberg Dov), доктор медицины, профессор медицинского факультета Тель-Авивского университета, заместитель директора женской больницы им. Хелен Шнайдер и заведующий дневным отделением акушерства и гинекологии многопрофильной больницы Бейлинсон и Кампуса Гольды при медицинском центре Рабин (Тель-Авив, Израиль). Автор более 150 научных статей по гинекологии и репродукционным технологиям.

Президент Израильского общества психосоматического акушерства и гинекологии (ISRAPOG), секретарь Израильского общества гендерной медицины (ISRAGEM), вице-президент и казначей Международного общества гендерной медицины (IGM), член Комитета по репродуктивной эндокринологии и бесплодию (REI) и Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO).

— Уважаемый господин Фельдберг, расскажите, пожалуйста, как изменились за последнее десятилетие в мире частота и структура женского и мужского бесплодия? С чем чаще всего связано нарушение репродуктивной функции?

— Если говорить о доле мужского и женского факторов при бесплодии супружеских пар, то вклад мужского фактора за последние 30 лет сильно увеличился, и на сегодняшний момент составляет порядка 60%. Если раньше

женщину считали виновницей бесплодного брака, то сейчас в большей степени за это ответственны мужчины.

Нарушению репродуктивной функции у мужчин способствует множество факторов, среди которых социальные

и онкологические заболевания, малоподвижный образ жизни, метаболический синдром, выросшие стрессовые нагрузки. Количество сперматозоидов в эякуляте значительно снизилось, уменьшились также их подвижность

«Если раньше женщину считали виновницей бесплодного брака, то сейчас в большей степени за это ответственны мужчины»

и техногенные воздействия, употребление наркотиков, воспалительные

и число нормальных морфологических форм. Происходят и патологические

изменения на уровне хромосом. Генетическое мужское бесплодие связывают с синдромом Клайнфельтера. Поэтому так важно проводить цитогенетическое исследование. В этом случае наши генетики приходят на помощь репродуктологам.

Нарушение репродуктивной функции у женщин может быть связано с пороками развития половых органов, с воспалительными заболеваниями, которые приводят к непроходимости маточных труб, с онкологическими заболеваниями матки и яичников.

В Израиле, как и в других развитых странах мира, женщины делают карьеру и задумываются о ребенке достаточно поздно. Конечно, лучше все делать вовремя. После 35 лет резко увеличивается вероятность анеуплоидий эмбрионов и снижается овариальный резерв. Средний возраст женщин, обращающихся в клиники ЭКО Израиля, — 38 лет.

Для семьи как мужское бесплодие, так и женское — тяжелое испытание. Оно очень плохо сказывается на психологическом климате. У жены может развиться неконтролируемая неосознанная агрессия по отношению к мужу, если он виновник бесплодия в браке, и наоборот. В условиях стресса возникают чувство тревоги, невротические расстройства. Существует, наконец, так называемое психологическое бесплодие, когда при полном физическом здоровье супругов беременность не наступает. В каждом центре ЭКО в Израиле есть психолог и социальный сотрудник, помогающие снизить стрессовую нагрузку, в особо тяжелых случаях мы направляем пациентов к психиатру.

В нашей стране очень многое делается для повышения рождаемости. Каждая женщина младше 45 лет имеет право на бесплатное неограниченное число циклов ЭКО до рождения двух детей. Технологии ВРТ в Израиле являются лидирующими в мире. У нас 27 центров на 8,5 млн жителей (а например, в Канаде 31 на 38 млн), занимающихся искусственным оплодотворением, из которых 23 — государственные и лишь 4 — частные. В результате около 5% детей в Израиле появляются на свет благодаря ЭКО. Это самый высокий показатель среди развитых стран, и мы лидируем по числу ЭКО-беременностей.

— **Какое место занимают консервативные методы лечения и хирургические операции при лечении бесплодия?**

— Лечение бесплодия, как мужского, так и женского, проводится согласно действующим протоколам. Если бесплодие у женщины связано с нарушением овуляции (олигоовуляцией или ановуляцией), мы производим овариальную стимуляцию для естественного зачатия. Если фармакотерапия неэффективна, переходим к программам ВРТ. При плохой спермограмме или бесплодии неясного генеза предварительно обработанную сперму вводят в полость матки, при неудаче переходим к ЭКО.

Гистероскопия целесообразна при миомах матки или пороках ее развития, полипах или гиперплазии эндометрия, аденомиозе, рубцах на матке.

При трубном, трубно-перитонеальном бесплодии, а это ведущая причина женского бесплодия, могут помочь селективная сальпингография и катетеризация труб под контролем рентгена или лапароскопическая операция, направленная на восстановление проходимость маточных труб, однако она не всегда эффективна. При органических поражениях, тяжелых формах эндометриоза такая операция не приведет к долгожданной беременности. И в этом случае выходом будет ЭКО.

Между эндоскопиями и репродуктологами идет постоянная дискуссия о пользе и рисках лапароскопии, первые говорят об эффективности и целесообразности малоинвазивной процедуры, а вторые — о снижении овуляторного резерва, травмах или даже апоплексии яичника — проблемах, вызванных оперативным вмешательством и снижающих в дальнейшем шансы ЭКО.

«...технология пронуклеарного переноса, использование искусственного интеллекта в лабораторной диагностике причин бесплодия, профилактике невынашивания и прогнозировании исходов ЭКО уже стали реальностью»

Мы используем новейшие технологии криоконсервации и разморозки яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов. Они применяются при отложенной беременности по медицинским показаниям перед предстоящим лечением онкозаболевания (лучевой, химиотерапией), перед хирургическими операциями на половых органах, при дальнейшем использовании в программах ЭКО, ИКСИ. В замороженном виде ткани яичника, ооциты, сперма могут храниться много лет.

При необходимости мы рассекаем оболочку эмбриона (вспомогатель-

ный хетчинг). Эта процедура эффективна, если у эмбриона недостаточно энергии, чтобы завершить процесс «вылупления» или оболочка слишком толстая (более 17 мкм), у женщины повышенный уровень фолликулоstimулирующего гормона или несколько неудачных попыток ЭКО. Манипуляция производится с помощью лазера под контролем микроскопа.

Мы осуществляем также ЭКО с донорством яйцеклетки и ИКСИ с донорством сперматозоидов.

— **Что из мировых достижений в лечении женского бесплодия Вы бы отметили?**

— В России есть несколько крупных медицинских учреждений, которые занимаются репродуктивными технологиями на мировом уровне, — НИИЦ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Кулакова в Москве, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта и Международный центр репродуктивной медицины в Санкт-Петербурге. В Вашей стране работают высококлассные специалисты, и техническое оснащение в этих центрах соответствует самым высоким стандартам. Мы традиционно обмениваемся опытом с российскими специалистами на крупных международных мероприятиях. Очень сожалею, что из-за пандемии не удалось очно присутствовать в Сочи на прошлогодних сентябрьских конференциях «Репродуктивный потенциал: версии и контраверсии» и «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Тем не менее мы провели несколько

воркшопов. Наибольшее число откликов от коллег мы получили после семинара «Искусственный интеллект в репродуктивной медицине». Очень надеюсь, что пандемия не помешает мне побывать на следующих международных конференциях в России.

Если говорить о прорывах в лечении женского бесплодия, то технологии генной инженерии пока на стадии лабораторных экспериментов, а вот технология пронуклеарного переноса, использование искусственного интеллекта в лабораторной диагностике причин бесплодия, профилактике невынашивания

и прогнозировании исходов ЭКО уже стали реальностью.

— Есть ли обнадеживающие результаты ЭКО с тремя родителями? В каких странах разрешены эти технологии? Проводятся ли другие масштабные исследования в области ВРТ?

— Да, такие результаты есть. Пронуклеарный перенос выполняется пока только в нескольких лабораториях мира, в том числе в одной из клиник Киева. У нескольких супружеских пар, которых я направил в нее, родились здоровые дети. И это большое счастье. Уверен, что у данной технологии большое будущее. Когда-то и ЭКО было под запретом, а сейчас это признанный во всем мире метод лечения бесплодия.

При возникновении генетических проблем на уровне митохондрий беременность или вообще не наступает, или наступает, но в этом случае ребенок рождается со сложными генетическими аномалиями. Митохондриальные заболевания передаются только по материнской линии. Ранее единственным решением проблемы была пересадка донорских яйцеклеток. С появлением новой технологии женщина получила возможность родить собственного генетически здорового ребенка. Цитоплазматическое донорство показано при отсутствии оплодотворения, аномальной фрагментации, отсутствии имплантации или замершем развитии эмбриона.

Такая технология требует высокого профессионализма и ювелирной точности. Одновременно оплодотворяют донорскую и собственную яйцеклетку женщины, затем ядра яйцеклетки и сперматозоида в момент их соединения извлекают из обеих клеток и пересаживают донору, а полученный эмбрион на стадии бластоцисты после тщательного контроля переносят обратно женщине.

— Бесплодие для некоторых мужчин ранее было приговором. Теперь благодаря генетическому исследованию эмбрионов и применению селекции спермы под максимальным визуальным контролем они могут стать отцами. Расскажите, пожалуйста, подробнее об этих технологиях.

— К тяжелым формам нарушения сперматогенеза относят олигозооспер-

мию и азооспермию. При выраженной олигозооспермии, если не удастся получить мужские половые клетки из семенной жидкости, проводится чрескожная аспирация сперматозоидов из тестикулярной ткани яичка (TESA), экстракция сперматозоидов из яичка (TESE). При TESE мы вскрываем яички, а затем отправляем тестикулярную ткань в лабораторию, где эмбриолог обрабатывает ее и исследует на предмет присутствия сперматозоидов. Затем эмбриолог оценивает биоматериал и вводит самый жизнеспособный сперматозоид внутрь яйцеклетки (ИКСИ). В определенных случаях полученный биоматериал помещают в криохранилище, пока женщина готовится к пункции яйцеклеток.

В очень тяжелых случаях опытные квалифицированные урологи проводят операцию microTESE, она позволяет прямо на хирургическом столе под микроскопом определить участки

здоровой ткани яичка, из которых можно извлечь здоровые сперматозоиды.

Уникальный метод MСOME-ИМСИ, разработанный профессором Бенжамином Бартооа из Израиля и используемый сейчас во многих странах мира, позволяет оценить полученные сперматозоиды при увеличении в 6300–6600 раз, выбрать морфологически здоровый подвижный сперматозоид и ввести в яйцеклетку. Вероятность наступления беременности в этом случае резко повышается.

— **Какие факторы влияют на исход ВРТ? Что необходимо для улучшения данных программ?**

«На помощь репродуктологам и эмбриологам пришел искусственный интеллект: системы классификации, прогнозирования и поддержки принятия врачебных решений повысят эффективность программ ЭКО»

здоровой ткани яичка, из которых можно извлечь здоровые сперматозоиды.

Уникальный метод MСOME-ИМСИ, разработанный профессором Бенжамином Бартооа из Израиля и используемый сейчас во многих странах мира, позволяет оценить полученные сперматозоиды при увеличении в 6300–6600 раз, выбрать морфологически здоровый подвижный сперматозоид и ввести в яйцеклетку. Вероятность наступления беременности в этом случае резко повышается.

— **Какие факторы влияют на исход ВРТ? Что необходимо для улучшения данных программ?**

— На исход ВРТ влияет ряд факторов, например возраст женщины: чем она старше, тем меньше вероятность благополучно родить с помощью вспомогательных технологий. Как я уже говорил, после 35 лет резко возрастает риск анеуплоидий, снижаются овариальный резерв и целостность ооцитов. Возраст мужчины также влияет на исход беременности из-за хромосомных анеуплоидий и ухуд-

шения качества спермы. Онкологические заболевания, нездоровый образ жизни также являются факторами риска неудач ВРТ.

Чем больше неудачных циклов ЭКО, тем меньше вероятность выносить ребенка. Современные диагностические методы позволяют установить генетические причины бесплодия и выбрать тактику лечения. У женщин позднего репродуктивного возраста при проведении преимплантационного генетического скрининга методом Next Generation Sequencing шансы забеременеть и выносить ребенка существенно увеличиваются.

Если у женщины, мужчины или у обоих супругов есть генетические заболевания, начиная с 10-й недели беременности производят неинвазивный пренатальный тест по крови матери, который с точностью более 99% выявляет риск хромосомных нарушений у плода.

Перспективной является технология time-lapse — непрерывное динамическое наблюдение за развитием эмбрионов с применением покадровой съемки и их культивирование.

На помощь репродуктологам и эмбриологам пришел искусственный интеллект: системы классификации, прогнозирования и поддержки принятия врачебных решений повысят эффективность программ ЭКО. Применение омиксных технологий даст возможность создать новые диагностические методики для оценки качества эмбрионов и подобрать персонализированную тактику лечения бесплодия.

Еще одно перспективное направление в ВРТ — метаболомика, метод основан на изучении метаболитов среды, в которой культивируются эмбрионы перед пересадкой. Благодаря этой разработке программы ЭКО станут более успешными, уменьшится число преждевременных и многоплодных родов.

Специально для *Doctor.Ru*
Сергеева Е.Б.

Критические акушерские состояния в Дальневосточном федеральном округе в пандемию COVID-19 и до эпидемии

Т.Е. Белокриницкая¹, О.С. Филиппов², Н.И. Фролова¹, К.А. Колмакова¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику структуры и индикаторов критических акушерских состояний (КАС) в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в год пандемии COVID-19 (2020 г.) в сравнении с доэпидемическим периодом (2019 г.).

Дизайн: ретроспективный сравнительный анализ.

Материалы и методы. Изучена медицинская документация по случаям near miss (NM) и материнской смерти (МС), произошедшим в субъектах ДФО в 2019 г. (194 и 17 соответственно) и 2020 г. (207 и 19 соответственно). При математической обработке данных применялись методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности с оценкой критерия хи-квадрат Пирсона и р-уровня, расчетом отношения шансов при 95%-м доверительном интервале.

Результаты. Материнская смертность составила 18,7 на 100 тыс. живорожденных в 2019 г. и 21,1 — в 2020 г. В год пандемии COVID-19 статистически значимо снизилась доля акушерских причин МС (26,3% vs 76,5% в 2019 г., $p < 0,05$), возросли коэффициент жизнеугрожающих состояний (NM и МС) с 2,3 до 2,5 и коэффициент КАС (NM) с 2,1 до 2,3 на 1000 живорожденных. Снижение индекса выживаемости с 11,4 до 10,9 и повышение индекса смертности с 8,1% до 8,4% можно расценивать как признаки ухудшения качества медицинской помощи.

Заключение. Анализ динамики структуры и индикаторов КАС позволяет оценить систему организационных и лечебных мероприятий, выявить проблемы службы родовспоможения и изыскать дополнительные ресурсы для снижения материнской заболеваемости и смертности в условиях чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19.

Ключевые слова: критические акушерские состояния, near miss, материнская смертность, COVID-19.

Вклад авторов: Белокриницкая Т.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Филиппов О.С. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Фролова Н.И. — статистическая обработка данных, написание текста; Колмакова К.А. — сбор и систематизация материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Фролова Н.И., Колмакова К.А. Критические акушерские состояния в Дальневосточном федеральном округе в пандемию COVID-19 и до эпидемии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 7–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-7-12

Critical Obstetric Conditions in the Far East Federal District of Russia Before and During the COVID-19 Pandemic

T.E. Belokrinitskaya¹, O.S. Filippov², N.I. Frolova¹, K.A. Kolmakova¹

¹ Chita State Medical Academy (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Study Objective. To assess the structure and indicators of critical obstetric conditions and maternal deaths in the Far East Federal District of Russia before (2019) and during (2020) the COVID-19 pandemic.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7823-5179. <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>. E-mail: tanbell24@mail.ru

Филиппов Олег Семенович — профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, д. м. н., профессор. 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4404-4584. <https://orcid.org/0000-0003-2654-1334>. E-mail: filippovse@mail.ru

Фролова Наталья Ивановна — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 1758-1020. <https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>. E-mail: taasyaa@mail.ru

Колмакова Кристина Андреевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. <https://orcid.org/0000-0002-8817-6072>. E-mail: zoag75@mail.ru



Study Design: Retrospective comparative analysis.

Material and methods. We have reviewed medical records on near misses (NM) and maternal deaths (MD) for 2019 (194 and 17, respectively) and 2020 (207 and 19, respectively). Descriptive statistics, cross tables analysis with evaluation of the Pearson's chi-square and p-value, odds ratio calculation at 95%CI were used for mathematic data processing.

Study Results. In 2019 and 2020, maternal death rate was 18.7 and 21.1 per 100,000 live births, respectively. Obstetric causes of maternal deaths demonstrated statistically significant reduction during the COVID-19 pandemic (2020) (26.3% vs 76.5% in 2019, $p < 0.05$); the ratio of life-threatening conditions (NMs and MDs) grew from 2.3 to 2.5; and COC (NM) coefficient soared from 2.1 to 2.3 per 100,000 life births. Reduction in the survival index from 11.4 to 10.9 and increase in the death index from 8.1% to 8.4% can evidence poorer quality of medical care.

Conclusion. Analysis of trends and indicators of the critical obstetric conditions allows evaluating the system of organisational and medical measures, revealing issues with obstetrics services and finding additional resources to reduce maternal morbidity and mortality during the emergency situation caused by COVID-19.

Keywords: critical obstetric conditions, near miss, maternal deaths, COVID-19.

Contributions: Belokrinskaya, T.E. — study design and concept, collection and processing of materials, text of the article; Filippov, O.S. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Frolova, N.I. — statistical data processing, text of the article; Kolmakova, K.A. — collection and systematization of materials.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Belokrinskaya T.E., Filippov O.S., Frolova N.I., Kolmakova K.A. Critical Obstetric Conditions in the Far East Federal District of Russia Before and During the COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 7–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-7-12

ВВЕДЕНИЕ

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является самым отдаленным от центральной части России и самым большим по площади — на него приходится 40,6% территории РФ¹. При этом он имеет наименьшую плотность населения — 1,17 чел/км² (на 1 января 2021 г. в РФ в целом — 8,54, в соседнем Сибирском федеральном округе — 3,9 чел/км²)².

Низкая плотность населения, большая протяженность территории, дефицит медицинских кадров, отдаленность и труднодоступность целого ряда населенных пунктов и субъектов ДФО создают региональные проблемы службы здравоохранения.

Важным критерием деятельности акушерско-гинекологической службы и одним из наиболее значимых интегративных критериев оценки социально-экономических, экологических, политических факторов, воздействующих на состояние здоровья населения, является материнская смертность. Этот статистический показатель характеризует частоту случаев смерти женщин, наступившей в период беременности, родов или в течение последующих 42 дней от любого патологического состояния, связанного с беременностью и родами (не учитываются несчастные случаи или группа случайных причин)³.

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2011) и подходам, изложенным в информационном письме Минздрава России (2021), при оценке деятельности службы родовспоможения применяют анализ случаев near miss (NM) — «почти потерянных», «едва не умерших»⁴. NM-пациентки — это

пациентки с органной дисфункцией или недостаточностью, которые нуждались в интенсивной терапии и переводе в реанимационное отделение и погибли бы при отсутствии соответствующего лечения; материнские случаи NM (англ. maternal near miss) определяются как случаи, когда женщины были близки к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов, но выжили [1]⁵.

В перечень потенциальных угроз для жизни женщин, по данным ВОЗ, входят массивное послеродовое кровотечение, тяжелая преэклампсия, эклампсия, сепсис, разрыв матки [1]⁶.

Общепризнано, что аудит случаев NM-матерей и материнской смерти (МС) способствует выявлению системных проблем службы родовспоможения, оптимизации оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам и принятию эффективных управленческих решений по профилактике таких случаев как на региональном уровне, так и в масштабах государства [1, 2]⁷.

Эксперты подчеркивают, что при оценке тяжелой материнской заболеваемости необходимо проводить синхронный анализ случаев NM и МС с выявлением как их причин, так и факторов, способствующих снижению материнской смертности. Анализ должен касаться общего числа критических акушерских состояний (КАС) — NM и МС, а также содержать информацию в разрезе ведущих причин МС: акушерские кровотечения, преэклампсия, сепсис, экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ). В целях унификации такого

¹ Согласно Указу Президента РФ № 632 от 03.11.2018 «О внесении изменений в перечень федеральных округов, утвержденный Указом Президента Российской Федерации от 13 мая 2000 года № 849» в состав ДФО вошли 11 субъектов: Чукотский автономный округ, 2 республики — Бурятия и Саха (Якутия), 4 края — Забайкальский, Камчатский, Приморский и Хабаровский, 4 области — Амурская, Еврейская автономная, Магаданская и Сахалинская. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201811040002> (дата обращения — 21.09.2021).

² Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2021 года. Росстат. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282> (дата обращения — 21.09.2021).

³ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva; 2011. 33 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения — 23.07.2021).

⁴ О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (near miss) на основании критериев ВОЗ: Письмо МЗ РФ от 11.03.2021 № 15-4/383. 7 с. URL: http://zkcpc-chita.ru/wp-content/uploads/2021/08/Pismo-MZ-RF_KAS_near_miss_11.03.2021.pdf (дата обращения — 21.09.2021).

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁷ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.

О направлении методического письма «Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году»: Письмо МЗ РФ от 23.10.2017 № 15-4/10/2-7340. URL: <https://docs.cntd.ru/document/556168785> (дата обращения — 21.09.2021).

анализа в масштабах региона, страны и мира определены индикаторы, по которым должна проводиться оценка:

1) МС — смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после завершения беременности, но не от случайных причин;

2) КМС — коэффициент материнской смертности:

$$КМС = \frac{МС}{ЖР} \times 1000,$$

где ЖР — дети, признанные живорожденными на основании приказа МЗиСР РФ № 1687н от 27.12.2011 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» (с изм. и доп.);

3) КАС (NM) — пациентки, выжившие при критическом состоянии во время беременности, родов или в течение 42 дней после завершения беременности;

4) КNM — коэффициент КАС (NM):

$$КNM = \frac{КАС (NM)}{ЖР} \times 1000,$$

5) КЖУС — коэффициент жизнеугрожающих состояний:

$$КЖУС = \frac{КАС (NM) + МС}{ЖР} \times 1000,$$

6) ИВ — индекс выживаемости:

$$ИВ = \frac{КАС (NM)}{МС};$$

7) ИС — индекс смертности:

$$ИС = \frac{МС}{КАС (NM) + МС} \times 100 (\%) [1]^8.$$

Согласно экспертному заключению, при ИС < 5% качество медицинской помощи оценивается как высокое, при ИС > 20% оно признается низким⁹.

Цель исследования — оценить динамику структуры и индикаторов критических акушерских состояний в Дальневосточном федеральном округе в год пандемии COVID-19 (2020 г.) в сравнении с доэпидемическим периодом (2019 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования Читинской государственной медицинской академии Минздрава России.

Проведен ретроспективный сравнительный анализ динамики и структуры материнской смертности в ДФО за доэпидемический 2019 г. и первый год пандемии COVID-19 — 2020 г. Статистическая база данных сформирована на основе карт донесения о случаях материнской смерти (форма № 003/у-МС).

Отбор медицинской документации для конфиденциального аудита выполнен по критериям NM, рекомендованным МЗ РФ на основании критериев ВОЗ¹⁰. С этой целью все случаи КАС, предусмотренные Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (приказа

МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология») и Регламентом мониторинга КАС в Российской Федерации (письмо МЗ РФ № 15-4/66 от 18.01.2021 «О направлении Реглаamenta мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации», приложения № 1, 2), распределялись по группам органной дисфункции на основе диагностических критериев ВОЗ (2011):

- 1) сердечно-сосудистые нарушения;
- 2) респираторные нарушения;
- 3) почечные нарушения;
- 4) нарушения свертывающей системы крови / гематологические нарушения;
- 5) печеночные нарушения;
- 6) неврологические нарушения;
- 7) нарушения, связанные с маткой [1]¹¹.

Проанализированы 17 случаев МС и 194 — NM, произошедших в субъектах ДФО в 2019 г., и 19 случаев МС и 207 — NM за 2020 г.

Качественные данные представлены абсолютными и относительными значениями (в виде числа пациенток с данным признаком и их процента от общего количества женщин в группе). Математический анализ включал применение методов описательной статистики, анализ таблиц сопряженности с оценкой критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, достигнутого уровня значимости (p) и расчетом отношения шансов (ОШ) при 95%-м доверительном интервале (ДИ). Значения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отношение КАС (NM) к МС в исследуемой популяции составило в 2019 г. 11,4 : 1, в 2020 г. — 10,9 : 1. Другими исследователями отмечено, что этот показатель существенно различается по странам и регионам одной страны и составляет: в России в целом — 22 : 1, тогда как в Центральном федеральном округе — 16 : 1, а в Сибирском федеральном округе — 35 : 1; в США — 70 : 1; в Китае — 38 : 1; в Бразилии — 5,5 : 1 [1, 3].

Структура причин NM в ДФО в 2019 и 2020 гг. представлена в таблице 1.

Ведущей причиной NM в ДФО в 2019 и 2020 гг. явились акушерские кровотечения, составившие 56,2% и 50,2% соответственно ($p > 0,05$). Существенно изменилась их структура: если в 2019 г. доминировали кровотечения в последовом и послеродовом периоде (31,5% против 13,0% в 2020 г., $p < 0,0001$), то в год пандемии преобладали преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и предлежание/вращение плаценты — 37,2% против 24,7% в 2019 г. ($p = 0,007$).

Снижение частоты последовых и послеродовых кровотечений как причины КАС мы связываем с широким внедрением междисциплинарных клинических рекомендаций «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях», утвержденным МЗ РФ в 2019 г. [4], внутренним и внешним аудитом их исполнения. Ассоциативной связи ПОНРП с заболеванием матерей COVID-19 не выявлено.

⁸ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.

Письмо МЗ РФ от 11.03.2021 № 15-4/383.

⁹ Письмо МЗ РФ от 23.10.2017 № 15-4/10/2-7340.

¹⁰ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.

Письмо МЗ РФ от 11.03.2021 № 15-4/383.

¹¹ Там же.

Структура причин near miss в Дальневосточном федеральном округе в 2019 и 2020 годах
Structure of causes of near miss cases in the Far East Federal District in 2019 and 2020

Причины near miss / Causes of near miss cases	2019 г. / 2019 (n = 194)		2020 г. / 2020 (n = 207)		χ^2	P	ОШ / OR	95%-й ДИ / 95% CI
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%				
ПОНРП, предлежание/врастание плаценты / PA, placenta previa/ placenta increta	48	24,7	77	37,2	7,24	0,007	0,56	0,36–0,85
Кровотечение в послеродовом и послеродовом периоде / Afterbirth and postpartum bleedings	61	31,5	27	13,0	19,79	< 0,0001	3,06	1,85–5,07
Преэклампсия, HELLP-синдром / Preeclampsia, HELLP syndrome	37	19,1	46	22,2	0,61	0,437	0,83	0,51–1,34
Разрыв матки / Uterine rupture	6	3,1	7	3,4	0,03	0,870	0,91	0,30–2,76
Послеродовые септические заболевания / Postpartum sepsis	9	4,6	9	4,3	0,02	0,888	1,07	0,42–2,76
Внематочная беременность / Ectopic pregnancy	4	2,1	3	1,4	0,22	0,640	1,43	0,32–6,48
Аборт, начатый вне лечебного учреждения / Illegally initiated abortion	1	0,5	0	–	1,07	0,301	–	–
Экстрагенитальные заболевания / Extragenital diseases	19	9,8	33	16	3,35	0,067	0,57	0,31–1,05
Анестезиологические осложнения / Anesthetic complications	3	1,5	1	0,5	1,15	0,284	3,24	0,33–31,37
Акушерская эмболия / Obstetrical embolism	2	1,0	1	0,5	0,41	0,525	2,15	0,19–23,86
Тромботическая микроангиопатия / Thrombotic microangiopathy	0	–	2	1,0	1,88	0,170	–	–
Прочие / Other	4	2,1	1	0,5	2,03	0,155	4,34	0,48–39,15

Примечание. В таблицах 1, 2 ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
Note. In table 1 and 2: PA = placental abruption.

Второе ранговое место в структуре причин NM занимали тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром (19,1% в 2019 г. и 22,2% в 2020 г.), которые не имели статистически значимых различий, но продемонстрировали некоторую тенденцию к увеличению.

Тяжелые ЭГЗ как причина КАС в доэпидемический период отмечены в 9,8% случаев, в год пандемии — в 16% (p = 0,067). При этом в 2020 г. доля беременных с новой коронавирусной инфекцией составила 9,7%, на прочие соматические заболевания пришлось 6,3%.

Показатели частоты внематочной беременности, разрыва матки, послеродовых септических заболеваний, анестезиологических осложнений, акушерской эмболии в структуре причин NM в сравниваемые периоды времени оставались стабильными. В отличие от доэпидемического периода, в 2020 г. не было зарегистрировано случаев КАС при аборте, начатом вне лечебного учреждения, однако произошло 2 (1,0%) случая тромботической микроангиопатии (атипичный гемолитико-уремический синдром), которые были своевременно диагностированы и успешно пролечены в соответствии с действующими клиническими рекомендациями¹².

В таблице 2 представлена структура причин МС в ДФО в 2019 и 2020 гг.

Как видно из таблицы, в 2019 г. преобладали акушерские причины МС (76,5%), тогда как в 2020 г. они составили 26,3% (p < 0,05). Доля неакушерских причин материнских

потерь в пандемическом 2020 г., напротив,кратно возросла: с 23,5% до 73,7% (p < 0,05).

В доэпидемический период в ДФО от причин, связанных с беременностью и родами, умерли 17 женщин. Среди причин МС преобладали преэклампсия и внематочная беременность — каждое из этих состояний отмечено в 23,5% случаев. На втором ранговом месте находились ЭГЗ (17,6%), на третьем — акушерский сепсис (11,8%), с равной частотой регистрировались ПОНРП, разрыв матки, акушерская эмболия, анафилактический шок (по 5,9%).

В 2020 г. материнские потери составили 19 случаев. Основными причинами МС стали ЭГЗ — с ними связаны 73,7% летальных исходов. Отметим, что наибольший удельный вес пришелся на COVID-19 (U07 по МКБ-10) — 42,1% (8/19). Средний возраст женщин, умерших от новой коронавирусной инфекции, — 33,8 года [25; 39]; 75% из них (6/8) проживали в городах и поселках городского типа, имели высшее или среднее профессиональное образование и были заняты в отрасли.

Доля других ЭГЗ составила 31,6% (6/19). При этом преобладали сосудистые заболевания — 21,1% (4/19). В числе последних отмечались обширный геморрагический инсульт на фоне артериовенозной мальформации (АВМ) головного мозга (n = 2), надклапанный разрыв аорты на фоне идиопатического некроза среднего слоя эктазированного восходящего отдела аорты с множественными очагами аэластоза — синдром Гзеля — Эрдхейма (n = 1), перипортальная кардиомиопатия (n = 1). Резистентная к лечению врожденная

¹² О направлении для использования в работе информационно-методического письма «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве»: Письмо МЗ РФ от 05.05.2017 № 15-4/1560-07. 10 с. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71627526/> (дата обращения — 21.09.2021).

Структура причин материнской смерти в Дальневосточном федеральном округе в 2019 и 2020 годах
Structure of causes of maternal deaths in the Far East Federal District in 2019 and 2020

Причины материнской смерти / Causes of maternal deaths	2019 г. / 2019 (n = 17)		2020 г. / 2020 (n = 19)		χ^2 *	P	ОШ / OR	95%-й ДИ / 95% CI
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%				
ПОНРП / PA	1	5,9	0	–	0,08	0,785	–	–
Преэклампсия, HELLP-синдром / Preeclampsia, HELLP syndrome	4	23,5	1	5,3	1,21	0,272	5,54	0,55–55,49
Разрыв матки / Uterine rupture	1	5,9	0	–	0,08	0,785	–	–
Послеродовые септические заболевания / Postpartum sepsis	2	11,8	2	10,4	0,17	0,680	1,13	0,14–9,07
Внематочная беременность / Ectopic pregnancy	4	23,5	0	–	2,93	0,087	–	–
Акушерская эмболия / Obstetrical embolism	1	5,9	1	5,3	0,42	0,518	1,13	0,07–19,50
Анафилактический шок / Anaphylactic shock	1	5,9	0	–	0,09	0,785	–	–
Острая жировая дистрофия печени / Acute fatty liver	0	–	1	5,3	0,003	0,955	–	–
Экстрагенитальные заболевания / Extragenital diseases	3	17,6	14	73,7	9,17	0,003	0,08	0,02–0,38

* χ^2 с поправкой Йейтса.

* χ^2 with Yates' correction.

эпилепсия (n = 1) и панкреонекроз (n = 1) составили в структуре причин МС по 5,3%. Пациентки, причиной смерти которых стали указанные ЭГЗ, были преимущественно молодого репродуктивного возраста (25, 26, 28, 31, 32 и 39 лет; Me = 30,2 года). Все они являлись городскими жительницами и наблюдались врачом — акушером-гинекологом. Следует отметить, что АВМ головного мозга и синдром Гзеля — Эрдгейма, приведшие к фатальным сосудистым катастрофам, были выявлены лишь посмертно.

Распределение материнской смертности в зависимости от уровня и профиля медицинских организаций представлено на рисунке. В доэпидемическом 2019 г. на акушерские стационары (АС) 1-й группы пришлось 23,5% (4/17) случаев МС против 0 случаев в период пандемии (2020 г.) ($\chi^2 = 2,93$; p = 0,087), на АС 2-й группы — 23,5% (4/17) против 21,1% (4/19) в 2020 г. ($\chi^2 = 0,05$; p = 0,824), на АС 3-й группы — 41,2% (7/17) против 36,8% (7/19) в 2020 г. ($\chi^2 = 2,68$; p = 0,102).

В профильных стационарах (инфекционных) и отделениях (кардиологии, хирургии) в год пандемии COVID-19 произошло 31,6% (6/19) случаев МС, в 2019 г. — 0 случаев ($\chi^2 = 4,31$; p = 0,037). Тревожным является факт стабильно высокой летальности на дому: 11,8% (2/17) и 10,5% (2/19) в 2019 и 2020 гг. соответственно ($\chi^2 = 0,17$; p = 0,680).

В таблице 3 представлены оценочные индикаторы за сравнимые периоды, рекомендованные для анализа КАС экспертами ВОЗ и Минздравом России¹³.

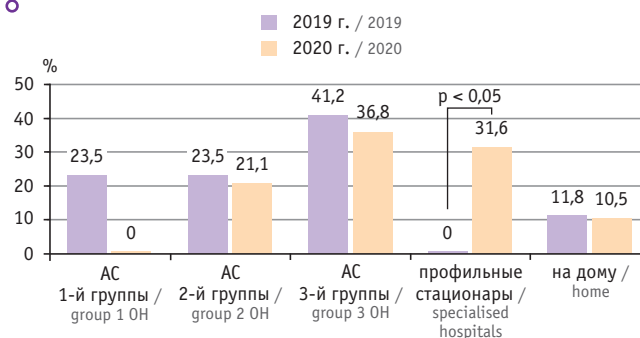
При анализе оценочных индикаторов КАС в ДФО выявлен некоторый рост КЖУС (NM + МС) — с 2,3 на 1000 живорожденных в доэпидемическом периоде до 2,5 в первый год пандемии COVID-19. Исходя из представленной выше динамики структуры причин МС и NM в 2019 и 2020 гг., а также повышения KNM с 2,1 на 1000 живорожденных в 2019 г. до 2,3 в 2020 г., мы заключаем, что в основе тенденции к увеличе-

Рис. Распределение материнской смертности в зависимости от уровня и профиля медицинских организаций, %.

Примечание. АС — акушерский стационар

Fig. Distribution of maternal deaths depending on the level and specialisation of healthcare institutions, %.

Note. ОН = obstetric hospital



нию КЖУС лежит рост числа КАС, обусловленных новой коронавирусной инфекцией.

Негативным фактом является некоторое ухудшение индексных индикаторов: уменьшение ИВ с 11,4 до 10,9 и увеличение ИС с 8,1% до 8,4%. Это можно расценивать как сигнал о снижении качества медицинской помощи¹⁴.

При аудите КАС в доэпидемический период (2019 г.) и в первый год пандемии новой коронавирусной инфекции (2020 г.) выявлены проблемы со своевременной маршрутизацией пациенток и отсутствие готовности родовспомогательных учреждений 1-й и 2-й группы, а также временных инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19 к оказанию экстренной квалифицированной акушерской

¹³ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.

Письмо МЗ РФ от 11.03.2021 № 15-4/383.

¹⁴ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.

Оценочные индикаторы критических акушерских состояний
в Дальневосточном федеральном округе в 2019 и 2020 годах

Estimative indicators of critical obstetric conditions in the Far East Federal District in 2019 and 2020

Индикаторы / Indicators	2019 г. / 2019	2020 г. / 2020
Живорожденные, чел.* / Live births, persons*	91 045	90 000
КАС (NM), чел. / COCs (NM), persons	194	207
Материнская смертность, чел. / Maternal deaths, persons	17	19
Материнская смертность, на 100 тыс. живорожденных / Maternal deaths per 100,000 live deaths	18,7	21,1
Коэффициент КАС (NM), на 1000 живорожденных / COCs (NM) per 100,000 live deaths	2,1	2,3
Коэффициент жизнеугрожающих состояний (NM + MC), на 1000 живорожденных / Life-threatening conditions (NM + MD) per 100,000 live deaths	2,3	2,5
Индекс выживаемости / Survival index	11,4	10,9
Индекс смертности, % / Death index, %	8,1	8,4

Примечание. КАС (NM) — критические акушерские состояния (near miss); MC — случаи материнской смерти.

* По данным Росстата.

Note. COCs (NM) = critical obstetric conditions (near miss); MD = maternal deaths.

* According to the Federal State Statistics Service.

помощи в полном объеме, включая оперативную и реанимационную составляющую.

Изменение структуры причин MC в сторону преобладания неуправляемых и неакушерских причин свидетельствует о необходимости тщательного обследования женщин и проведения вакцинации от гриппа и COVID-19 на этапе прегравидарной подготовки, улучшения взаимодействия с первичным звеном оказания терапевтической помощи, а также с профильными специалистами (инфекционистами, кардиологами, неврологами, нейрохирургами и др.) при ведении беременных. Резервами для снижения числа КАС являются повышение эффективности функционирования акушерских дистанционных консультативных центров и работы в вертикально интегрированной медицинской информационной системе по профилям «акушерство и гинекология» и «неонатология» (ВИМИС «АКИНЕО», регистр КАС) [3], а также привлечение социальных служб.

По заключению экспертов ВОЗ, организационными факторами риска КАС (NM и MC) являются: недооценка степени


риска на амбулаторном этапе; нарушение маршрутизации беременных (несоответствие мощности учреждения состоянию пациентки, степени тяжести осложнений и прогнозируемым рискам); несоблюдение утвержденных алгоритмов действий и клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи при возникновении КАС; отсутствие возможностей для оказания необходимой диагностической, лечебной, консультативной помощи (оснащение, кадры); территориальная удаленность и неимение доступа к быстрой транспортировке в стационар более высокого уровня¹⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ динамики структуры причин критических акушерских состояний (КАС) и индикаторов КАС позволяет оценить систему организационных и лечебных мероприятий в действии, выявить проблемы службы родовспоможения и изыскать дополнительные ресурсы для снижения материнской заболеваемости и смертности в условиях сохраняющейся чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мурашко М.А., Сухих Г.Т., Пугачев П.С. и др. Международный и российский опыт мониторинга критических акушерских состояний. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 5–11. [Murasno M.A., Sukhikh G.T., Pugachev P.S. et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 3: 5–11. (in Russian)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11>
2. Белоприницкая Т.Е., Иожефсон С.А., Лига В.Ф. и др. Аудит случаев «near miss» в Забайкальском крае в 2014 году. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015; 2: 137–41. [Belokrinskaya T.E., Iozefson S.A., Liga V.F. et al. Audit of the 'near miss' cases in Transbaikal Region in 2014 year. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2015; 2: 137–41. (in Russian)]

3. Сухих Г.Т., Шешко Е.Л., Баранов И.И. и др. Бюллетень Регистра критических акушерских состояний (Регистра КАС) (01 января — 01 августа 2021 года). М.; 2021. 17 с. [Sukhikh G.T., Sheshko E.L., Baranov I.I. et al. Bulletin of the Register of Critical Obstetric Conditions (CAS Register) (January 01 — August 01, 2021). М.; 2021. 17 p. (in Russian)]
4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М. и др. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. *Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019; 3: 9–33. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Ronenson A.M. et al. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of critical care*. 2019; 3: 9–33. (in Russian)]. DOI: [10.21320/1818-474X-2019-3-9-33](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33) 

Поступила / Received: 13.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2021

¹⁵ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. *The WHO near-miss approach for maternal health*.

Письмо МЗ РФ от 11.03.2021 № 15-4/383.

World Health Organization. *Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM)*. Geneva; 2015. 44 p. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-\(epmm\).pdf?sfvrsn=a31dedb6_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-(epmm).pdf?sfvrsn=a31dedb6_2) (дата обращения — 23.07.2021).

World Health Organization. *Conducting a maternal near-miss case review cycle at hospital level: Manual with practical tools*. Publications WHO Regional Office for Europe. Copenhagen; 2016. 82 p. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/324390/NMCR-manual-en.pdf (дата обращения — 23.07.2021).

Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии

К.В. Щеклеина^{1, 2}, М.Г. Николаева^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Барнаул

² КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» ДАР; Россия, г. Барнаул

³ Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить предикторы развития ранней преэклампсии (ПЭ), по данным плацентометрии, при проведении ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя у женщин низкого риска ПЭ.

Дизайн: исследование типа «случай — контроль» (метод «копи-пара»).

Материалы и методы. В исследование вошли 80 беременных женщин. Основную группу составили 40 пациенток с реализовавшейся ранней ПЭ, сроки родоразрешения — 28–32 недели гестации. Контрольная группа — 40 женщин, родивших в срок детей без признаков гипотрофии. Проанализированы данные ультразвукового исследования, проведенного в сроки гестации 19–21 неделя, с целью расчета индекса плацентарного отношения (PRi).

Результаты. Медиана PRi в контрольной группе составила 6,68 и была значимо меньше, чем аналогичный показатель в основной группе — 7,65 ($p < 0,0001$). Рассчитано пороговое значение показателя PRi, позволяющее прогнозировать раннюю ПЭ в группе низкого риска ее развития, — $PRi \geq 7$ позволяет прогнозировать возникновение ранней ПЭ в 91,3% случаев, при этом чувствительность теста составляет 90%, специфичность — 87,5%.

Заключение. Проведение плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя с расчетом PRi при длине (диаметре) плаценты 120–167 мм позволяет прогнозировать развитие ранней ПЭ у пациенток низкого риска и своевременно стратифицировать беременных для проведения дополнительных обследований и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, индекс плацентарного отношения, ультразвуковое исследование.

Вклад авторов: Щеклеина К.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка полученных данных, написание текста рукописи; Николаева М.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Щеклеина К.В., Николаева М.Г. Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-13-17

Role of Placentometry in Prediction of Early Preeclampsia

K.V. Schekleina^{1, 2}, M.G. Nikolaeva^{1, 3}

¹ Altai State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation 656038

² DAR, Altai Territorial Perinatal Clinical Center (a Territorial Government-funded Healthcare Institution); 154 Fomin St., Barnaul, Russian Federation 656048

³ Altay Branch of the National Medical Research Centre of Haematology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Malakhov Str., Barnaul, Russian Federation 656050

ABSTRACT

Study Objective: To identify predictors of early preeclampsia (PE) according to placentometry results, when an ultrasound screening is performed at week 19–21 of pregnancy in women with low risk of PE.

Study Design: Case-control study (paired comparison method).

Materials and Methods. The study enrolled 80 pregnant women. The study group included 40 patients with early PE, delivery time: week 28–32 of pregnancy. Controls were 40 women who delivered term infants without any signs of hypotrophy. We analysed ultrasound findings at week 19–21 of pregnancy in order to calculate the placental ratio score (PRi).

Study Results. Median PRi in controls was 6.68, i.e., significantly lower than in the study group (7.65 ($p < 0.0001$)). We calculated the threshold value of PRi which allows forecasting early PE in the low-risk group: PRi of ≥ 7 makes it possible to forecast early PE in 91.3% of cases, with the sensitivity of 90% and specificity of 87.5%.

Щеклеина Ксения Владимировна (автор для переписки) — врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики Центра антенатальной охраны плода КГБУЗ АККПЦ; младший научный сотрудник лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 2290-7267. <http://orcid.org/0000-0001-9968-0744>. E-mail: schekleinakv@gmail.com
Николаева Мария Геннадьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 8295-9290. <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. E-mail: nikolmg@yandex.ru



Conclusion. Placentometry at week 19–21 of pregnancy with PRi calculation, where the length (diameter) of placenta is 120–167 mm, allows forecasting early PE in low-risk patients and timely stratifying pregnant women for additional examinations and preventive measures.

Keywords: early preeclampsia, placental ratio score, ultrasound examination.

Contributions: Schekleina, K.V. — material collection and processing, statistical data processing, text of the article; Nikolaeva, M.G. — study concept and design, editing of the text, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Schekleina, K.V., Nikolaeva, M.G. Role of Placentometry in Prediction of Early Preeclampsia. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 13–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-13-17

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, которое регистрируется у 2–8% беременных, и его распространенность не имеет тенденции к снижению. Эффективные методы антенатальной терапии отсутствуют, ПЭ занимает 2–3-е место в структуре причин материнской смертности в мире [1]. В настоящее время доминируют пять классических гипотез патогенеза ПЭ: ишемия и гипоксия плаценты или трофобласта, повреждение эндотелия сосудов, окислительный стресс, иммунная дисрегуляция и генетическая детерминация [2], которые клинически реализуются в два фенотипа заболевания: с ранней (до 34 недели гестации) и поздней (после 34 недели) манифестацией. Механизмы формирования этих типов осложненного течения беременности различны, что, безусловно, определяет различные подходы к их прогнозированию [3].

Накоплена значительная библиотека специфических лабораторных биомаркеров, дисбаланс которых рассматривается как предикция развития ПЭ. Ученые из Китая проанализировали 20 потенциальных биомаркеров риска развития ПЭ [2, 3]. Наиболее информативным оказался дисбаланс биологически активных веществ, таких как ангиогенный протеин — плацентарная растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), фактор роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor) и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), изменения уровней которых более специфичны для срока гестации 16–18 недель.

Наряду с изучением биомаркеров значительное число работ посвящено исследованию кровотока в маточных артериях и сонографическим характеристикам плаценты для стратификации пациенток в группу риска развития ПЭ. Отмечена достаточная информативность исследования пульсационного индекса в сроки гестации 19–23 недели [4, 5]. Относительно прогностической значимости аномальных сонографических плацентарных вариантов (толщины, длины, площади и объема плаценты) выводы исследователей неоднозначны [6–8].

Сочетание материнских клинических факторов риска, данных исследования биологических маркеров (PlGF и PAPP-A) и пульсационного индекса маточных артерий определено Международной ассоциацией акушеров и гинекологов как лучший комбинированный прогностический тест для оценки вероятности возникновения ПЭ в группе женщин высокого риска [3]. Однако отсутствие данных по одному из параметров в полном комбинированном тесте приведет к снижению эффективности скрининга. Кроме того, данный тест неэффективен у женщин с низким риском развития заболевания. Необходимость поиска ультразвуковых предикторов формирования ранней ПЭ в группе низкого риска ее развития определила цель нашего исследования.

Цель исследования: выявить предикторы развития ранней ПЭ, по данным плацентометрии, при проведении ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя у женщин низкого риска ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании типа «случай — контроль», которое проводилось на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» г. Барнаула (главный врач — к. м. н., главный внештатный акушер-гинеколог Алтайского края Молчанова И.В.) в 2020–2021 гг., участвовали 80 беременных женщин. Использовался парно-сопряженный метод отбора (метод «копи-пара»). Основную группу составили 40 пациенток с реализовавшейся ранней ПЭ, родоразрешенные по тяжести заболевания в сроки гестации 28–32 недели. В контрольную группу включены 40 женщин, беременность которых закончилась родами в срок через естественные родовые пути доношенными новорожденными без признаков гипотрофии.

Критерии включения в исследование: первые предстоящие роды, одноплодная беременность, возраст матери до 35 лет, отсутствие соматических заболеваний, таких как АГ, СД, повышения массы тела (ИМТ не более 25 кг/м² до момента наступления беременности), принадлежность к европейской расе.

Критерии исключения: беременность, наступившая в программах ВРТ, репродуктивные потери в анамнезе, семейная история ПЭ, генетическая и приобретенная тромбофилия.

УЗИ в сроки гестации 19–21 неделя (второй ультразвуковой скрининг) производилось на сканере экспертного класса GE Voluson E10 трансабдоминально с использованием конвексного объемного датчика RAB6-D с частотой 2–8 МГц. УЗИ осуществляли два специалиста, проводящие не менее 1000 исследований в год в учреждении 3-го уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, имеющие сертификаты Фонда медицины плода (FMF). Эти сертификаты позволяют производить расчеты риска акушерских осложнений в программе Astraia.

Толщину плаценты (Th_p) измеряли в месте прикрепления пуповины. При этом датчик располагался перпендикулярно плоскости плаценты в области прикрепления пуповины. Длину плаценты (L_p) в декретируемые сроки второго ультразвукового скрининга определяли путем идентификации плаценты в ее продольной плоскости по максимально длинной оси с последующей установкой каллиперов на две наиболее удаленные точки по краям плаценты и измерением линейного размера. При расположении плаценты в дне матки с переходом на переднюю и/или заднюю стенки длина плаценты измерялась суммой двух линейных размеров, начинающихся от краев плаценты и встречающихся в центре.

Индекс плацентарного отношения (PRi) измерялся в миллиметрах и рассчитывался по формуле: $PRi = L_p / Th_p$.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 8 от 25.10.2019 г.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Нормальность распределения вариационных

рядов оценивали с помощью теста Шапиро — Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Необходимо отметить, что числовые переменные рядов данных (длина и толщина плаценты, выраженные в миллиметрах) не имели нормального распределения. В связи с этим данные плацентометрии (в миллиметрах) представлены в виде медианы (Me), 95%-ного ДИ для медианы и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили, или Q1–Q3]. Рассчитывался также 95%-ный референсный интервал для показателей плацентометрии. Сравнение рядов выполняли с применением непараметрических методов. Критический уровень значимости различий определен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациенток контрольной группы составила 28 (95%-ный ДИ: 24,0–33,1) лет, основной — 27 (95%-ный ДИ: 22,0–34,3) лет. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и социальному статусу.

Медиана L_p в контрольной группе — 146,5 мм (95%-ный ДИ: 144,0–149,3 мм), в основной — 149,5 мм (95%-ный ДИ: 146,0–151,7 мм) ($p = 0,2743$). Медиана Th_p в контрольной группе — 22,0 мм (95%-ный ДИ: 21,0–22,7 мм), в основной — 19,0 мм (95%-ный ДИ: 18,0–20,0 мм), разница показателей была статистически значимой ($p < 0,0001$).

Медиана PRi в контрольной группе равнялась 6,68 мм (95%-ный ДИ: 6,31–6,74 мм; Q1–Q3: 6,31–6,86; 95%-ный референсный интервал: 5,79–7,61), в основной группе — 7,65 (95%-ный ДИ: 7,41–7,75; Q1–Q3: 7,22–8,08; 95%-ный референсный интервал: 5,97–9,56), разница также оказалась статистически значимой (рис. 1).

Поскольку показатели Th_p (Me) и PRi (Me) статистически значимо различались в группах сравнения, проведен комби-

нированный ROC-анализ для определения более информативного теста (рис. 2). Согласно нашим расчетам, прогностическая способность PRi (Me) более значима.

Расчет порогового показателя PRi показал, что при значении $PRi \geq 7$ прогностическая способность модели составляет 91,3% при чувствительности теста 90% и специфичности 87,5%.

Валидация предсказательной способности аналитической модели проведена на 150 пациентках низкой группы риска развития ПЭ. Все они проходили скрининговое УЗИ в Центре антенатальной охраны плода на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» г. Барнаула. При проведении первого ультразвукового скрининга и расчете риска акушерских осложнений в программе Astraia¹ у всех пациенток риск возникновения ПЭ до 37 недель беременности расценен как низкий (1 из 279–1073). Во время второго ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя рассчитывался PRi.

В 148 случаях медиана PRi составила 6,4 (95%-ный ДИ: 6,2–6,6). Из 148 беременностей 140 закончились родами в сроке гестации 38–41 неделя, в 8 случаях зарегистрированы преждевременные роды в сроках 35 и 36 недель,

Рис. 1. Медиана индекса плацентарного отношения, определенного в сроки гестации 19–21 неделя при физиологическом течении беременности (контрольная группа) и при реализации ранней преэклампсии (основная группа)
Fig. 1. Median placental ratio score at week 19–21 of normal pregnancy (controls) and in early preeclampsia (study group)

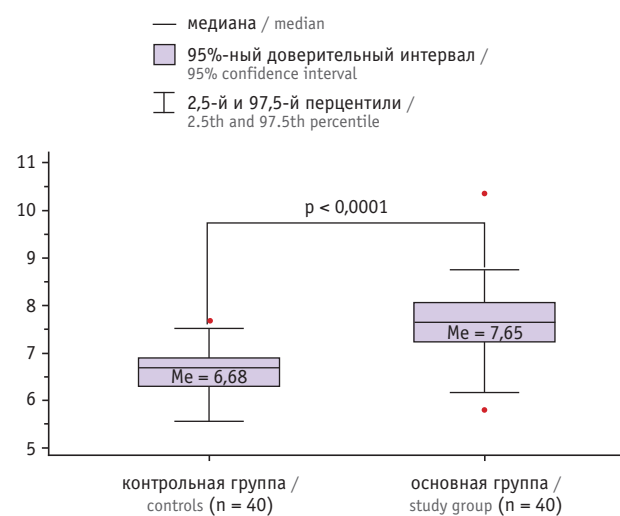
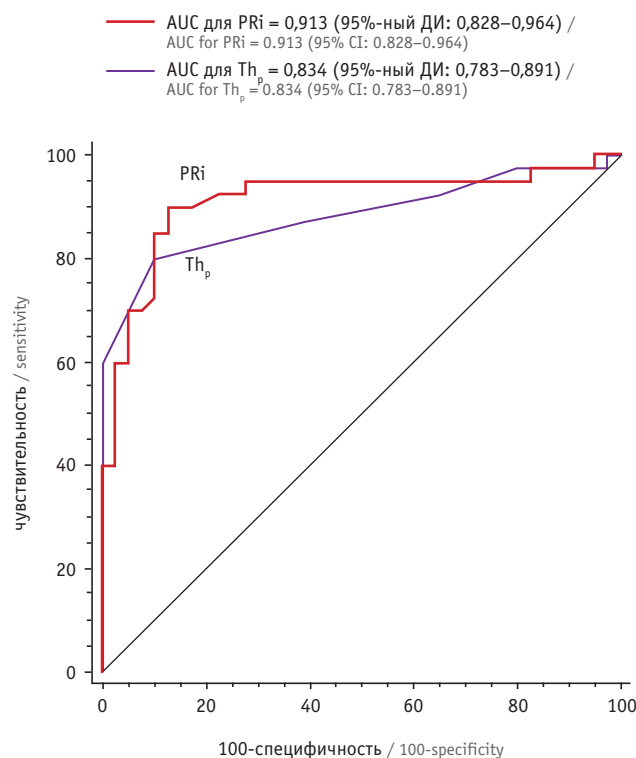


Рис. 2. Результаты комбинированного ROC-анализа показателей толщины плаценты (Me Th_p) и индекса плацентарного отношения (Me PRi), определенных в сроки гестации 19–21 неделя с целью прогнозирования ранней преэклампсии
Fig. 2. Results of combined ROC analysis of placenta thickness (Me Th_p) and placental ratio score (Me PRi) at week 19–21 of pregnancy for early preeclampsia forecasting



¹ Fetal Medicine Foundation. Risk for preeclampsia. 2021. URL: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester> (дата обращения — 20.07.2021).

иницированные родовым излитием околоплодных вод. В 2 (1,3%) наблюдениях PRi превышал пороговый показатель — 8,75 и 7,68 (табл.).

Безусловно, полученные данные преждевременно экстраполировать на всю популяцию беременных женщин. Но простота и доступность представленной технологии, на наш взгляд, требуют внимания, дальнейшего изучения и анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в качестве факторов высокого риска развития ПЭ рассматриваются гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности (ОШ = 7,19; 95%-ный ДИ: 5,85–8,83) и хроническая гипертензия, хронические заболевания почек и СД 1 и 2 типов (ОШ = 3,56; 95%-ный ДИ: 2,54–4,99), а также аутоиммунные заболевания, в частности антифосфолипидный синдром (ОШ = 9,72; 95%-ный ДИ: 4,34–21,75) [9]. Именно такие пациентки подлежат стратификации для проведения дополнительных диагностических и профилактических мероприятий в отношении развития поздней ПЭ. В основе возникновения ранней ПЭ лежат другие патогенетические механизмы, которые в первую очередь реализуются в аномальной сонографической картине плаценты и/или в патологических доплеровских индексах [10, 11].

В представленном исследовании участницы обеих групп не имели традиционных факторов высокого риска ПЭ. При ретроспективном расчете риска акушерских осложнений в программе Astraia² у всех пациенток риск возникновения ПЭ до 37 недель беременности расценен как низкий (1 из 279–1073).

Проведение ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя регламентировано Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», его проходят все беременные. Анализу подлежат фетометрические и анатомические характеристики плода, локализация плаценты с указанием особенностей ее расположения относительно внутреннего зева и области рубца на матке (при наличии кесарева сечения в анамнезе), количество околоплодных вод, длина цервикального канала, а также область придатков. При этом, несмотря на простоту выполнения, плацентометрия не проводится. В то же время двухмерное ультразвуковое изображение дает достоверную информацию о расположении и размерах плаценты.

В ранее представленных работах сонометрические характеристики плаценты неоднократно рассматривались как маркер неблагоприятных акушерских или перинатальных исходов.

В работе 2010 года исследователи из больницы Пенсильванского университета (Филадельфия) рассчитали различные показатели и коэффициенты отношений, характеризующие плаценту в сроке гестации 11–14 недель. Полученные значения, включая Th_p , были значительно ниже у пациенток с последующим развитием ПЭ и задержки роста плода [12].

Положительную ассоциацию между Th_p и последующим появлением гестационных осложнений показали в своем исследовании С. Vachon-Marceau и соавт. (2017). Увеличение Th_p на УЗИ в сроки 11–13 недель беременности значимо ассоциировалось с риском развития поздней ПЭ, в то время как ее снижение было значимым предиктором задержки роста плода [8]. На умеренную связь Th_p с риском ПЭ указывают в своем исследовании W.D. Wan Masliza и соавт. (2017) [13].

Нами также получена статистически значимая ассоциация между снижением Th_p , определенной в сроке 19–21 неделя беременности, с риском развития ранней ПЭ, что согласуется с данными А. Hasijsa и соавт. (2021). Исследователи проводили плацентометрию в сроки гестации 20–24 недели. При этом уменьшение Th_p расценено как наиболее значимый и достоверный маркер развития ПЭ ($p < 0,0001$) [14].

Нами предпринята попытка рассчитать референсные интервалы для L_p во время второго ультразвукового скрининга у пациенток с благоприятным завершением беременности в сроке более 37 недель здоровыми новорожденными. L_p у них составила 125–167 мм при медиане 146,5 мм. При анализе L_p (диаметра плаценты) в группе с реализованной ПЭ 95%-ный референсный интервал был идентичен — 120–167 мм при медиане 149,5 мм. Поскольку L_p (диаметры плаценты) оказались сопоставимыми, это позволило нам считать PRi тем показателем, который имел максимальную прогностическую значимость в отношении развития ПЭ в группе пациенток низкого риска.

Хотя многие исследователи единодушны во мнении, что состояние плаценты напрямую связано с материнскими и перинатальными исходами [7, 15–17], морфологическая оценка плаценты в настоящее время не включена в существующие программы скрининга плацентарных осложнений. Представленное исследование демонстрирует, что УЗИ плаценты может быть полезным для прогнозирования развития ранней ПЭ.

Таблица / Table

Анализ валидации предсказательной способности аналитической модели по прогнозированию ранней преэклампсии (ПЭ) Validation analysis of predictive ability of the analytical model for early preeclampsia (PE) forecasting

Индекс плацентарного отношения / Placental ratio score	Наличие ранней ПЭ / Early PE	Отсутствие ранней ПЭ / No early PE	Всего / Total
≥ 7	2	0	2
< 7	0	148	148
Всего / Total	2	148	150


² Fetal Medicine Foundation...

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение плацентометрии в сроки гестации 19–21 недели с расчетом индекса плацентарного отношения при длине (диаметре) плаценты 120–167 мм позволяет прогнози-

ровать развитие ранней преэклампсии у пациенток низкого риска и своевременно стратифицировать беременных для проведения дополнительных обследований и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Than N.G., Romero R., Tarca A.L. et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1661. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01661
2. Liu N., Guo Y.N., Gong L.K. et al. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* 2020; 9: 100119. DOI: 10.1016/j.eurox.2020.100119
3. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. 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): S1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
4. García B., Llorba E., Valle L. et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(6): 680–9. DOI: 10.1002/uog.15873
5. Sharma N., Jayashree K., Nadhamuni K. Maternal history and uterine artery wave form in the prediction of early-onset and late-onset preeclampsia: a cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018; 16(2): 109–14.
6. Schuchter K., Metzenbauer M., Hafner E. et al. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18(6): 590–2. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00596.x
7. Audette M.C., Levytska K., Lye S.J. et al. Parental ethnicity and placental maternal vascular malperfusion pathology in healthy nulliparous women. *Placenta.* 2018; 66: 40–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.04.014
8. Vachon-Marceau C., Demers S., Markey S. et al. First-trimester placental thickness and the risk of preeclampsia or SGA. *Placenta.* 2017; 57: 123–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.06.016
9. Milne F., Redman C., Walker J. et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ.* 2005; 330(7491): 576–80. DOI: 10.1136/bmj.330.7491.576
10. Ratiu D., Hide-Moser K., Morgenstern B. et al. Doppler indices and notching assessment of uterine artery between the 19th and 22nd week of pregnancy in the prediction of pregnancy outcome. *In Vivo.* 2019; 33(6): 2199–204. DOI: 10.21873/invivo.11722
11. Sun X., Shen J., Wang L. Insights into the role of placenta thickness as a predictive marker of perinatal outcome. *J. Int. Med. Res.* 2021; 49(2): 300060521990969. DOI: 10.1177/0300060521990969
12. Schwartz N., Coletta J., Pessel C. et al. Novel 3-dimensional placental measurements in early pregnancy as predictors of adverse pregnancy outcomes. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29(8): 1203–12. DOI: 10.7863/jum.2010.29.8.1203
13. Wan Masliza W.D., Bajuri M.Y., Hassan M.R. et al. Sonographically abnormal placenta: an association with an increased risk poor pregnancy outcomes. *Clin. Ter.* 2017; 168(5): e283–9. DOI: 10.7417/T.2017.2021
14. Hasija A., Balyan K., Debnath E. et al. Prediction of hypertension in pregnancy in high risk women using maternal factors and serial placental profile in second and third trimester. *Placenta.* 2021; 104: 236–42. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.005
15. Quant H.S., Sammel M.D., Parry S. et al. Second-trimester 3-dimensional placental sonography as a predictor of small-for-gestational-age birth weight. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35(8): 1693–702. DOI: 10.7863/ultra.15.06077
16. Maduray K., Moodley J., Naicker T. Morphometrical analysis of placental functional efficiency in normotensive versus preeclamptic South African black women. *Hypertens. Pregnancy.* 2016; 35(3): 361–70. DOI: 10.3109/10641955.2016.1150488
17. Huynh J., Dawson D., Roberts D. et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015; 36(2): 101–14. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.021 

Поступила / Received: 28.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.11.2021



Врастание плаценты: принципы коррекции послеродовых кровотечений

Р.Н. Марченко^{1, 2}, И.И. Кукарская^{1, 2}

¹ ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»; Россия, г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка объема кровопотери и факторов, влияющих на данный показатель, у пациенток с приращением плаценты, родоразрешенных путем кесарева сечения, при использовании различных методов гемостаза.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В ходе работы проведен проспективный многофакторный анализ 147 индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов с одноплодной беременностью, закончившейся родами или внезапным прерыванием беременности. Все обследованные женщины были разделены на три клинические группы. Основным принципом деления участниц исследования на группы стал вид оперативного вмешательства в связи с послеродовым кровотечением из-за приращения плаценты. Группа I представлена женщинами (n = 106, средний возраст — 29,2 ± 2,9 года), которым проводилась эмболизация маточных артерий, группа II (n = 31, средний возраст — 32,2 ± 3,4 года) — экстирпация матки, группа III (n = 10, средний возраст — 31,6 ± 3,4 года) — операционный гемостаз (перевязка маточных и яичниковых сосудов, компрессионный шов на матку) без экстирпации матки.

Результаты. Минимальные показатели кровопотери зарегистрированы у пациенток после эмболизации маточных артерий. Они были на 176,5% ниже, чем у женщин с экстирпацией матки, и на 96% ниже, чем у пациенток с операционным гемостазом (в обоих случаях p < 0,05). Максимальные показатели объема кровопотери зафиксированы в группе с экстирпацией матки, превышающие средние значения женщин с операционным гемостазом на 41,1% (p < 0,05). Найдена прямая корреляционная сильная связь между количеством родов и объемом кровопотери при общем числе родов до двух (R = 0,87 при p < 0,05). При этом при количестве родов 3 и более корреляционная связь между числом родов и объемом кровопотери не имела статистической значимости (R < 0,3 при p > 0,05). Максимальный объем кровопотери имел место после 2 родов (p < 0,05). Группа пациенток с 2 родами была единственной, объем кровопотери в которой превышал 2 л. Минимальный объем кровопотери наблюдался у первородящих и редко превышал 800 мл.

Заключение. Среди различных оперативных методов остановки кровотечения наиболее эффективной оказалась эмболизация маточных артерий. При оценке факторов риска, влияющих на объем кровопотери, следует отметить паритет беременности и родов в анамнезе (их количество), а также наличие в анамнезе хирургического прерывания беременности (выскабливания полости матки), оперативных родов путем кесарева сечения.

Ключевые слова: приращение плаценты, эмболизация маточных артерий, гемостаз, экстирпация матки.

Вклад авторов: Марченко Р.Н. — отбор, обследование пациенток, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Кукарская И.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Марченко Р.Н., Кукарская И.И. Врастание плаценты: принципы коррекции послеродовых кровотечений. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 18–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-18-20



Placenta Accreta: Postpartum Haemorrhage Correction

R.N. Marchenko^{1, 2}, I.I. Kukarskaya^{1, 2}

¹ Perinatal Centre; 1/7 Daudelnaya Str., Tyumen, Russian Federation 625002

² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

ABSTRACT

Study Objective: To assess the extent of blood loss and underlying factors in patients with placenta accreta, who underwent caesarean section, when various methods of haemostasis are used.

Study Design: Perspective study.

Materials and Methods. We performed a prospective multivariate analysis of 147 medical cards of pregnant women and new mothers, labour and delivery records for single pregnancies termination with labour or abrupt termination of pregnancy. All examined women were divided into three clinical groups. The key factor for division into groups was the type of surgery for postpartum haemorrhage because of placenta accreta. Group I included women (n = 106, mean age: 29.2 ± 2.9 years old), who underwent uterine artery embolisation; group II (n = 31, mean age: 32.2 ± 3.4 years old) had hysterectomy; and group III (n = 10, mean age: 31.6 ± 3.4 years old) underwent surgical haemostasis (uterine and ovarian vessels ligation, compression suture of uterus) without hysterectomy.

Study Results. Minimal blood loss was recorded in patients who underwent uterine artery embolisation. The rate was 176.5% lower than in post-hysterectomy women and 96% lower than in patients who underwent surgical haemostasis (p < 0.05 in both cases). The highest blood

Марченко Роман Николаевич (автор для переписки) — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; заведующий акушерским физиологическим отделением № 2 ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». 625002, Россия, г. Тюмень, ул. Давудельная, д. 1, кор. 7. <https://orcid.org/0000-0002-2073-8120>. E-mail: vrach08@rambler.ru

Кукарская Ирина Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». 625002, Россия, г. Тюмень, ул. Давудельная, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1479-3864. <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>. E-mail: kukarskay@mail.ru

loss rate was recorded in post-hysterectomy women, and the value was 41.1% higher than mean values for patients who underwent surgical haemostasis ($p < 0.05$). There is direct strong correlation between the number of deliveries and the rate of blood loss, where the overall number of deliveries was not more than two ($R = 0.87$, $p < 0.05$). However, for more than 3 deliveries, the correlation between the number of deliveries and the rate of blood loss was not statistically significant ($R < 0.3$, $p > 0.05$). The highest blood loss was recorded after 2 deliveries ($p < 0.05$). The group of patients who had 2 deliveries was the only examined group where the blood loss exceeded 2 L. The lowest blood loss rate was in first-time-mothers (less than 800 mL).

Conclusion. Uterine artery embolisation is the most efficient surgical method to arrest bleeding. When assessing risk factors impacting the rate of blood loss, it is essential to pay attention to the number of previous pregnancies and deliveries, as well as a history of surgical termination of pregnancy (endometrectomy) and caesarean sections.

Keywords: placenta accreta, uterine artery embolisation, haemostasis, hysterectomy.

Contributions: Marchenko, R.N. — patient selection and examination, thematic publications reviewing, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Kukarskaya, I.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Marchenko, R.N., Kukarskaya, I.I. Placenta Accreta: Postpartum Haemorrhage Correction. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 18–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-18-20

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема акушерских кровотечений является весьма актуальной ввиду их высокой распространенности, а также достаточно трудной коррекции. К развитию акушерских кровотечений в подавляющем большинстве случаев приводят атония матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание и вращение плаценты, разрыв предлежащих сосудов пуповины, разрывы и изменения мягких тканей родовых путей, разрыв матки, нарушения в системе гемостаза — как системные (имеющиеся до беременности и родов), так и возникшие в последнем триместре беременности и в родах [1–4].

В современном акушерстве и гинекологии используются различные методы остановки послеродовых кровотечений. Наибольшее внимание уделяется малоинвазивным органосохраняющим методикам. В то же время достаточно трудно определить риски кровотечений, а также динамику развития данного осложнения, в связи с чем необходима оценка широкого спектра показателей [5–7].

Целью нашего исследования явилась оценка объема кровопотери и факторов, влияющих на данный показатель, у пациенток с приращением плаценты, родоразрешенных путем кесарева сечения, при использовании различных методов гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проведен анализ 147 индивидуальных карт беременных с одноплодной беременностью, закончившейся родами или внезапным прерыванием беременности, за период с 2005 г. по 2020 г. В исследовании участвовали лишь пациентки с окончательным диагнозом приращения плаценты. Оценка факторов риска проводилась на основании данных о предшествующих беременностях, об обследовании и лечении, а также с учетом сведений о настоящем наблюдении беременности и родов на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень.

С целью определения объема кровопотери при различных методах гемостаза пациентки с приращением плаценты были разделены на три основные клинические группы. Группа I представлена женщинами ($n = 106$, средний возраст — $29,2 \pm 2,9$ года), которым проводилась эмболизация маточных артерий, группа II ($n = 31$, средний возраст — $32,2 \pm 3,4$ года) — экстирпация матки, группа III ($n = 10$, средний возраст — $31,6 \pm 3,4$ года) — операционный гемостаз (перевязка маточных и яичниковых сосудов, компрессионный шов на матку) без экстирпации матки.

Все параметры общеклинического анализа крови определялись строго из венозной крови с помощью автоматических гематологических анализаторов (Cell-Dyn Ruby, Abbott, США или

XE-2100, Sysmex, Япония) с использованием стандартизованных сертифицированных методик и оригинальных реагентов.

Ультразвуковая диагностика структурно-функционального состояния органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, сердечной мышцы и матки беременной, а также оценка состояния плода осуществлялась на протяжении всей беременности, согласно принятым стандартам. Применялись ультразвуковые аппараты фирмы Toshiba-SSH 140A (Япония), Acuson 128 XP/10 (Япония), Voluson E6 (США) с трансвагинальным датчиком PVF-621VT частотой 7,5 MHz (для диагностики на ранних сроках) и абдоминальным датчиком PVF-375MT с частотой 3,75 MHz (для диагностики на более поздних сроках). Это позволило в динамике оценить длину и состояние шейки матки, функциональные изменения плаценты, состояние плода.

Размер клинической выборки в целом, а также каждой группы с целью получения статистически значимых результатов проводимого нами научного исследования определялись по стандартизованной формуле (Lopez-Jimenez F. и соавт., 1998). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ).

Для определения формы распределения показателей использовались методы построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна — Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения.

Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%. Был также проведен корреляционный анализ показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Родоразрешение всех пациенток с вращением плаценты проводилось путем кесарева сечения. При анализе сроков родоразрешения статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$). Средний срок составил $38,2 \pm 1,6$ недели.

Оценивая результаты родоразрешения, следует отметить, что различия объемов кровопотери при использовании

различных методов гемостаза вполне ожидаемы. В частности, минимальные показатели зарегистрированы у пациенток после эмболизации маточных артерий. Они были на 176,5% ниже, чем у женщин с экстирпацией матки, и на 96% ниже, чем у пациенток с операционным гемостазом (в обоих случаях $p < 0,05$). Максимальные показатели объема кровопотери зафиксированы в группе с экстирпацией матки, превышающие средние значения женщин с операционным гемостазом на 41,1% ($p < 0,05$) (табл.).

Аппаратная реинфузия аутологичной эритроцитарной массы с помощью аппарата Cell-saver интраоперационно проведена 139 (94,6%) пациенткам. Столь высокий процент использования стандартизованной и регламентированной медицинской помощи при существенной кровопотере в момент родоразрешения позволил нам получить результаты дальнейшего наблюдения в максимально сопоставимых по объему и характеристикам терапии группах.

Статистически значимых различий в частоте реинфузии в исследуемых группах не было ($p > 0,05$).

Основным моментом исследования являлись оценка и сопоставление объема кровопотери с рядом наиболее распространенных факторов риска. Необходимо отметить, что зависимость объема кровопотери от массы тела новорожденного нами не выявлена ($R < 0,4$ при $p > 0,05$). Однако найдена прямая корреляционная сильная связь между количеством родов и объемом кровопотери при общем числе родов до двух ($R = 0,87$ при $p < 0,05$). При этом при количестве родов 3 и более корреляционная связь между числом родов и объемом кровопотери не имела статистической значимости ($R < 0,3$ при $p > 0,05$).

Оценивая уровень кровопотери в зависимости от количества родов в анамнезе, мы установили, что максимальный объем кровопотери имел место после 2 родов ($p < 0,05$) (рис.). Группа пациенток с 2 родами была единственной, объем кровопотери в которой превышал 2 л. Минимальный объем кровопотери наблюдался у первородящих и редко превышал 800 мл. У пациенток с 3–4 родами в анамнезе объем кровопотери в среднем составил 1,6–1,7 л, а у женщин с 5 и более родами в анамнезе объем кровопотери находился в пределах 1,2–1,4 л.

Следует отметить, что изучение факторов риска, механизма их действия дает возможность своевременно профилактировать и управлять развитием жизнеугрожающих осложнений беременности, прежде всего массивных маточных кровотечений. При этом, оценивая данные исследований, можно констатировать, что на сегодняшний день существует множество потенциальных факторов риска вставания плаценты и развития кровотечений [1, 8]. В ходе проведенного

Таблица / Table

Объем кровопотери в исследуемых группах, мл ($M \pm m$)
Rate of blood loss in study groups, mL ($M \pm m$)

Группы / Groups	Объем кровопотери / Rate of blood loss
Группа I / Group I (n = 106)	1258,5 ± 25,4*, **
Группа II / Group II (n = 31)	3480,4 ± 42,5*
Группа III / Group III (n = 10)	2466,0 ± 37,1

* Отличия от группы III статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от группы II статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs group III ($p < 0,05$).

** Statistically significant differences vs group II ($p < 0,05$).

Рис. Уровень кровопотери в зависимости от количества родов в анамнезе.

* Отличия от всех остальных групп статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. Rate of blood loss vs number of previous deliveries.

* Statistically significant differences vs all other groups ($p < 0,05$)



исследования установлена связь количества родов в анамнезе и объема кровопотери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди различных оперативных методов остановки кровотечения наиболее эффективной оказалась эмболизация маточных артерий. При оценке факторов риска, влияющих на объем кровопотери, следует отметить паритет беременности и родов в анамнезе (их количество), а также наличие в анамнезе хирургического прерывания беременности (выскабливания полости матки), оперативных родов путем кесарева сечения. Оценка данного фактора не вызывает особых трудностей и представляет весьма значимый клинический интерес.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хасанов А.А. Диагностика, профилактика и органосохраняющие методы родоразрешения беременных с вставанием плаценты. Казанский медицинский журнал. 2016; 97(4): 477–85. [Khasanov A.A. Diagnosis, prevention and organ-preserving method of delivery in pregnant women with placenta accreta. Kazan Medical Journal. 2016; 97(4): 477–85. (in Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-477
- Чернова Н.А., Рыкалина Е.Б. Проблема вставания плаценты в современном акушерстве. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7(5): 695. [Chernova N.A., Rykalina E.B. Placenta accreta in modern obstetrics. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017; 7(5): 695. (in Russian)]
- Clausen C., Lönn L., Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014; 93(2): 138–43. DOI: 10.1111/aogs.12295
- Carusi D.A. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. Clin. Obstet. Gynecol. 2018; 61(4): 733–42. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000391
- Власова К.С. Результаты родоразрешения женщин с истинным вращением плаценты с использованием эмболизации маточных артерий или

без нее. Смоленский медицинский альманах. 2018; 1: 48–50. [Vlasova K.S. Results of delivery in patients with placenta accreta with using embolisation of uterine arteries or without it. Smolensk Medical Almanac. 2018; 1: 48–50. (in Russian)]

- Климова К.В., Чикалина Н.А., Досова С.Ю. Выявление взаимосвязи акушерско-гинекологического анамнеза женщины и особенностей течения беременности с развитием аномалий прикрепления плаценты. Тверской медицинский журнал. 2016; 3: 76. [Klimova K.V., Chikalina N.A., Dosova S.Yu. Identifying the relationship between obstetric-and-gynaecological history and gestation course and abnormal placentation. Tverskoj Medicinskij Zhurnal. 2016; 3: 76. (in Russian)]
- Xu J.-Q. Effectiveness of embolization of the internal iliac or uterine arteries in the treatment of massive obstetrical and gynecological hemorrhages. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015; 19(3): 372–4.
- Памфамиров Ю.К., Самойленко А.В. Вставание плаценты. Стратегия лечения. Реалии. Ближайшие перспективы. Современные инновации. 2017; 3(17): 33–5. [Pamfamirov Yu.K., Samoylenko A.V. Placenta accreta. Management. Realities. Near-term outlook. Sovremennye Innovacii. 2017; 3(17): 33–5. (in Russian)]

Поступила / Received: 26.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.02.2022

Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии

Л.М. Михалёва¹, М.Р. Оразов², Е.С. Силантьева³, Д.П. Камилова³, К.Ю. Мидибер^{1,2}, Р.Е. Орехов²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына»; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

³ ГК «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: расширить представления об иммунологических аспектах патогенеза имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) в программах экстракорпорального оплодотворения.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 57 женщин в возрасте от 27 до 42 лет (средний возраст составил $36 \pm 6,2$ года) с клинически верифицированными ПНИ. Группу морфологического контроля составили 30 фертильных женщин, имевших в анамнезе 2 и более родов доношенными здоровыми детьми и не имевших нарушений фертильности, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные на 8–10-й день менструального цикла (средняя стадия фазы пролиферации).

Результаты. В настоящем исследовании в биоптатах эндометрия пациенток, страдающих ПНИ, в средней стадии фазы пролиферации в строге эндометрия отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения: повышение экспрессии клеток CD56+ в 1,9 раза и CD8+ в 1,5 раза, снижение экспрессии клеток CD4+ в 2,2 раза и нарушение соотношения CD8+/CD4+ в сторону CD8+ по сравнению с таковыми в группе морфологического контроля.

Заключение. В основе патогенеза имплантационной несостоятельности у пациенток с ПНИ лежит иммунологический дисбаланс в строге эндометрия, субстратом которого являются недостаточные концентрации проангиогенных NK-клеток, регуляторных супрессивных T-хелперов, а также повышение плотности цитотоксического класса NK- и T-клеток, что формирует два ключевых звена патогенеза — снижение иммунологической толерантности к полуаллогенной бластоцисте и нарушение процессов нормального ангиогенеза в строге эндометрия женщин с ПНИ.

Ключевые слова: повторные неудачи имплантации, иммунология, местный иммунитет, NK-клетки, T-лимфоциты, B-лимфоциты, плазмоциты.

Вклад авторов: Михалёва Л.М. — разработка дизайна и проведение исследования, анализ и интерпретация результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П. — отбор пациенток, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Мидибер К.Ю. — проведение морфометрии, съемка, монтаж и описание микрофотографий; Орехов Р.Е. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е. Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-21-26

Repeated Implant Failures. Pathogenesis of Immunological Disorders in Endometrium

L.M. Mikhaleva¹, M.R. Orazov², E.S. Silantjeva³, D.P. Kamilova³, K.Yu. Midiber^{1,2}, R.E. Orekhov²

¹ A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

³ Mother and Child; 2 Mozhayskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 143081

ABSTRACT

Study Objective: To broaden the understanding of the immunological aspects of implantation incompetence of endometrium in patients with repeated implant failures (RIF) in in vitro fertilisation programs.

Study Design: Open perspective comparative study.

Михалёва Людмила Михайловна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: otekan@mail.ru
(Окончание на с. 22.)



Materials and Methods. 57 women aged 27 to 42 years old (mean age: 36 ± 6.2 years old) with clinically verified RIF. A morphological control group included 30 fertile women with a history of at least 2 deliveries of full-term healthy children and without fertility disorders, who signed a voluntary informed consent to take part in the study. The subject of the study was endometrium biopsy material obtained on day 8–10 of menstruation (middle stage of the proliferation phase).

Study Results. In this study, endometrium biopsy material of patients with RIF demonstrated statistically significant ($p < 0.05$) changes in the middle stage of the proliferation phase: 1.9- and 1.5-fold increase in CD56+ and CD8+ expression, respectively; 2.2-fold reduction in CD4+ expression, and impaired CD8+/CD4+ ratio (increase in CD8+) vs morphological controls.

Conclusion. Pathogenesis of implantation incompetence in patients with RIF is caused by immunological imbalance in endometrial stroma, the substrate of which is insufficient concentrations of proangiogenic NK-cells, regulatory suppressive T-helpers, and increased density of the cytotoxic NK- and T-cells; it forms two primary parts of pathogenesis: reduced immunological tolerance to semiallogenic blastocyte and impaired normal angiogenesis in endometrial stroma of women with RIF.

Keywords: repeated implant failures, immunology, local immunity, NK-cells, T-lymphocytes, B-lymphocytes, plasmocytes.

Contributions: Mikhaleva, L.M. — study design, study conduct, analysis and interpretation of pathomorphology and immunohistochemistry results, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Orazov, M.R., Silantieva, E.S., Kamilova, D.P. — patient selection, study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Midiber, K.Yu. — morphometry; photomicrography, assembly and description of photomicrograms; Orekhov, R.E. — thematic publications reviewing, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Silantieva E.S., Kamilova D.P., Midiber K.Yu., Orekhov R.E. Repeated Implant Failures. Pathogenesis of Immunological Disorders in Endometrium. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 21–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-21-26

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на бурное развитие и достижения в области репродуктивной медицины, такие как усовершенствование методов культивирования эмбрионов и предимплантационное генетическое тестирование, частота имплантации в циклах ЭКО остается неудовлетворительной [1, 2]. Справедливости ради следует констатировать тот факт, что многие бесплодные пары, обращающиеся в клиники репродуктивной медицины, к сожалению, сталкиваются с клинической ситуацией, ассоциированной с повторными неудачами имплантации (ПНИ) [2, 3].

ПНИ многими авторами определяется как ненаступление клинической беременности после переноса эмбрионов высокого качества по крайней мере в трех последовательных циклах ЭКО при отсутствии каких-либо органических факторов, снижающих ее шансы [4]. В клиническом протоколе «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» Минздрава РФ 2019 года такую клиническую ситуацию называют «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» и относят к ней случаи трех неудачных попыток селективного (eSET или eDET) переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и двух — у женщин 35 лет и старше при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПНИ, остаются предметом дискуссий [4, 5]. Предложено несколько этиологических причин, но до недавнего времени основное внимание уделялось эмбриону и особенно эмбриональной анеуплоидии [6, 7]. Однако даже перенос euploidных эмбрионов не всегда приводит к успешной имплан-

тации [8]. Это может говорить о том, что недостаточная рецептивность эндометрия является основным ограничивающим фактором для достижения беременности [5, 9, 10].

Под рецептивностью понимается состояние эндометрия во время окна имплантации — короткого периода менструального цикла в середине лютеиновой фазы, когда эндометрий приобретает адгезивные свойства, способствующие синхронной имплантации эмбриона [1, 11]. В некоторых исследованиях сообщалось, что нарушение рецептивности эндометрия становится причиной примерно двух третей неудач имплантации [1, 5, 9].

Перекрестные связи между эмбрионом и эндометрием опосредуются многими биологически активными веществами, включая цитокины, молекулы адгезии, факторы роста и гормоны [1, 5, 11]. Большинство этих молекул вовлечены в иммунологический процесс, который играет ключевую роль в принятии полуаллогенного эмбриона материнским эндометрием и создании подходящей среды во время имплантации [1, 12].

Среди всех элементов, влияющих на неудачу имплантации эмбрионов высокого качества, иммунная система описывалась исследованиями и как ключевая, и как наиболее контраверсионная [1, 7]. В большинстве существующих исследований изучался только один или несколько маркеров, что имеет ограниченное значение, особенно при таком сложном процессе, как имплантация [13, 14]. В последние годы выдвинуто предположение, что основной причиной ПНИ является иммунный дисбаланс, а репродуктивная иммунология играет ведущую роль в ПНИ, однако до сих пор механизмы этих изменений остаются плохо изученными [7, 8]. Таким образом, исследование местного иммунитета эндометрия может помочь женщинам с необъяснимыми ПНИ в циклах ЭКО [3].

Силантьева Елена Сергеевна — д. м. н., заместитель главного врача по реабилитации Клинического госпиталя Лапино ГК «Мать и дитя». 143081, Московская обл., г. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. <https://orcid.org/0000-0002-7667-3231>. E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Камиллова Дилором Пулатовна — к. м. н., главный специалист по ЭКО ГК «Мать и дитя», врач акушер-гинеколог, репродуктолог клиники ГК «Мать и дитя» Кунцево. 121374, Россия, г. Москва, Можайское шоссе, д. 2. <https://orcid.org/0000-0001-6226-5117>. E-mail: d.kamilova@mcclinics.ru

Мидибер Константин Юрьевич — научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФGAOU BO РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6891-6636. <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>. E-mail: midiberkonst@gmail.com

Орехов Роман Евгеньевич — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФGAOU BO РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4772-9867. <https://orcid.org/0000-0002-2775-9266>. E-mail: rotanorekhovv@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 21.)

В связи с изложенным вопросы, касающиеся изучения ультратонких механизмов патогенеза имплантационной несостоятельности при ПНИ в рамках повышения эффективности программ ЭКО, представляют значительный интерес для практического здравоохранения и для женщин, планирующих использование ВРТ. Это и определило выбор цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования: расширить представления об иммунологических аспектах патогенеза имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с ПНИ в программах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое сравнительное исследование включены 57 женщин (основная группа) в возрасте от 27 до 42 лет (средний возраст составил $36 \pm 6,2$ года) с клинически верифицированными ПНИ, согласно клиническому протоколу «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». Группу морфологического контроля составили 30 фертильных женщин, имевших в анамнезе 2 и более родов доношенными здоровыми детьми и не имевших нарушений фертильности, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 8–10-й день менструального цикла (в среднюю стадию фазы пролиферации) для объективной патоморфологической верификации состояния эндометрия. Полученные биоптаты после фиксации в 10%-ном забуференном формалине и гистологической обработки в автоматическом гистопротессоре Leica ASP 30 (Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Производилась окраска срезов толщиной 4 микрометра гематоксилином и эозином при помощи станции Leica ST5010 (Германия).

Обзорное микроскопическое исследование материала проводилось посредством микроскопа Leica DMLB с использованием цифровой камеры Leica DFC420 (Германия). В полученных микропрепаратах осуществлялась патоморфологическая оценка состояния эндометрия.

Имуногистохимическое исследование эндометрия с антителами с целью изучения местного иммунитета проводили с антителами к CD4+ (Т-лимфоциты) — клон SP35 Ventana, CD8+ (Т-лимфоциты) — клон SP57 Ventana, CD20+ (зрелые В-лимфоциты) — клон L26 фирмы DAKO, CD56+ NK — клон CD56+ 4 Leica Bond, CD138+ на плазматические клетки — клон MI15 DAKO. Имуногистохимическое окрашивание производилось в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IHDSh (США), Bond-maX (Германия). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации Ultra Vision TL-015-HD Lab Vision.

Экспрессию иммуногистохимических маркеров изучали в трех неперекрывающихся полях зрения при 400-кратном увеличении с помощью микроскопа Leica DMLB и цифровой камеры Leica DFC420 (Германия).

Для определения нормальности распределения параметров был применен критерий Колмогорова — Смирнова. Результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде суммы DAB-позитивных клеток в полях зрения при 400-кратном увеличении. Все данные отображены в виде медианного значения — Me (25%; 75%).

Статистическое сравнение групп осуществлялось при помощи непараметрических методов. Для выявления статистической значимости результатов использовался критерий Манна — Уитни. В случае оценки качественных признаков

применен двусторонний критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обработку данных проводили с использованием пакета программ электронных таблиц Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндометрий в средней стадии фазы пролиферации у пациенток с ПНИ продемонстрировал изменения экспрессии исследуемых иммунологических маркеров в сравнении с показателями группы морфологического контроля (табл.).

При патоморфологическом исследовании гистологических препаратов эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, у пациенток основной группы маточные железы морфологически соответствовали средней стадии фазы пролиферации, в части образцов определялись невыраженные фокусы уплотнения стромы эндометрия за счет неких «завихрений», преимущественно вокруг маточных желез, и мелкие очаги воспалительной инфильтрации, а также умеренное утолщение стенки кровеносных сосудов, что может соответствовать слабо выраженному хроническому эндометриту (рис. 1).

Для уточнения клеточного состава воспаления и состояния местного иммунитета у пациенток основной группы нами проведено иммуногистохимическое исследование.

В настоящем исследовании при иммуногистохимическом анализе биоптатов эндометрия в средней стадии фазы пролиферации у пациенток, страдающих ПНИ, отмечено статистически значимое увеличение числа экспрессированных CD56+ клеток (в почти в 2 раза) по сравнению с таковым у здоровых женщин (рис. 2 A, B).

В дополнение к этому наблюдались статистически значимые уменьшение экспрессии клеток CD4+ (в 2,2 раза) (рис. 2 C, D) и повышение экспрессии CD8+ (в 1,5 раза) по сравнению с таковыми в группе морфологического контроля (рис. 2 E, F), что сопровождалось дисбалансом между CD4+ и CD8+ в сторону превалирования последних (см. табл.).

Таблица / Table

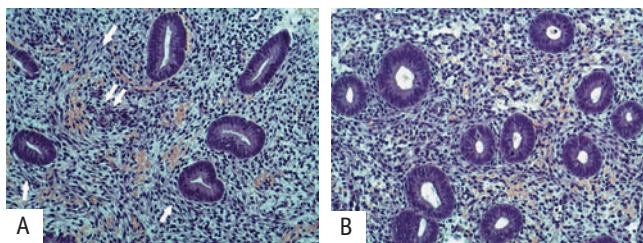
Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации и фертильных женщин, Me (25%; 75%)
Immunohistochemistry results for endometrium biopsy samples of patients with repeated implant failures and of fertile women, Me (25%; 75%)

Имунологические маркеры / Immunological markers	Основная группа / Study group	Группа морфологического контроля / Morphological controls
CD4+	2,4 (0,8; 8,1)*	5,3 (4,8; 9,2)
CD8+	14,1 (7,5; 14,2)*	9,3 (8,3; 11,4)
CD56+	1,2 (8,3; 12,5)*	5,4 (2,1; 8,4)
CD8+/CD4+	6,2 (3,4; 8,2)*	2,6 (1,2; 4,3)
CD20+	8,3 (7,1; 10,2)	7,5 (6,3; 12,6)
CD138+	2,3 (1,6; 4,4)	1,3 (0,4; 3,2)

* Отличия от группы морфологического контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences vs morphological controls are statistically significant ($p < 0.05$).

Рис. 1. А — основная группа, бесплодие 1, повторные неудачи имплантации: эндометрий соответствует средней стадии фазы пролиферации, в строме и вокруг маточных желез определяются мелкие фокусы фиброза в виде «завихрений» (стрелки), утолщение стенок мелких артериальных сосудов (двойная стрелка). В — группа морфологического контроля: эндометрий соответствует средней стадии фазы пролиферации. Окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение. *Здесь и далее иллюстрации Мидибера К.Ю.*
 Fig. 1. A: study group, primary sterility, repeated implant failures: endometrium corresponds to middle stage of proliferation phase; there are small “vortex” fibrous foci (arrows) and thickened arterial vessel walls (double arrows) in the stroma and around uterine glands. B: morphological controls: endometrium corresponds to middle stage of proliferation phase. H&E staining, x200 magnification.
All photos in the paper courtesy of Midiber, K.Yu.



Выявлено также незначительное (в 1,1 раза) увеличение числа экспрессированных CD20+ клеток у пациенток с ПНИ (рис. 3 А, В).

При иммуногистохимической реакции с антителом к CD138+ в 11% клинических наблюдений с ПНИ выявлены 1–2 плазматические клетки в строме (рис. 3 С, D), подтверждавшие наличие у этих пациенток слабо выраженного хронического эндометрита. У здоровых женщин они отсутствовали.

Полученные результаты комплексного патоморфологического исследования продемонстрировали дисбаланс в местном иммунитете эндометрия у пациенток с ПНИ между клетками CD4+ и CD8+ в пользу последних Т-лимфоцитов, у здоровых женщин, напротив, было больше CD4+.

Наряду с дисбалансом между Т-лимфоцитами нами выявлено увеличение числа маркеров зрелых В-лимфоцитов CD20+ в эндометрии пациенток с ПНИ по сравнению с показателем группы морфологического контроля.

Одновременно обнаружено статистически значимое повышение числа CD56+ клеток, относящихся к натуральным киллерам.

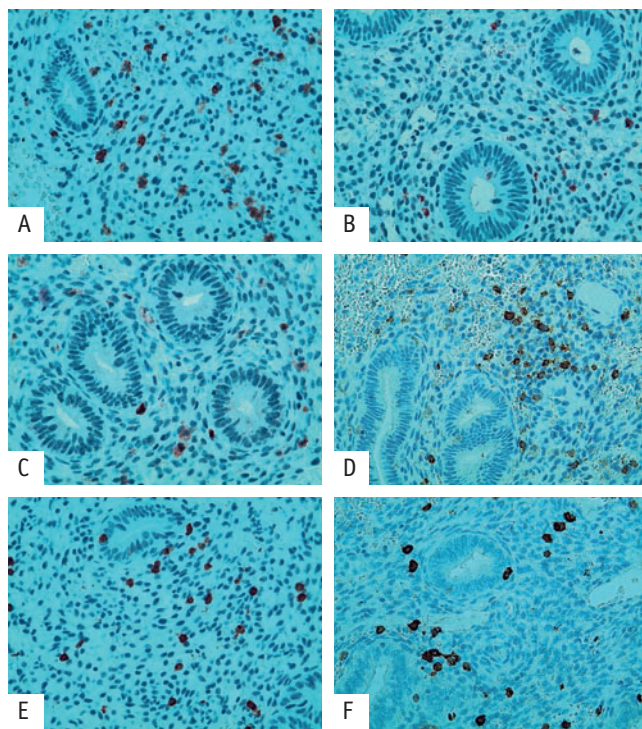
Результаты иммуногистохимического исследования сочетаются с патоморфологическими находками, свидетельствующими о наличии слабо выраженного хронического эндометрита у 11% пациенток с ПНИ. Полученные морфологические данные тесно связаны с иммунобиологией имплантации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндометриальные гранулоциты (большие гранулярные лимфоциты) относятся к особой популяции NK-клеток. По сравнению с типичными естественными киллерами эндометриальные гранулоциты отличаются высокой экспрессией

Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) и участниц группы морфологического контроля (400-кратное увеличение). А — основная группа, бесплодие 1, ПНИ: положительная экспрессия CD56+, 34 клетки в поле зрения. В — группа морфологического контроля: положительная экспрессия CD56+; 7 клеток в поле зрения. С — основная группа, бесплодие 1, ПНИ: положительная экспрессия CD4+; 9 клеток в поле зрения. D — группа морфологического контроля: положительная экспрессия CD4+; 38 клеток в поле зрения. E — основная группа, бесплодие 1, ПНИ: положительная экспрессия CD8+; 23 клетки в поле зрения. F — группа морфологического контроля: положительная экспрессия CD8+; 27 клеток в поле зрения

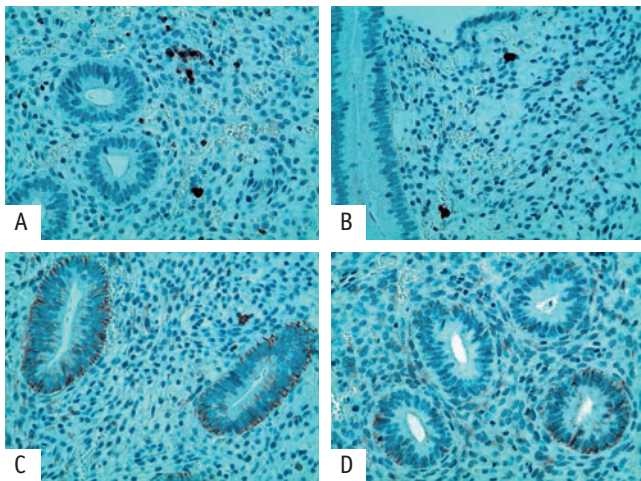
Fig. 2. Immunohistochemistry of patients with repeated implant failures (RIF) and of morphological controls (x400 magnification). A: study group, primary sterility, RIF: positive CD56+ expression, 34 cells per HPF. B: morphological controls: positive CD56+ expression, 7 cells per HPF. C: study group, primary sterility, RIF: positive CD4+ expression, 9 cells per HPF. D: morphological controls: positive CD4+ expression, 38 cells per HPF. E: study group, primary sterility, RIF: positive CD8+ expression, 23 cells per HPF. F: morphological controls: positive CD8+ expression, 27 cells per HPF



CD56 (адгезивной молекулы, участвующей в реакции цитотоксичности) при отсутствии других маркеров NK-клеток, а именно CD16 и CD57.

Популяция лейкоцитов эндометрия состоит в основном из маточных естественных клеток-киллеров (uNK), макрофагов

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) и участниц группы морфологического контроля (400-кратное увеличение). А — основная группа, бесплодие 1, ПНИ: положительная экспрессия CD20+; 6 клеток в поле зрения. В — группа морфологического контроля: положительная экспрессия CD20+; 2 клетки в поле зрения. С — основная группа, бесплодие 1, ПНИ: положительная экспрессия CD138+; 2 клетки в поле зрения. D — группа морфологического контроля: негативная экспрессия CD138+; 0 клеток в поле зрения



и Т-клеток и заметно отличается от таковой в периферической крови [15]. Количество клеток CD56+ изменяется в течение менструального цикла с резким увеличением в середине секреторной фазы, начинающейся через 6–7 дней после сильного повышения уровня ЛГ, что является началом предполагаемого времени имплантации [16].

Приблизительно 10% NK-клеток стромы эндометрия являются CD56+ и CD16+, которые похожи, но не идентичны периферическим NK-клеткам, в то время как 90% популяции имеют различные фенотипы CD56 и CD16 [16, 17]. Субпопуляции маточных NK-клеток можно подразделить на два класса, которые отличаются маркерами, а также функциональными свойствами: цитотоксический класс CD56–CD16+ и проангиогенный класс CD56+CD16– [15, 18–20].

Данные, полученные в нашем исследовании, продемонстрировали статистически значимый рост числа CD56+ клеток, что свидетельствует о повышении плотности цитотоксической субпопуляции NK-клеток, а также позволяет косвенно

предположить снижение плотности проангиогенной субпопуляции в строме эндометрия пациенток с ПНИ.

На сегодняшний день выделено множество Т-лимфоцитарных субпопуляций лейкоцитов, имеющих различную экспрессию антигенов и функциональную активность. Особенный интерес с позиции имплантационного потенциала представляют Foxp3+ Т-регуляторные клетки, которые являются уникальными представителями супрессивных CD4+ Т-хелперов, участвующих в реализации иммунной толерантности к собственным и чужеродным антигенам у людей и мышей [21–24]. Показано, что во время имплантации и беременности возрастает количество Treg-клеток в периферической крови как у людей [25, 26], так и у мышей [27], а дальнейшие исследования выявили, что стимуляция плода аллоантигенами является основной движущей силой в увеличении числа Treg-клеток [28, 29].

Повышение уровней Т-регуляторных клеток в день переноса эмбрионов было связано с более высокой частотой имплантации [30]. Данные, полученные в нашем исследовании, продемонстрировали относительно статистически значимое уменьшение экспрессии клеток CD4+ в строме пациенток с ПНИ, что позволяет предположить снижение иммуносупрессивной активности Т-регуляторных клеток в эндометрии. Повышенная экспрессия CD8+ предполагает увеличение концентраций цитотоксических Т-лимфоцитов, что является следствием недостаточной супрессивной активности регуляторных Т-хелперов в строме эндометрия пациенток с ПНИ.

В-лимфоциты (CD20+) в неизменном эндометрии единичны (обычно 1–3 клетки), в случаях развития хронического воспаления в эндометрии в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса число CD20+ клеток может возрастать. В нашем исследовании у пациенток с ПНИ и наличием слабо выраженного хронического эндометрита число CD20+ клеток увеличивалось до 6. Одновременно в эндометрии у этих пациенток (около 11%) диагностированы единичные CD138+ (1–2 плазматические клетки), что позволяет предположить, что хроническая инфекция в эндометрии не является ведущей причиной наблюдаемых изменений в экспрессии иммунных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе патогенеза имплантационной несостоятельности у пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) лежит иммунологический дисбаланс в строме эндометрия, субстратом которого являются недостаточные концентрации проангиогенных NK-клеток, регуляторных супрессивных Т-хелперов, а также повышение плотности цитотоксического класса NK- и Т-клеток, что формирует два ключевых звена патогенеза — снижение иммунологической толерантности в полуаллогенной бластоцисте и нарушения процессов нормального ангиогенеза в строме эндометрия женщин с ПНИ.

С целью проверки этой гипотезы и определения клинической значимости иммуногистохимической оценки маркеров CD4, CD8, CD20 и CD56 для улучшения показателей имплантационной состоятельности и наступления беременности необходимо провести дальнейший анализ с большим размером выборки; однако мы можем предположить, что они могут служить высокоинформативными прогностическими маркерами ПНИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pathare A.D.S., Zaveri K., Hinduja I. Downregulation of genes related to immune and inflammatory response in IVF implantation failure cases under controlled ovarian stimulation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017; 78(1): e12679. DOI: 10.1111/aji.12679
2. Цыпурдеева Н.Д., Коган И.Ю., Савичева А.М. и др. Особенности микробиотопа эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016; 65(специал.): 27–8. [Tsyurdeeva N.D., Kogan I.Yu., Savicheva A.M. et al. Characteristics of endometrium microsite in patients with a history of inefficient in vitro fertilisation attempts and chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016; 65S: 27–8. (in Russian)]
3. Lédée N., Petitbarat M., Chevrier L. et al. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(3): 388–401. Doi: 10.1111/aji.12483
4. Comins-Boo A., García-Segovia A., del Prado N.N. et al. Evidence-based update: immunological evaluation of recurrent implantation failure. *Reprod. Immunol. Open Acc.* 2016; 1(4): 24. DOI: 10.4172/2476-1974.100024
5. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камилова Д.П. и др. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. *Трудный пациент.* 2020; 18(4): 43–8. [Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamilova D.P. et al. Secrets of pathogenesis in repeated implantation failure. *Difficult Patient.* 2020; 18(4): 43–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10030
6. Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M. et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: a retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16(3): 290–6. DOI: 10.1002/rmb2.12041
7. Franasiak J.M., Scott R.T. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertil. Steril.* 2017; 107(6): 1279–83. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.019
8. Garcia-Velasco J.A. Introduction: immunology and assisted reproductive technology in the 21st century. *Fertil. Steril.* 2017; 107(6): 1267–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.017
9. Shi C., Shen H., Fan L.J. et al. Endometrial microRNA signature during the window of implantation changed in patients with repeated implantation failure. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2017; 130(5): 566–73. DOI: 10.4103/0366-6999.200550
10. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(3): 8–15. [Aylamazyan E.K., Tolibova G.Kh., Tral T.G. et al. New approaches to the estimation of endometrial dysfunction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66(3): 8–15. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD6638-15
11. Dekel N., Gnainsky Y., Granot I. et al. The role of inflammation for a successful implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(2): 141–7. DOI: 10.1111/aji.12266
12. Piccinni M.P., Lombardelli L., Logiodice F. et al. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin. Mol. Allergy.* 2015; 13(1): 9. DOI: 10.1186/s12948-015-0015-y
13. Huang J., Qin H., Yang Y. et al. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction.* 2017; 153(6): 749–58. DOI: 10.1530/REP-16-0574
14. Gong Q., Zhu Y., Pang N. et al. Increased levels of CCR7(+)PD-1(hi) CXCR5+ CD4+ T cells, and associated factors Bcl-6, CXCR5, IL-21 and IL-6 contribute to repeated implantation failure. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14(6): 5931–41. DOI: 10.3892/etm.2017.5334
15. Tuckerman E., Mariee N., Prakash A. et al. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 87(1–2): 60–6. DOI: 10.1016/j.jri.2010.07.001
16. Laird S.M., Tuckerman E.M., Cork B.A. et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9(2): 163–74. DOI: 10.1093/humupd/dmg013
17. Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008; 59(5): 388–400. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00596.x
18. Junovich G., Azpiroz A., Incera E. et al. Endometrial CD16(+) and CD16(–) NK cell count in fertility and unexplained infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70(3): 182–9. DOI: 10.1111/aji.12132
19. Carlino C., Stabile H., Morrone S. et al. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood.* 2008; 111(6): 3108–15. DOI: 10.1182/blood-2007-08-105965
20. Vacca P., Vitale C., Montaldo E. et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(6): 2402–7. DOI: 10.1073/pnas.1016257108
21. Wood K.J., Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3(3): 199–210. DOI: 10.1038/nri1027
22. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008; 133(5): 775–87. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
23. Bilate A.M., Lafaille J.J. Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 733–58. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075043
24. Wing K., Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2010; 11(1): 7–13. DOI: 10.1038/ni.1818
25. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004; 112(1): 38–43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x
26. Santner-Nanan B., Peek M.J., Khanam R. et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J. Immunol.* 2009; 183(11): 7023–30. DOI: 10.4049/jimmunol.0901154
27. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol.* 2004; 5(3): 266–71. DOI: 10.1038/ni1037
28. Kahn D.A., Baltimore D. Pregnancy induces a fetal antigen-specific maternal T regulatory cell response that contributes to tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(20): 9299–304. DOI: 10.1073/pnas.1003909107
29. Rowe J.H., Ertelt J.M., Xin L. et al. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. *Nature.* 2012; 490(7418): 102–6. DOI: 10.1038/nature11462
30. Wang W.J., Liu F.J., Zhang X. et al. Periodic elevation of regulatory T cells on the day of embryo transfer is associated with better in vitro fertilization outcome. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 119: 49–53. DOI: 10.1016/j.jri.2017.01.002

Поступила / Received: 12.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 30.11.2021



Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации

В.Е. Радзинский¹, Л.М. Михалёва², М.Р. Оразов¹, Е.С. Силантьева³, Д.П. Камилова³, К.Ю. Мидибер^{1,2}, Р.Е. Орехов¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына»; Россия, г. Москва

³ ГК «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: расширить представления о патогенезе нарушений рецептивности у пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) в программах экстракорпорального оплодотворения.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 57 женщин в возрасте от 27 до 42 лет (средний возраст составил $36 \pm 6,2$ года) с клинически верифицированными ПНИ. Группу морфологического контроля составили 30 фертильных женщин. Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные на 5–7-й день после пика концентрации лютеинизирующего гормона в крови (окно имплантации).

Результаты. В период окна имплантации у пациенток с ПНИ отмечались статистически значимые ($p < 0,05$) изменения: повышение экспрессии рецепторов эстрогена α в железах в 1,5 раза и в строме в 1,4 раза, экспрессии рецепторов прогестерона А и В в железах в 2,3 раза при одновременном снижении ее в строме в 1,6 раза, очаговое уменьшение экспрессии MUC1 в апикальной поверхности эндометрия, увеличение плотности пиноподий в апикальной поверхности эндометрия в 1,3 раза и экспрессии CD56+ NK-клеток в строме в 2,3 раза, снижение экспрессии CD4+ клеток в 2 раза и рост экспрессии CD8+ клеток в 2,2 раза по сравнению с таковыми в группе морфологического контроля. Уровни фактора Виллебранда и CD34+ в строме эндометрия в период окна имплантации при экспрессии в эндотелии кровеносных сосудов статистически значимо не различались у женщин обеих групп.

Заключение. Патогенез нарушений рецептивности в эндометрии у пациенток с ПНИ может быть объяснен нарушением экспрессии рецепторов к половым гормонам в строме и железистом компоненте и снижением экспрессии MUC1, увеличением плотности и уменьшением числа зрелых и созревающих пиноподий на апикальной поверхности эндометрия. Обнаруженное увеличенное число экспрессированных CD56+ NK-клеток в эндометрии в период окна имплантации у пациенток обеих групп (у пациенток с ПНИ экспрессия CD56+ значимо выше) в сочетании с выявленным дисбалансом между Т-лимфоцитами объясняет иммунологический компонент патогенеза нарушений имплантации.

Ключевые слова: повторные неудачи имплантации, пиноподии, MUC1, CD56+, CD4+, CD8+, фактор Виллебранда, CD34+, рецепторы эстрогена α , рецепторы прогестерона А и В.

Вклад авторов: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П. — отбор пациенток, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Михалёва Л.М. — разработка дизайна исследования, проведение и интерпретация результатов морфологического и иммуногистохимического исследований, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Мидибер К.Ю. — проведение морфометрии, съемка, монтаж и описание микрофотографий; Орехов Р.Е. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 27–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33

Endometrium Receptivity in Patients with Repeated Implant Failures

V.E. Radzinsky¹, L.M. Mikhaleva², M.R. Orazov¹, E.S. Silantjeva³, D.P. Kamilova³, K.Yu. Midiber^{1,2}, R.E. Orekhov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

³ Mother and Child; 2 Mozhayskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 143081

ABSTRACT

Study Objective: To broaden the understanding of the pathogenesis of impaired receptivity in patients with repeated implant failures (RIF) in *in vitro* fertilisation programs.

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-1101-4419>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Михалёва Людмила Михайловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

(Окончание на с. 28.)



Study Design: Open perspective comparative study.

Materials and Methods. 57 women aged 27 to 42 years old (mean age: 36 ± 6.2 years old) with clinically verified RIF. A morphological control group included 30 fertile women. The subject of the study was endometrium biopsy material obtained on day 5–7 of menstruation, following the peak blood concentration of luteinizing hormone (implantation window).

Study Results. During the implantation window, patients with RIF have statistically significant ($p < 0.05$) changes: 1.5- and 1.4-fold increase in gland and stromal expression of estrogen α receptors, respectively; 2.3-fold increase in expression of progesterone A and B receptors with simultaneous reduction in stromal expression by 1.6 times; focal reduction in MUC1 expression in apical surface of endometrium; 1.3-fold increase in pinopods density in apical surface of endometrium and 2.3-fold increase in stromal expression of CD56+ NK-cells; 2-fold reduction in CD4+ cell expression, and 2.2-fold increase in CD8+ expression vs morphological controls. During the implantation window, von Willebrand factor and CD34+ levels in endometrial stroma did not demonstrate statistically significant differences when expressed in blood-vessel endothelium.

Conclusion. Pathogenesis of impaired receptivity in patients with RIF can be explained with impaired expression of sex hormone receptors in stroma and glandular component and reduced MUC1 expression, increased density and reduced amount of mature and maturing pinopods in apical surface of endometrium. An increased number of expressed CD56+ NK-cells during the implantation window in patients in both groups (in patients with RIF, CD56+ expression is significantly higher) in combination with the found imbalance between T-lymphocytes can be a cause of the immunological component of impaired implantation pathogenesis.

Keywords: repeated implant failures, pinopods, MUC1, CD56+, CD4+, CD8+, von Willebrand factor, CD34+, estrogen α receptors, progesterone A and B receptors.

Contributions: Radzinsky, V.E., Orazov, M.R., Silantieva, E.S., Kamilova, D.P. — patient selection, study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Mikhaleva, L.M. — study design, analysis and interpretation of pathomorphology and immunohistochemistry results, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Midiber, K.Yu. — morphometry; photomicrography, assembly and description of photomicrograms; Orekhov, R.E. — thematic publications reviewing, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Silantieva E.S., Kamilova D.P., Midiber K.Yu., Orekhov R.E. Endometrium Receptivity in Patients with Repeated Implant Failures. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 27–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33

ВВЕДЕНИЕ

Повторные неудачи имплантации (ПНИ) в зарубежной литературе определяются как три или более последовательные неудачные попытки имплантации в программах ЭКО с использованием не менее четырех эмбрионов высокого качества в минимум трех «свежих» или замороженных циклах при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [1]. В клиническом протоколе «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» Минздрава РФ 2019 года такую клиническую ситуацию называют «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» и относят к ней случаи трех неудачных попыток селективного (eSET или eDET) переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и двух — у женщин 35 лет и старше при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности¹.

Считается, что 5% женщин страдают от привычного выкидыша, при этом у 75% из них также диагностируются ПНИ. Среди пациенток, проходящих лечение бесплодия, по разным данным, 15% страдают ПНИ [2]. В подобной ситуации кли-

ницисты отчаянно пытаются увеличить шансы достижения клинической беременности, постоянно разрабатывая дополнительные диагностические исследования и/или вспомогательные методы лечения [3].

Имплантация эмбриона — это сложный многоэтапный биологический процесс, требующий синхронизированного молекулярного взаимодействия между эмбрионом на стадии бластоцисты и эндометрием [4]. Качество эмбриона и рецептивность эндометрия считаются ключевыми факторами, детерминирующими успешную имплантацию [5]. Эндометрий представляет собой сложную и динамичную двухслойную ткань, состоящую из функционального и базального слоев, которые в норме претерпевают ряд биохимических и морфологических изменений в течение каждого менструального цикла для достижения оптимальной рецептивности. Для того чтобы эндометрий был восприимчив к эмбриону во время окна имплантации (период, когда эндометрий лучше всего подходит для поддержки трофобластно-эндометриальных взаимодействий), стероидные гормоны яичников подготавливают эндометрий путем потенцирования ряда клеточных, иммунологических и сосудистых изменений [6].

Оразов Мекан Рахимбердыевич — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФGAOY BO PУДH, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: otekan@mail.ru

Силантьева Елена Сергеевна — д. м. н., заместитель главного врача по реабилитации Клинического госпиталя Лапино ГК «Мать и дитя». 143081, Московская обл., г. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. <https://orcid.org/0000-0002-7667-3231>. E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Камиллова Дилором Пулатовна — к. м. н., главный специалист по ЭКО ГК «Мать и дитя», врач акушер-гинеколог, репродуктолог клиники ГК «Мать и дитя» Кунцево. 121374, Россия, г. Москва, Можайское шоссе, д. 2. <https://orcid.org/0000-0001-6226-5117>. E-mail: d.kamilova@mcclinics.ru

Мидибер Константин Юрьевич — научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФGAOY BO PУДH. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6891-6636. <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>. E-mail: midiberkonst@gmail.com

Орехов Роман Евгеньевич — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФGAOY BO PУДH. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4772-9867. <https://orcid.org/0000-0002-2775-9266>. E-mail: rotanorekhovv@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 27.)

¹ Абубакиров А.Н., Адамьян Л.В., Аншина М.Б. и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» от 21 февраля 2019 года № 15-4/466-07.

Стромальные клетки эндометрия превращаются в увеличенные округлые децидуальные клетки, секреторные железы начинают расти, а пиноподии и микроворсинки на люминальном эпителии эндометрия развиваются и пролиферируют. Указанные клеточные трансформации сопровождаются изменением экспрессии факторов роста, молекул адгезии и цитокинов с параллельным изменением ингибирующих факторов [6]. Это приводит к инфильтрации иммунных клеток и вторжению кровеносных сосудов в эндометрий [7]. В течение четко определенного окна имплантации эмбрион высокого качества идеально подходит для трех фаз имплантации: аппозиции (apposition), прикрепления или прилипания (attachment, adhesion) и инвазии (invasion) в рецептивный эндометрий [7].

Именно поэтому эндометриальные факторы, а именно нарушения архитектоники и aberrантную экспрессию различных факторов рецептивности, исследователи считают ведущей причиной ПНИ, поскольку в данной клинической ситуации всегда переносятся эмбрионы высокого качества [8–10]. Кроме того, исследования показали, что около двух третей неудач имплантации связаны с субоптимальной рецептивностью эндометрия и нарушением перекрестного взаимодействия между эмбрионом и эндометрием [11].

В связи с изложенным изучение механизмов патогенеза имплантационной несостоятельности в аспекте нарушения рецептивности эндометрия при ПНИ в рамках повышения эффективности программ ЭКО представляет значительный интерес для практического здравоохранения и для женщин, планирующих использование ВРТ. Все вышеизложенное определило выбор цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с ПНИ в программах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 57 женщин (основная группа) в возрасте от 27 до 42 лет (средний возраст составил $36 \pm 6,2$ года) с клинически верифицированными ПНИ, согласно клиническому протоколу «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». Группу морфологического контроля составили 30 фертильных женщин, имевших в анамнезе 2 и более родов доношенными здоровыми детьми и не имевших нарушений фертильности, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 5–7-й день после пика концентрации ЛГ в крови (окно имплантации). Полученные биоптаты после фиксации в 10%-ном забуференном формалине и гистологической обработки в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30 (Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Производилась окраска срезов толщиной 4 микрометра гематоксилином и эозином при помощи станции Leica ST5010 (Германия).

Обзорное микроскопическое исследование материала осуществлялось с помощью микроскопа Leica DMLB и цифровой камеры Leica DFC420 (Германия). В полученных микропрепаратах производилась патоморфологическая оценка состояния эндометрия.

Имуногистохимическое исследование эндометрия с антителами с целью изучения морфофункционального состояния эндометрия в период окна имплантации (морфологически ранняя стадия фазы секреции) проводили с антителами к MUC1 — клон MRQ-17 Cell marque, фактору

Виллебранда (VWF) — клон 36B11 Leica Bond, CD34+ — клон QBEnd/10 Leica Bond, CD4+ (Т-лимфоциты) — клон SP35 Ventana, CD8+ (Т-лимфоциты) — клон SP57 Ventana, рецепторам эстрогена (ER) α — клон GF11 Leica Bond, рецепторам прогестерона (PR) AB — клон 1E2 Ventana, CD56+ NK — клон CD564 Leica Bond. Имуногистохимическое окрашивание производилось в иммунопейнере Ventana BenchMark Ultra IHD SH (США), Bond-Max (Германия). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации Ultra Vision TL-015-HD Lab Vision.

Экспрессию иммуногистохимических маркеров изучали в трех неперекрывающихся полях зрения при 400-кратном увеличении с помощью микроскопа Leica DMLB и цифровой камеры Leica DFC420 (Германия).

Для определения нормальности распределения параметров применен критерий Колмогорова — Смирнова. Результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде суммы DAB-позитивных клеток в полях зрения при 400-кратном увеличении. Все данные отображены в виде медианного значения — Me (25%; 75%).

Статистическое сравнение групп осуществлялось при помощи непараметрических методов. Для выявления статистической значимости результатов использовался критерий Манна — Уитни. В случае оценки качественных признаков применен двусторонний критерий Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обработку данных производили с использованием пакета программ электронных таблиц Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эндометрии пациенток с ПНИ в период окна имплантации наблюдались изменения экспрессии исследуемых маркеров рецептивности в сравнении с показателями группы морфологического контроля (табл.).

В период окна имплантации у пациенток с ПНИ установлены изменения имплантационной состоятельности эндометрия, характеризующиеся прежде всего уменьшением числа зрелых и созревающих пиноподий вплоть до их отсутствия на апикальной поверхности эндометрия (морфологически ранняя стадия фазы секреции) на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином (рис. 1 А, В).

При проведении иммуногистохимической реакции с маркером MUC1 определялась неравномерная окраска, а в фокусах отсутствия пиноподий у пациенток с ПНИ выявлена негативная реакция (рис. 1С) в отличие от группы морфологического контроля, в которой реакция на всем протяжении на апикальной поверхности эндометрия была равномерной положительной (рис. 1D).

Для сравнения процессов ангиогенеза в эндометрии у пациенток с ПНИ и здоровых женщин нами проведено иммуногистохимическое исследование с маркерами VWF и CD34+, продемонстрировавшее статистически незначимое увеличение числа кровеносных сосудов, экспрессии их в эндотелии (рис. 2).

Следующим этапом стало изучение иммуногистохимических реакций с антителами к половым гормонам: ER α и PR-AB (рис. 3). Обращают на себя внимание статистически значимые увеличение числа экспрессированных клеток с антителом к ER α в железах и строме эндометрия (в 1,5 и 1,4 раза) у пациенток основной группы (см. рис. 3А) и снижение экспрессии к рецепторам PR-AB в строме эндометрия (в 1,6 раза) при одновременном повышении уровня этого маркера

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации и фертильных женщин, Me (25%; 75%)
Immunohistochemistry results for endometrium biopsy samples of patients with repeated implant failures and of fertile women, Me (25%; 75%)

Маркеры рецептивности / Receptivity markers		Основная группа / Study group	Группа морфологического контроля / Morphological controls
MUC1 (железы) / MUC1 (glands), %		23,4 (15,3; 41,9)*	48,9 (42,1; 56,3)
Рецепторы эстрогена α / Estrogen α receptors, %	железы / glands	39,2 (15,9; 54,4)*	26,4 (11,3; 50,6)
	строма / stroma	10,6 (8,1; 14,8)*	7,5 (5,6; 13,4)
Рецепторы прогестерона АВ / Progesterone A and B receptors, %	железы / glands	40,9 (11,5; 52,1)*	17,8 (12,3; 28,5)
	строма / stroma	51,2 (39,2; 96,9)*	81,1 (53,4; 100,0)
Плотность пиноподий, μm ⁻² / Pinopods density, μm ⁻²		0,031 (0,024; 0,037)*	0,024 (0,016; 0,030)
CD4+		2,4 (0,7; 6,1)*	4,9 (3,6; 10,2)
CD8+		16,3 (9,4; 18,2)*	7,3 (6,3; 10,1)
CD56+		11,2 (8,1; 13,9)*	4,9 (3,3; 7,7)
CD8+/CD4+		8,2 (4,8; 10,4)*	1,9 (0,2; 4,7)

* Отличия от группы морфологического контроля статистически значимы (p < 0,05).

* Differences vs morphological controls are statistically significant (p < 0.05).

Рис. 1. Эндометрий соответствует ранней-средней стадии фазы секреции. А — фокус отсутствия пиноподий на апикальной поверхности эндометрия (стрелка) у пациентки с бесплодием 2, повторными неудачами имплантации (ПНИ); В — равномерное расположение пиноподий на всем протяжении апикальной поверхности эндометрия у пациентки группы морфологического контроля; С — иммуногистохимия с антителом к MUC1, фокусы отсутствия или уменьшения экспрессии на апикальной поверхности эндометрия (стрелки) у пациентки с бесплодием 2, ПНИ; D — равномерное распределение пиноподий у пациентки группы морфологического контроля. Здесь и далее иллюстрации Мидибера К.Ю., 400-кратное увеличение. А, В — окраска гематоксилином и эозином, С, D — иммуногистохимическое окрашивание
 Fig. 1. Endometrium corresponds to early-to-middle stage of secretion phase. A: lack of pinopods in apical surface of endometrium (arrow) in a patient with secondary infertility, with repeated implant failures (RIF); B: even distribution of pinopods over the apical surface of endometrium in a patient from the morphological control group; C: immunohistochemistry with MUC1 antibody; lack or reduced expression in apical surface of endometrium (arrows) in a patient with secondary infertility, RIF; D: even distribution of pinopods in a patient from the morphological control group. All photos in the paper courtesy of the authors Midiber, K.Yu. x400 magnification A, B: H&E staining, C, D: immunohistochemical staining

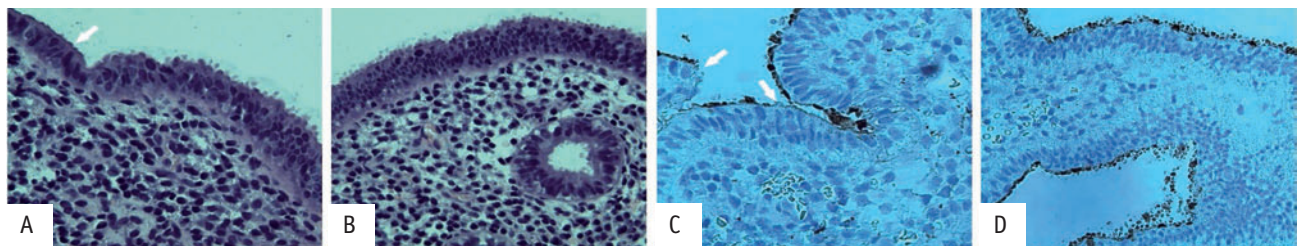


Рис. 2. Положительная экспрессия в эндотелии кровеносных сосудов: иммуногистохимия с антителом к фактору Виллебранда у пациентки с бесплодием 2, повторными неудачами имплантации (ПНИ) (А) и участницы группы морфологического контроля (В); иммуногистохимия с антителом к CD34+ у пациентки с бесплодием 2, ПНИ (С) и участницы группы морфологического контроля (D). Здесь и в рисунке 3 — иммуногистохимическое окрашивание
 Fig. 2. Positive expression in blood vessel endothelium: immunohistochemistry with von Willebrand factor antibody in a patient with secondary infertility, with repeated implant failures (RIF) (A) and in a patient from the morphological control group (B); immunohistochemistry with CD34+ antibody in a patient with secondary infertility, RIF (C) and in a patient from the morphological control group (D). Here and Fig. 3: immunohistochemical staining

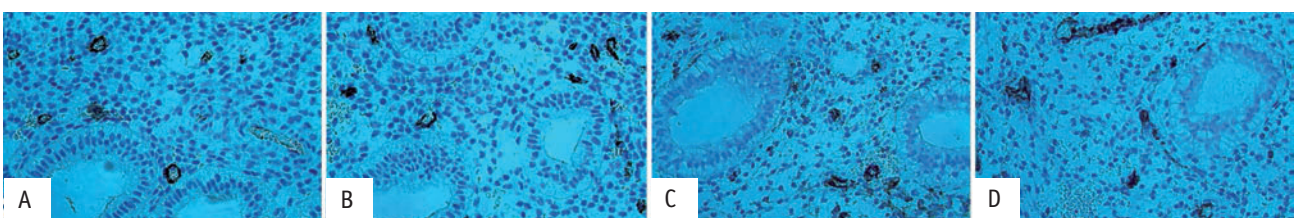
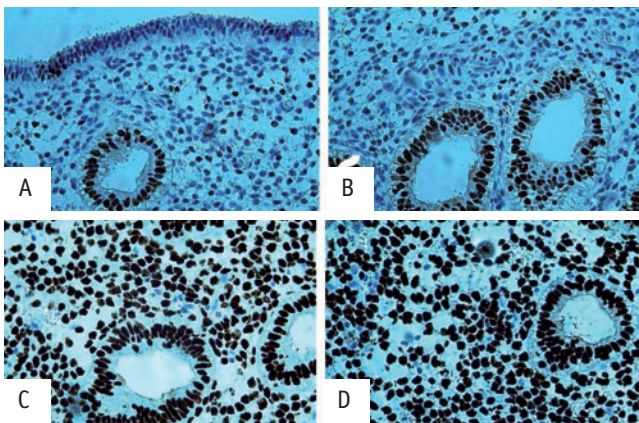


Рис. 3. Иммуногистохимия: А, В — положительная экспрессия к рецепторам эстрогена в железах и строме эндометрия в обеих группах; С — положительная экспрессия к рецепторам прогестерона в железах при уменьшении числа положительных клеток в строме эндометрия у пациентки с бесплодием 2, повторными неудачами имплантации; D — положительная равномерная экспрессия к рецепторам прогестерона в железах и строме эндометрия у пациентки группы морфологического контроля

Fig. 3. Immunohistochemistry: A, B: positive expression to estrogen receptors in glands and stroma of endometrium in both groups; C: positive expression to progesterone receptors in glands with increased number of positive cells in endometrial stroma in a patient with secondary infertility, RIF; D: positive expression to progesterone receptors in glands and stroma of endometrium in a patient from the morphological control group



в эпителии маточных желез (в 2,3 раза) (см. рис. 3C) по сравнению с таковыми у здоровых женщин (см. рис. 3 B, D).

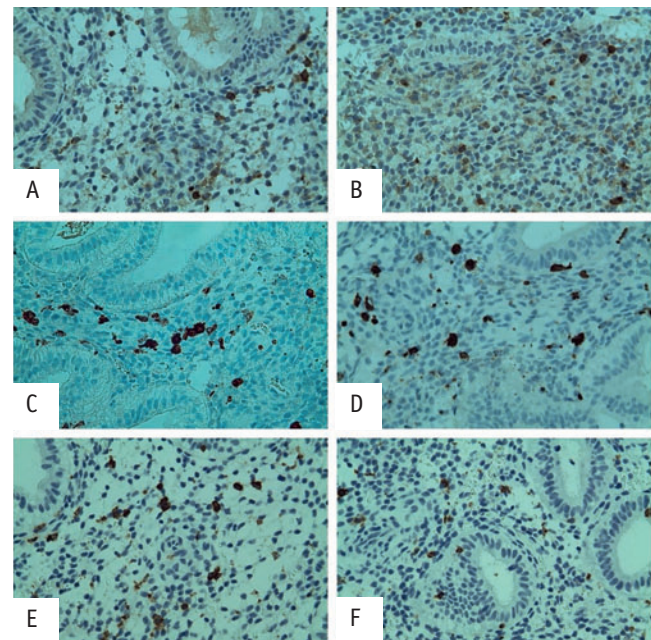
В предыдущем исследовании нами была проведена иммуногистохимическая оценка местного иммунитета в эндометрии пациенток с ПНИ, морфологически соответствующего средней стадии фазы пролиферации, продемонстрировавшая дисбаланс между Т-лимфоцитами (CD4+, CD8+) в пользу CD8+, а также увеличение почти в 2 раза уровня CD56+ NK-клеток. Выполненное иммуногистохимическое исследование с вышеуказанными маркерами в период окна имплантации (ранняя стадия фазы секреции) подтвердило сохранение дисбаланса между Т-лимфоцитами и увеличение количества CD56+ клеток по сравнению с таковым в группе морфологического контроля (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Успешная имплантация требует адгезии эмбриона к эндометрию и его последующей инвазии в нижележащий стромальный слой. На события во время имплантации и ранней беременности серьезное влияние оказывают стероидные гормоны яичников, 17β-эстрадиол и прогестерон [12]. Молекулярные механизмы, посредством которых стероид-регулируемые пути контролируют эти процессы, интенсивно исследуются во многих лабораториях по всему миру, однако установлено, что регуляторное воздействие стероидных гормонов в первую очередь детерминировано экспрессией

Рис. 4. Иммуногистохимия с антителом к CD4+ — уменьшение количества положительных клеток у пациентки с бесплодием 2, повторными неудачами имплантации (ПНИ) (А) по сравнению с таковым у участницы группы морфологического контроля (В). Иммуногистохимия с антителом к CD8+ — увеличение количества положительных клеток у пациентки с бесплодием 2, ПНИ (С) по сравнению с показателем группы морфологического контроля (D). E — положительная экспрессия CD56+; 28 клеток в поле зрения у пациентки с бесплодием 2, ПНИ. F — положительная экспрессия CD56+; 10 клеток в поле зрения у пациентки группы морфологического контроля

Fig. 4. Immunohistochemistry with CD4+ antibody: reduction in the number of positive cells in a patient with secondary infertility, with repeated implant failures (RIF) (A) vs a patient from the morphological control group (B). Immunohistochemistry with CD8+ antibody: increase in the number of positive cells in a patient with secondary infertility, RIF (c) vs a patient from the morphological control group (D). E: positive CD56+ expression; 28 cells per HPF in a patient with secondary infertility, RIF. F: positive CD56+ expression; 10 cells per HPF in a patient from the morphological control group



рецепторов к ним — к эстрогену α и β и прогестерону А и В соответственно [12].

Большое количество данных литературы свидетельствует о том, что эстроген и прогестерон, действуя через свои рецепторы, регулируют пролиферацию, дифференцировку и выработку секреторных белков в матке, необходимых для имплантации [13]. Соответственно, динамическая картина экспрессии рецепторов к ним наблюдается как в эпителиальном, так и в стромальном компартменте матки во время всего репродуктивного цикла и беременности.

После овуляции, оплодотворения и прогрессивного развития полученной зиготы до стадии активированной

бластоцисты повышение уровня системного прогестерона вызывает пролиферацию стромальных клеток эндометрия, которая еще больше усиливается небольшим нидативным скачком уровня эстрогена [14]. Параллельно прогестерон подавляет эстроген-индуцированную пролиферацию эпителия эндометрия, что приводит к переходу эпителия из пролиферативного в дифференцированное состояние и временно-му переходу в состояние, благоприятное для прикрепления и инвазии эмбриона [14, 15].

Ранние исследования J.P. Ludon и коллег с использованием модели мыши с выключением локуса, отвечающего за экспрессию PR (PRKO), в которой обе изоформы PR были одновременно удалены [15], подчеркнули незаменимость опосредованной ядерными рецепторами прогестероновой сигнализации в развитии рецептивности и децидуализации эндометрия.

Окружая инвазирующую эндометрий бластоцисту, децидуальные клетки обеспечивают гистотрофное питание, иммуно-толерантную среду, процесс отбора нежизнеспособных эмбрионов и защиту от физиологических стрессовых факторов, а также от чрезмерной инвазии эмбриона в матку [16].

В свою очередь, эстроген играет важную, но ограниченную роль в имплантации эмбриона. Мессенджер PDK ER1 обнаруживается как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия в пролиферативной фазе, но уровень его экспрессии снижается в ранней секреторной фазе под влиянием лютеинового прогестерона [17]. Экспрессия транскриптов ER1 и ER2 падает до необнаруживаемого уровня к середине секреторной фазы в окне имплантации в функциональном слое, что позволяет предположить, что снижение пролиферативного воздействия эстрогенов в секреторной фазе необходимо для успешной имплантации. Действие эстрогена может не требоваться для нормального секреторного развития эндометрия после овуляции и даже способно препятствовать имплантации [18].

Вышесказанное позволяет сделать вывод, что выявленная в нашем исследовании aberrantная экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону обуславливает нарушения рецептивной способности эндометрия в окне имплантации у пациенток с ПНИ. Дезрегуляция активности стероидных гормонов в результате нарушенной экспрессии рецепторов приводит к изменениям архитектоники эндометрия и имплантационной несостоятельности.

Эти данные также подтверждаются изменением экспрессии маркера адгезии MUC1 на апикальной поверхности эндометрия и снижением числа пиноподий, местами вплоть до полного их отсутствия, у пациенток с ПНИ в отличие от здоровых женщин.

Хотя точная роль MUC1 в имплантации до сих пор не изучена, многие исследования показали, что экстремально низкий уровень MUC1 связан с нарушением рецептивности эндометрия [19]. Недавнее исследование продемонстрировало, что содержание данного маркера значительно снижено у пациенток с нарушениями имплантации [20].

Это позволяет предположить, что уменьшение экспрессии MUC1 в эндометрии является маркером рецептивности при ПНИ во время окна имплантации. Регуляция экспрессии MUC1 также опосредована экспрессией и активацией рецепторов к прогестерону и эстрогену [21]. В нашем исследовании продемонстрировано снижение экспрессии MUC1 у пациенток с ПНИ по сравнению с таковой в группе морфологического контроля.

Эндометриальные пиноподии — это микроскопические образования апикальной клеточной мембраны функцио-

нального слоя, которые проходят различные морфофункциональные стадии развития по мере течения лютеиновой фазы менструального цикла. На сегодняшний день исследователями описаны развивающиеся, полностью развитые и пиноподии в стадии регресса, каждая из стадий длится примерно 24 ч [22].

Функция пиноподий не вполне известна. Согласно исследованиям *in vitro*, они в стадии расцвета могут способствовать прикреплению бластоцисты [23]. Пиноподии неоднократно предлагались в качестве надежного маркера окна имплантации [23].

В настоящем исследовании отмечено статистически значимое уменьшение числа зрелых и созревающих пиноподий вплоть до их полного отсутствия у женщин с ПНИ. Это можно объяснить тем, что в эндометрии пациенток с ПНИ пиноподии не достигают состояния полного созревания. По этой же причине плотность пиноподий у пациенток с ПНИ была в 1,3 раза больше, чем у здоровых женщин.

Маточные натуральные киллеры (uNK) являются доминирующими лимфоцитами в поздней лютеиновой фазе, составляя > 30% клеток в строме эндометрия, их количество увеличивается на всех стадиях лютеиновой фазы [24]. CD56+ uNK-клетки являются частью врожденной иммунной системы и отличаются от своих периферических аналогов NK-клеток, проявляя пониженную цитотоксичность и демонстрируя высокую экспрессию поверхностного маркера CD56+ и низкую экспрессию CD16+, однако при активации они способны вызывать клеточный апоптоз в клетках-мишенях [25].

В условиях высоких концентраций прогестерона количество CD56+CD16- uNK-клеток увеличивается, и их роль в секреторной фазе заключается в ремоделировании сосудов эндометрия, ангиогенезе и модуляции фето-материнского взаимодействия [26, 27].

Отмеченное в нашем исследовании повышение экспрессии CD56+ клеток свидетельствует о вероятном смещении экспрессии uNK-клеток в сторону их цитотоксических форм CD16+.

Крайне важный результат нашего исследования — подтверждение выявленного нарушения в местном иммунитете у пациенток с ПНИ: увеличение числа CD8+ клеток Т-супрессоров и снижение числа CD4+ клеток Т-хелперов, ответственных за реализацию иммунной толерантности к собственным и чужеродным антигенам [27]. Дисбаланс между Т-лимфоцитами в пользу CD8+ клеток и увеличение числа CD56+ NK, зафиксированные как в период окна имплантации (настоящее исследование), так и в средней стадии фазы пролиферации (ранее), могут быть расценены как ведущие иммунологические звенья в патогенезе ПНИ.

Проведенное исследование с маркерами к эндотелию кровеносных сосудов VWF и CD34+ не выявило значимых различий по числу кровеносных сосудов в эндометрии у участниц обеих групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез нарушений рецептивности в эндометрии пациенток с повторными неудачами имплантации (ПНИ) может быть объяснен нарушением экспрессии рецепторов к прогестерону А и В и эстрогену α в строме и железистом компоненте. Эти изменения приводят к дезрегуляции нормальных морфофункциональных изменений эндометрия в период окна имплантации, что подтверждается повышением плотности пиноподий и снижением экспрессии MUC1 на апикальной поверхности эндометрия пациенток с ПНИ.

Обнаруженное увеличенное число экспрессированных CD56+ NK-клеток в эндометрии в период окна имплантации

у пациенток обеих групп (у пациенток с ПНИ экспрессия CD56+ значимо выше) в сочетании с дисбалансом между Т-лимфоцитами, снижением числа зрелых и созревающих

пиноподий на апикальной поверхности эндометрия и экспрессии MUC1 объясняют нарушение имплантации, клинически проявляющееся ПНИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sun Y., Zhang Y., Ma X. et al. Determining diagnostic criteria of unexplained recurrent implantation failure: a retrospective study of two vs. three or more implantation failure. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 619437. DOI: 10.3389/fendo.2021.619437
2. Busnelli A., Reschini M., Cardellicchio L. et al. How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(1): 91–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.014
3. Bos-Mikich A., Ferreira M.O., de Oliveira R. et al. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(4): 613–20. DOI: 10.1007/s10815-018-1386-z
4. Liu W., Tal R., Chao H. et al. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15(1): 75. DOI: 10.1186/s12958-017-0296-8
5. Simón C., Martín J.C., Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14(5): 815–26. DOI: 10.1053/beog.2000.0121
6. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камилова Д.П. и др. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. *Трудный пациент.* 2020; 18(4): 43–8. [Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamilova D.P. et al. Secrets of pathogenesis in repeated implantation failure. *Difficult Patient.* 2020; 18(4): 43–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10030
7. Dain L., Ojha K., Bider D. et al. Effect of local endometrial injury on pregnancy outcomes in ovum donation cycles. *Fertil. Steril.* 2014; 102(4): 1048–54. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.044
8. Bastu E., Demiral I., Gunel T. et al. Potential marker pathways in the endometrium that may cause recurrent implantation failure. *Reprod. Sci.* 2019; 26(7): 879–90. DOI: 10.1177/1933719118792104
9. Dhaenens L., Lierman S., De Clerck L. et al. Endometrial stromal cell proteome mapping in repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss cases and fertile women. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(3): 442–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.022
10. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(3): 8–15. [Aylamazyan E.K., Tolibova G.Kh., Tral T.G. et al. New approaches to the estimation of endometrial dysfunction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66(3): 8–15. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD6638-15
11. Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(2): 202–23. DOI: 10.1093/humupd/dmy044
12. Ramathal C.Y., Bagchi I.C., Taylor R.N. et al. Endometrial decidualization: of mice and men. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(1): 17–26. DOI: 10.1055/s-0029-1242989
13. Critchley H.O., Saunders P.T. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod. Sci.* 2009; 16(2): 191–9. DOI: 10.1177/1933719108331121
14. Namiki T., Ito J., Kashiwazaki N. Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: Lessons from the gene manipulation of mice. *Reprod. Med. Biol.* 2018; 17(4): 331–42. DOI: 10.1002/rmb2.12103
15. Lydon J.P., DeMayo F.J., Funk C.R. et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes. Dev.* 1995; 9(18): 2266–78. DOI: 10.1101/gad.9.18.2266
16. Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr. Rev.* 2014; 35(6): 851–905. DOI: 10.1210/er.2014-1045
17. Garcia E., Bouchard P., De Brux J. et al. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67(1): 80–7. DOI: 10.1210/jcem-67-1-80
18. Lee D.K., Kurihara I., Jeong J.W. et al. Suppression of ERalpha activity by COUP-TFII is essential for successful implantation and decidualization. *Mol. Endocrinol.* 2010; 24(5): 930–40. DOI: 10.1210/me.2009-0531
19. Bastu E., Mutlu M.F., Yasa C. et al. Role of mucin 1 and glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2015; 103(4): 1059–64.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.025
20. Wu F., Chen X., Liu Y. et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 60. DOI: 10.1186/s12958-018-0379-1
21. Hey N.A., Li T.C., Devine P.L. et al. MUC1 in secretory phase endometrium: expression in precisely dated biopsies and flushings from normal and recurrent miscarriage patients. *Hum. Reprod.* 1995; 10(10): 2655–62. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135762
22. Jin X.Y., Zhao L.J., Luo D.H. et al. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum. Reprod.* 2017; 32(12): 2394–403. DOI: 10.1093/humrep/dex312
23. Qiong Z., Jie H., Yonggang W. et al. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 513–17.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.006
24. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 2015; 30(7): 1519–25. DOI: 10.1093/humrep/dev098
25. Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008; 59(5): 388–400. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00596.x
26. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G. et al. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016; 27(1): 35–48. DOI: 10.1515/hmbci-2016-0038
27. Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in fetomaternal immunological cross talk. *Med. Princ. Pract.* 2018; 27(4): 301–7. DOI: 10.1159/000491576

Поступила / Received: 12.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.11.2021



Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-анамнестические особенности

Н.В. Артымук¹, Л.Н. Данилова², О.А. Тачкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

² ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского»; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительную оценку клинико-анамнестических особенностей женщин с эндометриоз-ассоциированным (ЭАБ) и трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ).

Дизайн: ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование включены 300 пациенток: 150 с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ, которые составили I (основную) группу, и 150 женщин с ТПБ, которые вошли во II группу (сравнения). Проведены общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое обследования всех участниц, а также лапароскопия и гистероскопия, согласно общепринятой методике. Для оценки тяжести эндометриоза и распространенности спаечного процесса использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. У всех пациенток с эндометриозом определяли минимальную сохраненную функцию и индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI).

Результаты. Пациентки с ЭАБ были старше женщин с ТПБ (31 vs 29 лет, $p = 0,002$), у них чаще наблюдались тазовые боли (41,3%), дисменорея (29,3%), диспареуния (31,3%), аномальные маточные кровотечения (12,7%) были только у участниц с ЭАБ (во всех случаях $p = 0,001$). Очаги эндометриоза у этих пациенток локализовались преимущественно на тазовой брюшине, связанном аппарате матки и яичниках. I–II стадия эндометриоза зарегистрирована у 57% пациенток с ЭАБ, III и IV стадии — у 43%, при этом не установлена взаимосвязь между стадиями заболевания и его клиническими проявлениями. Минимальная сохраненная функция у пациенток с ЭАБ составила в среднем $12,8 \pm 5,6$ балла, EFI — $6,7 \pm 2,6$ балла. Диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась с задержкой, в среднем через 3 года после появления симптомов заболевания.

Заключение. Пациентки с ЭАБ по сравнению с женщинами с ТПБ имели определенные клинико-анамнестические особенности. Несмотря на то что диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась в среднем через 3 года после появления симптомов заболевания, опираясь на EFI, можно предположить, что эффективность хирургического лечения бесплодия у этих пациенток будет достаточно высокой. Требуется дальнейшие исследования для оценки необходимости и времени проведения лапароскопии у данной категории пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, трубно-перитонеальное бесплодие.

Вклад авторов: Артымук Н.В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор литературы, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Данилова Л.Н. — сбор материала, обработка полученных данных, разработка компьютерной программы, написание статьи; Тачкова О.А. — анализ полученных данных, редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-анамнестические особенности. Докт.ру. 2022; 21(1): 34–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38



Endometriosis-Associated Infertility. Clinical and Anamnestic Characteristics

N.V. Artymuk¹, L.N. Danilova², O.A. Tachkova¹

¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029

² M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Care Hospital; 22 Ostrovsky Str., Kemerovo, Russian Federation 650000

ABSTRACT

Study Objective: To compare clinical and anamnestic characteristics of women with endometriosis-associated (EAI) and tuboperitoneal (TPI) infertility.

Study Design: Retrospective case-control study.

Артымук Наталья Владимировна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artymuk@gmail.com

Данилова Лариса Николаевна — заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22. <https://orcid.org/0000-0002-1272-401X>. E-mail: lar.danilova@mail.ru

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 1421-5278. <https://orcid.org/0000-0002-6537-3460>. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

Materials and Methods. The study enrolled 300 patients: 150 women with histologically confirmed EAI formed group I (study group), and 150 women with TPI who formed group II (controls). All subjects underwent clinical, anthropometric and specialised pelvic examination, laparoscopy and hysteroscopy in accordance with commonly used methods. The revised classification developed by the American Fertility Society (R-AFS) was used to evaluate the endometriosis severity and adhesive process prevalence. Pain intensity was evaluated using a visual analogue scale. All patients with endometriosis had their minimal preserved function and Endometriosis Fertility Index (EFI) calculated.

Study Results. Patients with EAI were older than patients with TPI (31 vs 29 years old, $p = 0.002$); they more frequently had pelvic pain (41.3%), dysmenorrhea (29.3%), dyspareunia (31.3%), abnormal uterine bleedings (12.7%) were reported only by patients with EAI ($p = 0.001$ in all cases). Endometriosis in these patients was localised primarily on the pelvic peritoneum, uterine ligaments and ovaries. Endometriosis stage I–II was recorded in 57% of patients with EAI, stage III and IV — in 43%; and no relationship has been found between disease stage and clinical signs of the disease. The minimal mean preserved function in patients with EAI was 12.8 ± 5.6 points, EFI — 6.7 ± 2.6 points. Endometriosis was diagnosed and verified late, at an average of 3 years after onset of symptoms.

Conclusion. Patients with EAI had some peculiar clinical and anamnestic characteristics vs. patients with TPI. Despite the fact that endometriosis was diagnosed and verified at an average of 3 years after onset of symptoms, EFI shows that the efficiency of surgery for infertility management is quite high in this group of patients. Further studies are required to evaluate the need in and the timing of laparoscopy in this category of patients.

Keywords: endometriosis, infertility, endometriosis-associated infertility, tuboperitoneal infertility.

Contributions: Artymuk, N.V. — study design, data analysis, literature review, text editing, approval of the manuscript for publication; Danilova, L.N. — material collection, data processing, software development, text of the article; Tachkova, O.A. — data analysis, text editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Artymuk N.V., Danilova L.N., Tachkova O.A. Endometriosis-Associated Infertility. Clinical and Anamnestic Characteristics. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 34–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее масштабное исследование распространенности эндометриоза, проведенное A. Sarría-Santamera и соавт. (2020) и включавшее 28 660 652 женщин, показало, что объединенный уровень заболеваемости эндометриозом составляет 1,36 на 1000 человеко-лет (95%-ный ДИ: 1,09–1,63) для исследований, основанных на выписках из больниц, 3,53 на 1000 человеко-лет (95%-ный ДИ: 2,06–4,99) для когортных исследований и 1,89 на 1000 человеко-лет (95%-ный ДИ: 1,42–2,37) для интегрированных информационных систем на уровне населения [1].

Исследования эпидемиологии эндометриоза выявили высокую вариабельность и неоднородность результатов, что, с одной стороны, связано с методологическими проблемами и конкретными ограничениями различных дизайнов исследования и анализируемых данных, а с другой — с присущей эндометриозу неоднородностью [1].

Распространенность эндометриоза, по-видимому, различается в разных популяциях и географических зонах [2]. У чернокожих женщин она меньше, чем у белых (ОР = 0,49, 95%-ный ДИ: 0,29–0,83), а у азиаток, напротив, выше (ОР = 1,63, 95%-ный ДИ: 1,03–2,58) [2].

При этом, согласно исследованию Y.M. Khine и соавт. (2016), частота эндометриоза увеличилась в настоящее время до 50% у женщин с бесплодием [3]. В работе A. Pantou и соавт. (2019) показано, что эндометриоз выявляется у 58% женщин, у которых лапароскопия стала конечным этапом обследования по поводу бесплодия [4].

Доля эндометриоз-ассоциированного бесплодия (ЭАБ) также, по-видимому, имеет расовые и географические особенности: в Корее эндометриозом страдают около 20–30% женщин с бесплодием [5], в России эндометриоз выявляется у 57% женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия [6].

Общепризнано, что «золотым стандартом» в диагностике ЭАБ является лапароскопия [7]. Кроме того, хирургическое

лечение заболевания (абляция и эксцизия очагов эндометриоза) доказано эффективно для улучшения показателей спонтанной беременности, подтвержденной при УЗИ, однако данные исследований касаются в большей степени легких и умеренных форм эндометриоза [8].

Опираясь на результаты проведенных метаанализов, профессиональные сообщества в настоящее время не рекомендуют рутинное проведение лапароскопии асимптомным женщинам с необъяснимым бесплодием [9–11]¹. Поэтому крайне важна дооперационная оценка клиническо-анамнестических особенностей пациентки для своевременного определения показаний к хирургическому лечению.

Цель исследования: провести сравнительную оценку клиническо-анамнестических особенностей женщин с ЭАБ и трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (директор — д. м. н. Ликстанов М.И.) с 2016 по 2018 г. и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7 от 15 сентября 2015 г.). В исследование включена медицинская документация 300 пациенток: 150 с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ, которые составили I (основную) группу, и 150 женщин с ТПБ, которые вошли во II группу (сравнения).

Критерии включения в I группу: возраст 18–45 лет, отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, гистологически подтвержденный диагноз наружного генитального эндометриоза. Критерии невключения в I группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, аденомиоз, патология эндометрия, по данным гистологического исследования (гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит),

¹ Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng73 (дата обращения — 21.09.2021); Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/clin_recom/akushGinekol/2020/KR_259_endometrioz.pdf (дата обращения — 21.09.2021); Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Assessment and treatment for people with fertility problems (NICE clinical guideline 156). 2013. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/assessment-and-treatment-for-people-with-fertility-problems-nice-clinical-guideline-156/> (дата обращения — 21.09.2021).

хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Критерии включения во II группу: возраст 18–45 лет, отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, непроходимость маточных труб с обеих сторон, подтвержденная при лапароскопии. Критерии невключения во II группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, эндометриоз любой локализации, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Проведены общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое обследования всех пациентов, а также лапароскопия и гистероскопия, согласно общепринятой методике, с применением оборудования фирмы Karl Storz (Германия). Для оценки тяжести эндометриоза и распространенности спаечного процесса использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS [12].

У всех пациенток с эндометриозом определяли минимальную сохраненную функцию и индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI) [7]². Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ [13].

Аномальные маточные кровотечения (АМК) диагностировались в соответствии с рекомендациями International Federation of Gynecology and Obstetrics (2018) как кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [14]. Женское бесплодие диагностировалось при жалобе пациентки на неспособность к зачатию в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции [15]³.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q₁–Q₃), т. к. распределение величин в группах отличается от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид рас-

пределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна — Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Вилкоксона.

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для оценки статистической значимости качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) — критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток I группы составил 31 [28–34] год, пациенток II группы — 29 [26–32] лет ($p = 0,002$). Пациентки I группы чаще являлись жительницами города — 139 (92,7% [87,4–95,9%]), во II группе — 119 (79,3% [72,2–85,0%]) ($p = 0,001$), в I группе имели высшее образование 113 (75,3% [67,9–81,5%]) участниц, во II группе — 93 (62,0% [54,0–69,4%]) ($p = 0,027$). В группах I и II по 133 (88,7%) пациентки работали ($p = 0,349$), были замужем в I группе 125 (83,3% [76,6–88,5%]), во II группе — 122 (81,3% [74,3–86,8%]) женщины ($p = 0,650$).

В таблице представлена частота клинических проявлений у пациенток с ЭАБ и ТПБ, включенных в исследование.

Пациентки I группы значимо чаще страдали тазовой болью (41,3%), дисменореей (29,3%), диспареунией (31,3%), АМК (12,7%) наблюдались только у женщин с ЭАБ. Все пациентки с АМК предъявляли жалобы на менструации, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери. Длительность клинических проявлений в обеих группах не имела статистически значимых различий по отдельным симптомам и составила в среднем 3 года.

Во время анкетирования были определены интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза эндометриоза: время от появления жалоб на бесплодие до обращения к врачу составило в среднем 1,0 [0,0–2,0] год, время от первого обращения к врачу до установления

Таблица / Table

Клиническая характеристика пациенток с эндометриоз-ассоциированным и трубно-перитонеальным бесплодием, Me [25-й; 75-й квартиль]
Clinical characteristics of patients with endometriosis-associated and tuboperitoneal infertility, Me [25-th; 75-the quartiles]

Симптомы / Symptoms	Группа I / Group I (n = 150)	Группа II / Group II (n = 150)	P
Тазовая боль, n (%) / Pelvic pain, n (%)	62 (41,3 [33,8–49,3])	4 (2,7 [1,0–6,7])	0,0001
Дисменорея, n (%) / Dysmenorrhea, n (%)	44 (29,3 [22,6–37,1])	3 (2,0 [0,7–5,7])	0,0001
Диспареуния, n (%) / Dyspareunia, n (%)	47 (31,3 [24,5–39,1])	3 (2,0 [0,7–5,7])	0,0001
Аномальные маточные кровотечения, n (%) / Abnormal uterine bleedings, n (%)	19 (12,7 [8,3–18,9])	0	0,0001
Длительность от появления первых симптомов до лапароскопии, годы / Time from symptoms onset to laparoscopy, years	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–7,0]	0,446

² Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020...

³ Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.Е. и др. Женское бесплодие. N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf> (дата обращения — 21.09.2021).

диагноза — 1,5 [2,5–3,0] года, время от появления жалоб до установления диагноза — 3,0 [2,0–5,0] года.

Оперативное лечение осуществлялось у всех пациенток с эндометриозом, при этом у 95,3% женщин операция проводилась впервые, у 4,0% — дважды, у 0,7% — более 2 раз.

У всех участниц I группы произведено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом. Степени тяжести эндометриоза у пациенток с ЭАБ, включенных в исследование, представлены на *рисунке*.

Минимальная сохраненная функция у пациенток с ЭАБ составила в среднем $12,8 \pm 5,6$ балла, EFI — $6,7 \pm 2,6$ балла.

Эндометриоз локализовался на связочном аппарате в 120 (80,0%), на тазовой брюшине — в 90 (60,0%), яичниках — в 60 (40,0%) случаях. Глубокий инфильтративный эндометриоз выявлен у 28 (18,7%) пациенток с ЭАБ. Другие локализации эндометриоза (кишечник, мочевого пузыря) имелись у 6 (4,0%) женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что участницы с ЭАБ были старше, имели более высокий уровень образования и чаще проживали в городе, чем женщины с ТПБ. Пациентки как с ЭАБ, так и с ТПБ подвергались оперативному лечению в среднем через 3 года после установления бесплодия. Проведенные ранее исследования свидетельствуют, что диагностика эндометриоза запаздывает в среднем на 11,0–12,5 года [16, 17]. Более быстрое принятие решения об оперативном лечении у инфертильных пациенток с эндометриозом, вероятно, обусловлено мотивацией женщин на беременность, а также опасением лечащего врача по поводу снижения овариального резерва.

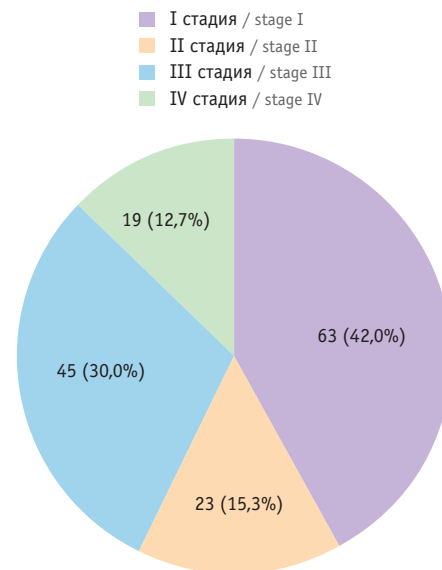
Женщины с ЭАБ чаще предъявляли жалобы на тазовую боль, АМК наблюдались только в I группе. Однако тазовая боль, включая нециклическую боль, дисменорею и диспареунию, регистрировалась только у 60% женщин с ЭАБ, а у 40% единственным клиническим проявлением являлось бесплодие. Ранее в ретроспективном исследовании, проведенном С. Meuleman и соавт. (2009), у 221 бесплодной женщины без предварительного хирургически установленного диагноза эндометриоза при диагностической лапароскопии эндометриоз был выявлен в 47% случаев, при этом тазовая боль имела только у 54% из этих женщин [18].

У большинства пациенток (63%), страдающих бесплодием, наблюдался минимальный или легкий эндометриоз [7, 18]. В результате проведенного нами исследования установлена сходная частота малых форм: эндометриоз I–II стадии выявлен у 57,3% женщин с ЭАБ, и 42,7% имели III и IV стадии заболевания.

Традиционно считалось, что эндометриоз является хирургическим заболеванием, требующим оперативного лечения [7]. Однако в 2019 г. Endometriosis Treatment Italian Club (ETIC) опубликовал 10 рекомендаций по ограничению хирургической активности при эндометриозе. Так, в этом документе рекомендуется не предлагать лапароскопию для выявления и лечения поверхностного перитонеального эндометриоза у бесплодных женщин без симптомов тазовой боли. Инициатива группы ETIC специально направлена на ограничение медицинского злоупотребления у женщин с известным или предполагаемым эндометриозом [19].

Рис. Стадии распространенности эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Fig. Endometriosis stages in patients with endometriosis-associated infertility




В исследовании С. Tomassetti и соавт. (2019) показано, что EFI может быть надежно воспроизведен разными специалистами, что способствует его применению в повседневной клинической практике в качестве основного клинического инструмента для послеоперационного консультирования/лечения бесплодия у женщин с эндометриозом [20]. W. Wang и соавт. (2013) впервые сопоставили показатель EFI с параметрами классификации R-ASRM в популяции женщин с эндометриозом. Они выявили бóльшую прогностическую ценность EFI, поскольку он включает в себя оценку репродуктивных факторов, таких как возраст, продолжительность бесплодия, историю беременности и репродуктивный потенциал, оценку состояния органов малого таза. Частота беременности была выше у пациенток с EFI 6 баллов, чем 5 баллов [12].

В проведенном нами исследовании установлено, что у пациенток с ЭАБ EFI в среднем составил $6,7 \pm 2,6$ балла, что свидетельствует о высокой вероятности восстановления фертильности после оперативного лечения у большинства из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием по сравнению с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием имели определенные клинико-анамнестические особенности. Несмотря на то что диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась с задержкой, в среднем через 3 года после появления симптомов заболевания, опираясь на индекс фертильности, можно предположить, что эффективность хирургического лечения бесплодия у этих пациенток будет достаточно высокой. Требуются дальнейшие исследования для оценки необходимости и времени проведения лапароскопии у данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020; 9(1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029
2. Bougie O., Yap M.I., Sikora L. et al. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019; 126(9): 1104–15. DOI: 10.1111/1471-0528.15692
3. Khine Y.M., Taniguchi F., Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod. Med. Biol.* 2016; 15(4): 217–25. DOI: 10.1007/s12522-016-0237-9
4. Pantou A., Simopoulou M., Sfakianoudis K. et al. The role of laparoscopic investigation in enabling natural conception and avoiding in vitro fertilization overuse for infertile patients of unidentified aetiology and recurrent implantation failure following in vitro fertilization. *J. Clin. Med.* 2019; 8(4): 548. DOI: 10.3390/jcm8040548
5. Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(5): 553–64. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553
6. Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д. и др.; Дубровина С.О., Беженарь В.Ф., ред. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. [Artymuk N.V., Bezhenar V.F., Berlim Yu.D. et al.; Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., eds. *Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis and management*. М.: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (in Russian)]
7. Mettler L., Alkatout I., Keckstein J. et al., eds. *Endometriosis: a concise practical guide to current diagnosis and treatment*. Endo Press GmbH; 2018. 480 p.
8. Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R. et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2020; 113(2): 374–82.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031
9. Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C. et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines — short version. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018; 47(7): 265–74. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. *Committee Opinion No. 589*. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 633–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
11. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
12. Wang W., Li R., Fang T. et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 112. DOI: 10.1186/1477-7827-11-112
13. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T. et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63(11): 240–52. DOI: 10.1002/acr.20543
14. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143(3): 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2015; 103(6): e44–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
16. Зотова О.А., Артымук Н.В. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. *Гинекология*. 2013; 6(15): 31–4. [Zotova O.A., Artymuk N.V. Adenomyosis: clinic, risk factors and problems of diagnosis and treatment. *Gynecology*. 2013; 6(15): 31–4. (in Russian)]
17. Barbieri R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? *OBG Manag.* 2017; 29(3): 8, 10, 11.
18. Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S. et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil. Steril.* 2009; 92(1): 68–74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056
19. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum. Reprod. Open.* 2019; 12(3): hoz009. DOI: 10.1093/hropen/hoz009
20. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C. et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG*. 2020; 127(1): 107–14. DOI: 10.1111/1471-0528.15880 

Поступила / Received: 04.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.11.2021



«Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин

Р.И. Габидуллина¹, Э.И. Галимьянова¹, Р.Р. Салахова², Е.О. Кашапова², Г.Н. Калимуллина², Ю.В. Орлов¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат и этинилэстрадиол/дроспиренон, на женскую сексуальную функцию, частоту и выраженность депрессии, качество жизни женщин.

Дизайн: рандомизированное проспективное неинтервенционное контролируемое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 женщин, нуждающихся в контрацепции, в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — 29,9 (6,2) года). Пациентки были рандомизированы на две группы: участницы I группы (n = 45) принимали 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата (E2/NOMAC); II группы (n = 45) — 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (20ЭЭ/ДРСП). Проводили анкетирование женщин с использованием краткой версии опросника здоровья (Health Survey Short Form 36, SF-36) индекса женской сексуальной функции (Female sexual function index, FSFI-6), шкалы депрессии Бека исходно и через 6 месяцев приема КОК.

Результаты. Через 6 месяцев приема E2/NOMAC у пациенток отмечено улучшение lubricации (с 4 [3; 4] до 5 [5; 5] баллов, p < 0,001) и повышение индекса женской сексуальной функции (с 24 [22; 26] до 26 [24; 28] баллов, p = 0,01), снижение частоты и выраженности депрессии по шкале Бека (с 7 [5; 11] до 6 [3; 7] баллов, p = 0,005), повышение качества жизни по домену «физическое функционирование» (с 95 [80; 100] до 95 [95; 100] баллов, p = 0,03), улучшение интегрального показателя психического компонента здоровья (с 34 [31; 38] до 38 [34; 41] баллов, p = 0,005). При использовании 20ЭЭ/ДРСП отсутствовала динамика по опроснику FSFI-6 и по шкале Бека, но отмечалось улучшение интегрального показателя психического компонента здоровья (с 43,7 [34; 51] до 48,6 [43; 52] балла, p = 0,02), а также по доменам физического (с 100 [95; 100] до 100 [100; 100] баллов, p = 0,03) и эмоционального функционирования (с 100 [67; 100] до 100 [100; 100] баллов, p = 0,04).

Заключение. Прием в течение 6 месяцев КОК, содержащего E2/NOMAC, оказывает позитивное влияние на сексуальность и способствует уменьшению выраженности депрессии в отличие от КОК 20ЭЭ/ДРСП, который в большей степени повышает качество жизни женщин.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, 17β-эстрадиол, номегэстрола ацетат, этинилэстрадиол, дроспиренон, сексуальная функция, депрессия, качество жизни.

Вклад авторов: Габидуллина Р.И. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н. — отбор, обследование пациенток, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных; Орлов Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н., Орлов Ю.В. «Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 39–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-39-45

Natural Estrogens as a Component of Hormonal Contraceptives: Impact on Sexual Function, Depression, and Quality of Women's Life

R.I. Gabidullina¹, E.I. Galimyanova¹, R.R. Salakhova², E.O. Kashapova², G.N. Kalimullina², Yu.V. Orlov¹

¹ Kazan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

² Kazan City Clinical Hospital No. 7; 54 Marshal Chuykov Str., Kazan, Russian Federation 420012

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the impact of combined oral contraceptives (COCs) containing 17β-estradiol/nomegestrol acetate and ethinylestradiol/drospirenone, on the sexual function, depression prevalence and severity, and quality of women's life.

Study Design: Randomised prospective non-interventional comparative parallel-group clinical study.

Габидуллина Рушанья Исмагиловна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 3091-2151. <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru (Окончание на с. 40.)



Materials and Methods. The study included 90 women requiring contraception aged 18 to 45 years old (mean age: 29.9 (6.2) years old). Patients were randomised into two groups: group I (n = 45) took 1.5 mg of 17 β -estradiol and 2.5 mg of norgestrel acetate (E2/NOMAC); group II (n = 45) — 20 μ g of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone (20EE/DRSP). Health Survey Short Form 36 (SF-36) of the Female Sexual Function Index (FSFI-6), Beck Depression Inventory initially and after 6 months of COC were used for questionnaire.

Study Results. After 6 months of E2/NOMAC therapy, patients had better lubrication (from 4 [3; 4] to 5 [5; 5] [points, p < 0.001] and higher female sexual function index (from 24 [22; 26] to 26 [24; 28] points, p = 0.01); reduced depression prevalence and intensity on Beck Inventory (from 7 [5, 11] to 6 [3, 7] points, p = 0.005); improved quality of life in the domain “physical functioning” (from 95 [80; 100] to 95 [95; 100] points, p = 0.03), and improved overall mental health component (from 34 [31; 38] to 38 [34; 41] points, p = 0.005). When 20EE/DRSP was used, there was no dynamics in FSFI-6 Questionnaire and Beck Inventory; however, patients demonstrated improved overall mental health component (from 43.7 [34; 51] to 48.6 [43; 52] points, p = 0.02) as well as improved physical (from 100 [95; 100] to 100 [100; 100] points, p = 0.03) and emotional functioning (from 100 [67; 100] to 100 [100; 100] points, p = 0.04).

Conclusion. 6-month therapy with E2/NOMAC-containing COCs has positive effect on sexuality and promotes reduction in depression intensity, unlike COCs containing 20EE/DRSP which improve the quality of women’s life to a greater extent.

Keywords: combined oral contraceptives, 17 β -estradiol, norgestrel acetate, ethinylestradiol, drospirenone, sexual function, depression, quality of life.

Contributions: Gabidullina, R.I. — study design, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Galimyanova, E.I., Salakhova, R.R., Kashapova, E.O., Kalimullina, G.N. — patient selection and examination, statistical data processing, data analysis and interpretation; Orlov, Yu.V. — thematic publications reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gabidullina R.I., Galimyanova E.I., Salakhova R.R., Kashapova E.O., Kalimullina G.N., Orlov Yu.V. Natural Estrogens as a Component of Hormonal Contraceptives: Impact on Sexual Function, Depression, and Quality of Women’s Life. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 39–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-39-45

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивный выбор, направленный на сохранение репродуктивного здоровья женщины, остается одним из приоритетных направлений современной медицины. История контрацептивов насчитывает более 60 лет, и благодаря своей высокой эффективности и безопасности КОК стали популярным методом предохранения от беременности. К настоящему времени из 1,9 млрд женщин репродуктивного возраста в мире 151 млн используют КОК¹.

Хорошо изучены и широко применяются в клинической практике неконтрацептивные положительные эффекты КОК. Вместе с тем необходимо отметить недостаточность знаний о влиянии КОК на сексуальность, психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин. Отказ от применения препарата, вызванный негативным влиянием на настроение и/или сексуальную функцию, увеличивает риск нежелательной беременности и, возможно, последующего аборта.

Известно, что одним из значимых предикторов прекращения приема КОК является сексуальная неудовлетворенность [1]. Это обстоятельство необходимо учитывать, поскольку сексуальное здоровье оказывает большое влияние на качество жизни женщин. Нарушение половой функции часто ухудшает самооценку женщин, межличностные отношения [2].

Установлено, что КОК влияют на уровни яичниковых гормонов, регулирующих сексуальную функцию и настроение. Так, показано снижение исходных уровней циркулирующих андрогенов, эстрадиола и прогестерона в сыворот-

ке крови [3]. В свою очередь, эти гормоны воздействуют на нейрохимию, функцию мозга и активность нейромедиаторов — γ -аминомасляной кислоты, серотонина и дофамина — посредством геномной и негеномной активности соответствующих рецепторов [4].

Однако результаты исследований весьма противоречивы — одни авторы выявили отрицательное влияние КОК на женскую сексуальность или по крайней мере отсутствие такового, другие, наоборот, отметили улучшение [5].

Z. Pastor и соавт. зафиксировали увеличение полового влечения у 21,7% женщин, использовавших КОК, снижение — у 14,7% и не отметили каких-либо изменений у 63,6% [6]. Столь же неоднозначны данные по влиянию КОК на настроение [4]. Расхождения, существующие между исследованиями на сегодняшний день, могут быть связаны с изучаемой популяцией, составом КОК, включая тип эстрогена или прогестагена, а также режимом приема препарата.

За последние десятилетия произошли эволюционные изменения в количественном и качественном составе КОК: модернизация схем существующих КОК, повышение селективности гестагенного компонента, а также применение биоидентичных (аналогов натуральных) эстрогенов [7].

Существует острая необходимость в предоставлении женщинам точной, основанной на фактах информации для правильного консультирования по выбору КОК, которое должно быть направлено не только на защиту от незапланированной беременности, но и на нейтральное или положительное

Галимьянова Эльвира Ильгизаровна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0001-5356-641X>. E-mail: dr.ellie17@gmail.com

Салахова Римма Рафаэловна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0002-1568-4834>. E-mail: angelo_chek173@mail.ru

Кашапова Елизавета Онисимовна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0003-3044-6268>. E-mail: lyalina.liz@yandex.ru

Калимуллина Гульфия Нурсаидовна — заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0003-0503-478x>. E-mail: goolfira@mail.ru

Орлов Юрий Валерьевич — доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6453-2528. <https://orcid.org/0000-0002-3871-045X>. E-mail: scenter@kazangmu.ru (Окончание. Начало см. на с. 39.)

¹ United Nations. Contraceptive use by method 2019: data booklet, 2019. DOI: <https://doi.org/10.18356/1bd58a10-en>. URL: https://www.un-ilibrary.org/population-and-demography/contraceptive-use-by-method-2019_1bd58a10-en (дата обращения — 24.12.2021).

влияние на различные аспекты жизни современной женщины с ориентиром на ее потребности, желания и индивидуальный стиль. В этом плане интерес представляют исследования КОК, содержащих аналоги натурального гормона эстрадиола, а также прогестин с антиминералокортикоидным и андиандрогенным действием дроспиренон (ДРСП), который хорошо себя зарекомендовал в контрацепции и лечении тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС), что зарегистрировано в показаниях к применению препарата.

Считается, что КОК, содержащие антиандрогенные прогестины, оказывают меньшее неблагоприятное воздействие на настроение, поскольку они блокируют свойства андрогенных гормонов, связанные с раздражительностью, ключевой особенностью ПМС [4].

Цель исследования: оценить влияние КОК, содержащих 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат и этинилэстрадиол/ДРСП, на женскую сексуальную функцию, частоту и выраженность депрессии, качество жизни женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное проспективное неинтервенционное контролируемое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проводилось в период с 2019 по 2021 г. на базе ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани (главный врач — А.М. Делян). В исследовании приняли участие 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, нуждавшихся в контрацепции. Исследование пилотное, набор пациенток продолжается.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие приема КОК в течение последних 6 мес, регулярная половая жизнь с одним половым партнером в течение последних 6 мес, ИМТ не более 30 кг/м².

Критерии исключения: III–IV категории Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015), прием психотропных препаратов, психические заболевания, вестибулодиния, дистрофический вульвовагинит, наличие нескольких половых партнеров, табакокурение.

Пациентки были рандомизированы на две группы. Использовали открытую блоковую рандомизацию с помощью генератора случайных чисел castlots.org².

В I группу вошли 45 женщин, которые принимали КОК, содержащий 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата (Е2/НОМАС); во II группу — 45 женщин, использовавших КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг ДРСП (20ЭЭ/ДРСП). Режим приема активных таблеток в обеих группах осуществлялся в течение 24 дней с 4-дневным безгормональным интервалом.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г., Форталеа, Бразилия), Правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; 2016 г., Астана), Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г.) и другими нормативными документами Российской Федерации.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 25.06.2019 г.). Включение в исследование проводили после того, как пациентки получали полную информацию о нем и давали письменное добровольное

информированное согласие. Участие в исследовании было конфиденциальным.

Сексуальный профиль женщин оценивали с помощью русифицированной версии опросника «Индекс женской сексуальной функции» (Female sexual function index, FSFI-6), включающего 6 доменов: желание, возбуждение, lubricация, оргазм, сексуальное удовлетворение и боль. Такие составляющие, как желание и удовлетворение, оценивали от 1 до 5 баллов, а остальные (возбуждение, lubricацию, оргазм и боль) — от 0 до 5 баллов. Индекс женской сексуальной функции определяли путем суммирования оценок каждой составляющей, сумма баллов может варьировать от 2 до 30. Оценивали также частоту половых актов в неделю [8].

Для характеристики психоэмоционального состояния женщин использовали шкалу депрессии Бека [9], которая включает 21 категорию симптомов и жалоб с оценкой от 0 до 3 баллов. Общее количество баллов от 0 до 9 рассматривалось как отсутствие симптомов депрессии, от 10 до 15 — легкая депрессия (субдепрессия), от 16 до 19 — умеренная, от 20 до 29 — выраженная (средней тяжести), от 30 до 63 — тяжелая депрессия.

Для оценки качества жизни женщин использовали модифицированную для России краткую версию опросника здоровья Health Survey Short Form 36 (SF-36)³. Анкета позволяет определить состояние физического и душевного благополучия и включает 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь категорий: физическое, физическое ролевое, эмоциональное и социальное функционирование, телесная боль, общее состояние здоровья, жизненная активность, психическое здоровье.

Анкетирование женщин в обеих группах проводили до начала и через 6 мес приема КОК. Влияние контрацепции на изучаемые параметры определяли как изменение показателя через 6 мес приема КОК по отношению к исходным данным (Δ): изменение сексуального профиля участниц — ΔFSFI-6, изменение по шкале Бека — ΔБека, изменение качества жизни — ΔSF-36.

Для статистической обработки данных использовалась программа GraphPad Prism 8.2.0 (GraphPad Software, США). Для проверки гипотезы о законе распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. Для количественных признаков с нормальным распределением вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD). Для оценки статистической значимости различий средних использовался критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Для определения гомогенности дисперсий проводился тест Левена.

Для количественных признаков, не имеющих нормального распределения, рассчитывались медиана, интерквартильный интервал между 25-м и 75-м процентилями (Ме [Q1; Q3]). Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Манна — Уитни. Оценку статистической значимости различий в распределении качественных показателей вычисляли с помощью критерия согласия χ². За уровень значимости в исследовании был принят p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социальная характеристика и перенесенные заболевания в анамнезе женщин, принявших участие в исследовании,

² [Castlots](https://castlots.org/generator-sluchajnyh-chisel/). URL: <https://castlots.org/generator-sluchajnyh-chisel/> (дата обращения — 30.12.2021).

³ Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения — 30.12.2021).

представлены в *таблице 1*. Участницы обеих групп оказались сходными по возрасту, семейному положению, социальному статусу, а также экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям.

Анализ сексуального профиля показал, что применение КОК, содержащего E2/NOMAC, в течение 6 мес значимо

улучшало lubricацию и сопровождалось статистически значимым повышением суммы баллов индекса сексуальной функции (*табл. 2*), в то же время при приеме КОК, содержащего 203Э/ДРСП, сексуальная функция не изменилась. В свою очередь, разницы в частоте половых актов в неделю на фоне приема обоих КОК не было: в I группе изменения

Таблица 1 / Table 1

Характеристика женщин, принявших участие в исследовании
Characteristics of patients

Характеристики / Characteristics	I группа / Group I (n = 45)	II группа / Group II (n = 45)	P
Возраст, годы / Age, years, M (SD)	35,1 (3,9)	28,7 (5,1)	0,09
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , M (SD)	24,3 (4,03)	23,4 (2,8)	0,6
Семейное положение / Marital status, n (%):			
• брак не зарегистрирован / civil partnership;	4 (8,9)	9 (20,0)	0,2
• замужем / married;	39 (86,7)	34 (75,6)	0,28
• разведена / divorced	2 (4,4)	2 (4,4)	1,0
Социальный статус / Social status, n (%):			
• студентки / students;	2 (4,4)	4 (8,9)	0,67
• домохозяйки / housewives;	6 (13,3)	5 (11,1)	0,74
• работающие / employed	37 (82,3)	36 (80,0)	0,78
Гинекологические заболевания, в том числе / Gynaecological diseases, including, n (%):	24 (53,3)	20 (44,4)	0,52
• миома матки / uterine fibroid;	2 (4,4)	1 (2,2)	0,55
• воспалительные заболевания органов малого таза / pelvic inflammations;	4 (8,9)	5 (11,1)	0,72
• внематочная беременность / extrauterine gestation	0	1 (2,2)	0,31
Экстрагенитальные заболевания, в том числе / Extragenital diseases, including, n (%):	27 (60,0)	28 (62,2)	0,82
• органов пищеварения / GIT;	7 (15,6)	6 (13,3)	0,76
• органов эндокринной системы / endocrine system;	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
• нервной системы / nervous system	3 (6,7)	4 (8,9)	0,69

Примечание: использованы параметрический t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 с поправкой Йейтса.
Note. Student's t-test, χ^2 with Yates' correction were used.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей сексуальной функции по шкале Female sexual function index (FSFI-6), Me [Q1; Q3]
Sexual function dynamics of the Female Sexual Function Index (FSFI-6), Me [Q1; Q3]

Показатели / Parameter	I группа / Group I		II группа / Group II		Δ FSFI-6 в I группе / Δ FSFI-6 in group I	Δ FSFI-6 во II группе / Δ FSFI-6 in group II
	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months		
Желание / Desire	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Возбуждение / Excitation	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 4]	4 [4; 5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Лубрикация / Lubrication	4 [3; 4]	5 [5; 5]*	5 [4; 5]	5 [4; 5]	1 [1; 2]	0 [0; 0]
Оргазм / Orgasm	4 [4; 5]	4,5 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]
Сексуальное удовлетворение / Sexual fulfilment	4 [4; 5]	5 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]
Боль / Pain	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]
Сумма / Sum	24 [22; 26]	26 [24; 28]**	20 [19; 23]	20 [19; 22]	1 [0; 3]***	0 [-1; 0]

Примечания (использован непараметрический U-критерий Манна — Уитни).

- Отличия от исходного значения статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p = 0,01$.
- Отличие от II группы статистически значимо: (***) — $p = 0,005$.

Notes (Nonparametric Mann–Whitney test was used).

- Differences vs initial values are statistically significant: (*) — $p < 0.001$; (**) — $p = 0.01$.
- Differences vs group II are statistically significant: (***) — $p = 0.005$.

составили 0 [0; 0] баллов, во II группе — 0 [0; 1,5] баллов ($p = 0,19$).

При оценке выраженности депрессии по шкале Бека отмечено улучшение состояния женщин на фоне приема КОК в группе принимавших таблетки E2/NOMAC, выявлено значимое снижение частоты и выраженности депрессии. Исходно выраженная депрессия была у 2 пациенток, умеренная — у 1, легкая депрессия — у 12 женщин (всего 15 из 45, 33,3%). На фоне 6 мес приема препарата признаки легкой депрессии сохранились у 4 пациенток, выраженной — у 1 (всего 5 (11,1%); $p = 0,02$). Общий балл депрессии снизился с 7 [5; 11] до 6 [3; 7] ($p = 0,005$).

Во II группе исходно легкая депрессия по шкале Бека выявлена у 7 женщин (15,6%, $p = 0,09$ по сравнению с I группой), которая на фоне приема 20ЭЭ/ДРСП сохранилась только у 1 пациентки ($p = 0,06$ и $p = 0,20$ по сравнению с I группой). В этой группе наблюдалась тенденция к уменьшению степени выраженности депрессии с 5 [3, 7] до 4 [3, 6] баллов, однако без статистической значимости ($p = 0,09$).

Прием КОК способствовал улучшению качества жизни женщин, нуждавшихся в контрацепции (табл. 3).

У женщин, использовавших E2/NOMAC, наблюдалось значимое улучшение физического функционирования и интегрального показателя психического компонента здоровья, в то время как интегральный показатель физического компонента здоровья существенно не изменялся. В группе женщин, принимавших 20ЭЭ/ДРСП, отмечалось статистически значимое улучшение физического и эмоционального функционирования, интегрального показателя психического компонента здоровья.

При сравнении групп обнаружено, что прием микродозированного 20ЭЭ/ДРСП приводил к более выраженному улучшению общего состояния здоровья ($p = 0,04$), тогда как КОК, содержащий аналог «натурального» эстрогена E2/NOMAC, оказывал более значимое влияние на уменьшение выраженности телесной боли ($p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее клиническое исследование посвящено сравнению эффектов КОК, связанных с различиями в биохимических характеристиках эстрогенов и прогестагенов.

В последние годы особое внимание исследователи уделяют биоидентичным («натуральным») гормонам, входящим

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей качества жизни по опроснику Health Survey Short Form 36 (SF-36), Me [Q1; Q3]
Quality of life dynamics on the Health Survey Short Form 36 (SF-36), Me [Q1; Q3]

Показатели / Parameter	I группа / Group I		II группа / Group II		Δ SF-36 в I группе / Δ FSFI-6 in group I	Δ SF-36 во II группе / Δ FSFI-6 in group II
	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months		
Физическое функционирование / Physical functioning	95 [80; 100]	95 [95; 100]*	100 [95; 100]	100 [100; 100]*	0 [0; 5]	0 [0; 5]
Физическое ролевое функционирование / Physical role	100 [75; 100]	100 [75; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0 [0; 12,5]	0 [0; 0]
Телесная боль / Body pain	64 [40; 100]	64 [34; 100]	100 [64; 100]	100 [90; 100]	0 [-17,5; 6,5]^	0 [0; 20]
Общее состояние здоровья / Overall health condition	47 [40; 57]	47 [41; 57]	62 [48; 72]	70 [58; 80]	0 [-6,3; 11]^^	5 [0; 10]
Жизненная активность / Vitality	45 [42; 55]	50 [45; 53]	60 [50; 65]	60 [50; 72]	0 [-5; 10]	0 [-5; 6]
Психическое здоровье / Mental health	40 [36; 44]	40 [36; 46]	56 [51; 68]	56 [48; 68]	2 [-2; 4]	0 [-12; 8]
Эмоциональное функционирование / Emotional functioning	100 [66; 100]	100 [66,6; 100]	100 [67; 100]	100 [100; 100]**	0 [0; 0]	0 [0; 33]
Социальное функционирование / Social functioning	50 [50; 62,5]	50 [50; 62,5]	75 [63; 100]	87 [50; 87]	0 [-12,5; 12,5]	0 [-13; 12]
Физический компонент здоровья / Physical component	51 [48; 56]	54 [48; 58]	55 [52; 59]	56 [52; 59]	0,8 [-2; 6]	1,7 [-1,7; 4]
Психический компонент здоровья / Mental component	34 [31; 38]	38 [34; 41]#	43,7 [34; 51]	48,6 [43; 52]##	3 [-0,7; 7]	1,5 [-3; 10]

Примечания (использован непараметрический U-критерий Манна — Уитни).

1. Отличия от исходного значения статистически значимы: (*) — $p = 0,03$; (**) — $p = 0,04$; (#) — $p = 0,05$; (##) — $p = 0,02$.

2. Отличия от II группы статистически значимы: (^) — $p = 0,02$; (^^) — $p = 0,04$.

Notes (Nonparametric Mann–Whitney test was used).

1. Differences vs initial values are statistically significant: (*) — $p = 0.03$; (**) — $p = 0.04$; (#) — $p = 0.05$; (##) — $p = 0.02$.

2. Differences vs group II are statistically significant: (^) — $p = 0.02$; (^^) — $p = 0.04$.

в состав КОК. S. Caruso и соавт. изучали влияние E2/NOMAC на сексуальное здоровье женщин со сниженным сексуальным желанием на фоне приема КОК, содержащих ЭЭ и антиандрогенные прогестины. В этом исследовании через 6 мес применения E2/NOMAC индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) возрос с $22 \pm 1,5$ до $30,6 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$), а оценка по Шкале женского сексуального дистресса (Female Sexual Distress Scale, FSDDS) снизилась с $16,6 \pm 1,3$ до $8,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,001$) [10].

В нашем исследовании, в отличие от описанного выше, одним из критериев включения являлось отсутствие приема КОК в течение как минимум последних 6 мес, однако были получены аналогичные S. Caruso и соавт. результаты — применение E2/NOMAC приводило к статистически значимому повышению индекса сексуальной функции, кроме того, существенно улучшало либидо.

В проведенном нами исследовании на фоне приема 20ЭЭ/ДРСП показатели индекса сексуальной функции и, соответственно, сумма баллов по шкале FSFI-6 значимо не менялись. Данные литературы в отношении КОК, содержащих ДРСП, противоречивы. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании S. Oranratanaphan и S. Taneerapichskul выявили значительное усиление полового влечения, возбуждения и общей удовлетворенности в группе КОК 30ЭЭ/ДРСП [11]. Улучшение всех параметров сексуальной функции у женщин, принимавших 20ЭЭ/ДРСП, показано и в работе S. Caruso и соавт [12].

Противоположные результаты получены в работе L. Ćarlinškić и соавт. — у женщин, принимавших 30ЭЭ/ДРСП в течение 3 мес, происходило ухудшение сексуальной функции по шкале FSFI [13]. В качестве одной из гипотез, объясняющих сексуальные нарушения, связанные с применением КОК, рассматривается уменьшение уровней биодоступных андрогенов [2]. Однако в нашем исследовании отрицательное влияние КОК с ДРСП на сексуальную функцию отсутствовало.

Женский сексуальный ответ сложен и, видимо, не имеет прямой зависимости от биологической активности циркулирующих андрогенов. Исследования, в которых сексуальное желание, аутоэротизм и сексуальные фантазии зависели от уровней андрогенов, проведены с участием женщин в постменопаузе, сообщавших о сексуальной дисфункции [14]. Корреляции между приемом различных КОК, содержащих андрогенные или антиандрогенные прогестины, и либидо не обнаружены [15].

В опубликованном недавно метаанализе, основанном на оценке FSFI и включавшем 12 исследований с участием 9427 женщин, M. Huang и соавт. не смогли определить влияние КОК на половое функционирование [16].

Интерес представляют сведения о частоте и выраженности депрессии. Удивительно то, что исходно достаточно много женщин находилось в состоянии депрессии при оценке по шкале Бека, не придавая этому значения. Прием в течение 6 мес E2/NOMAC сопровождался значимым снижением частоты и выраженности депрессии. Это согласуется с исследованием E. Robertson и соавт., в котором на фоне приема E2/NOMAC выявлено статистически значимое уменьшение общих баллов по Шкале депрессии, тревоги и стресса 21 (Depression, Anxiety and Stress Scale 21), применяемой для измерения негативных эмоциональных состояний [4].

E2/NOMAC содержит синтетический эстроген (17β-эстрадиол), структурно идентичный эндогенному, который может преодолевать гематоэнцефалический барьер, взаимодействовать с рецепторами серотонина и регулировать цереб-

ральный кровоток в миндалине и дорсолатеральной префронтальной коре, а также во многих других областях мозга, включая важные центры ствола мозга, контролирующие настроение, все они вовлечены в патогенез развития депрессии [17]. В группе 20ЭЭ/ДРСП наблюдалась лишь тенденция к уменьшению баллов по шкале Бека.

Необходимо отметить, в ряде исследований 20ЭЭ/ДРСП хорошо себя зарекомендовал в уменьшении симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), что было подтверждено в Кокрановской обзорной статье L.M. Lopez и соавт. [18]. Известно, что ключевой особенностью ПМДР является раздражительность, которую связывают с воздействием андрогенов. Применение КОК с антиандрогенной активностью, в частности с ДРСП, способствует улучшению настроения. NOMAC структурно подобен прогестерону и обладает сильной антигонадотропной и умеренной антиандрогенной активностью и не влияет на эстрогенную, глюкокортикоидную или минералокортикоидную активность.

H. Witjes и соавт. провели объединенный анализ двух рандомизированных открытых многоцентровых исследований, в котором сравнили действие E2/NOMAC и ЭЭ/ДРСП на предменструальные и менструальные симптомы у здоровых женщин, используя форму С опросника по поводу менструального дистресса (Mood Disorder Questionnaire Form C, MDQ-C). У женщин, принимавших E2/NOMAC, наблюдалось улучшение многих показателей домена MDQ-C по сравнению с таковыми в группе ЭЭ/ДРСП [19]. Других исследований, посвященных сравнению воздействия E2/NOMAC и ЭЭ/ДРСП на настроение, мы не встретили.

Следует отметить, что в настоящее время влияние КОК на настроение также неоднозначно. Опубликованы работы, демонстрирующие как отрицательное, так и положительное влияние на настроение или отсутствие эффекта [4]. Два крупных эпидемиологических исследования в Дании и Швеции показали более высокий риск применения антидепрессантов и психотропных препаратов у подростков, принимающих КОК. В то же время недавно опубликовано наблюдательное проспективное когортное исследование с использованием записей национальных регистров Швеции о 915 954 женщинах в возрасте 12–30 лет с высоким доходом, в котором прием КОК не сопровождался увеличением потребления антидепрессантов [20].

Основное вещество, ответственное за изменения настроения, связанные с менструальным циклом, — это γ-аминомасляная кислота, которая чувствительна к колебаниям содержания прогестерона и его метаболитов. Более стабильные уровни половых гормонов при приеме КОК ассоциируются с меньшей вариабельностью настроения [21], способностью улучшать настроение у пациенток с депрессией [2]. Кроме того, установлено, что колебания уровней гормонов в крови, связанные с менструальным циклом, сопровождаются локальным и системным повышением количества воспалительных молекул, что обуславливает появление системных эффектов, в том числе депрессии [22].

E2/NOMAC обеспечивает стойкое подавление овуляции, по крайней мере такое же, как ЭЭ/ДРСП [23]. Вместе с тем необходимо определить группы женщин, у которых чаще возникают негативные расстройства настроения. Возможно, подростки и женщины с аффективными расстройствами настроения могут подвергаться более высокому риску депрессии при приеме КОК.

В проведенном нами исследовании в группе женщин, принимавших 20ЭЭ/ДРСП, отмечалось значимое улучшение

физического и эмоционального функционирования, интегрального показателя психического компонента здоровья, что согласуется с данными S. Caruso и соавт. [12]. Однако в их исследовании выявлено также значимое повышение интегрального показателя физического компонента качества жизни. В многоцентровом проспективном исследовании I. Lete и соавт. переход с КОК, содержащих ЭЭ, на КОК с E2 способствовал повышению качества жизни, связанного со здоровьем [24]. Мы выявили значимое положительное влияние E2/NOMAC на психический компонент качества жизни.

Ограничения исследования. Авторы сообщают об имеющихся ограничениях, которые могли повлиять на результаты исследования, а именно недостаточная мощность (небольшое количество пациенток в изучаемых группах). Кроме того, не учитывались другие оказывающие влияние факторы (индивидуальность сексуального поведения, взаимоотношения с партнером, наличие детей, трудности на работе, наличие хронического стресса и т. п.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.T. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J. Sex Med.* 2012; 9(9): 2213–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
- Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Bosch R. et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J. Sex Med.* 2004; 1(1): 35–9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x
- Scheele D., Plota J., Stoffel-Wagner B. et al. Hormonal contraceptives suppress oxytocin-induced brain reward responses to the partner's face. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016; 11(5): 767–74. DOI: 10.1093/scan/nsv157
- Robertson E., Thew C., Thomas N. et al. Pilot data on the feasibility and clinical outcomes of a norgestrel acetate oral contraceptive pill in women with premenstrual dysphoric disorder. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 704488. DOI: 10.3389/fendo.2021.704488
- De Castro Coelho F., Barros C. The potential of hormonal contraception to influence female sexuality. *Int. J. Reprod. Med.* 2019; 2019: 9701384. DOI: 10.1155/2019/9701384
- Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013; 18(1): 27–43. DOI: 10.3109/13625187.2012.728643
- Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России. Медицинский оппонент. 2018; 4: 16–21. [Prilepskaya V.N. The evolution of contraception in Russia. *Medical Opponent*. 2018; 4: 16–21. (in Russian)]
- Isidori A.M., Pozza C., Esposito K. et al. Development and validation of a 6-item version of the female sexual function index (FSFI) as a diagnostic tool for female sexual dysfunction. *J. Sex Med.* 2010; 7(3): 1139–46. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01635.x
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4: 561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Caruso S., Cianci S., Cariola M. et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 β -estradiol. *J. Women's Health.* 2017; 26(7): 728–34. DOI: 10.1089/jwh.2016.5801
- Oranratanaphan S., Taneepanichkul S. A double blind randomized control trial, comparing effect of drospirenone and gestodene to sexual desire and libido. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89(suppl.4): S17–22.
- Caruso S., Iraci S., Agnello C. et al. Conventional vs. extended-cycle oral contraceptives on the quality of sexual life: comparison between two regimens containing 3 mg drospirenone and 20 μ g ethinyl estradiol. *J. Sex Med.* 2011; 8(5): 1478–85. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02208.x
- Čiaplinskienė L., Žilaitienė B., Verkauskienė R. et al. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(5): 395–400. DOI: 10.1080/13625187.2016.1217324
- Casey P.M., MacLaughlin K.L., Faubion S.S. Impact of contraception on female sexual function. *J. Women's Health.* 2017; 26(3): 207–13. DOI: 10.1089/jwh.2015.5703
- Wallwiener C.W., Wallwiener L.M., Seeger H. et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(4): 883–90. DOI: 10.1007/s00404-015-3726-x
- Huang M., Li G., Liu J. et al. Is there an association between contraception and sexual dysfunction in women? A systematic review and meta-analysis based on female sexual function index. *J. Sex Med.* 2020; 17(10): 1942–55. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.008
- Rubinow D.R., Girdler S.S. Hormones, heart disease, and health: individualised medicine versus throwing the baby out with the bathwater. *Depress Anxiety.* 2011; 28(6): e1–15. DOI: 10.1002/da.20833
- Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 15(2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858
- Witjes H., Creinin M.D., Sundström-Poromaa I. et al. Comparative analysis of the effects of norgestrel acetate/17 β -estradiol and drospirenone/ethinylestradiol on premenstrual and menstrual symptoms and dysmenorrhea. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2015; 20(4): 296–307. DOI: 10.3109/13625187.2015.1016154
- Zettermark S., Khalaf K., Perez-Vicente R. et al. Population heterogeneity in associations between hormonal contraception and antidepressant use in Sweden: a prospective cohort study applying intersectional multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA). *BMJ Open.* 2021; 11(10): e049553. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049553
- Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины. *Доктор.Ру.* 2017; 3(132): 37–42. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Yarotskaya Ye.L. Modern contraception and women's quality of life. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 37–42. (in Russian)]
- Graziottin A. The shorter, the better: a review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(2): 93–105. DOI: 10.3109/13625187.2015.1077380
- Duijkers I.J., Klipping C., Grob P. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010; 15(5): 314–25. DOI: 10.3109/13625187.2010.504313
- Lete I., de la Viuda E., Pérez-Campos E. et al. Effect on quality of life of switching to combined oral contraception based on natural estrogen: an observational, multicentre, prospective phase IV study (ZOCAL Study). *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(4): 276–84. DOI: 10.3109/13625187.2016.1174206

Поступила / Received: 18.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.01.2022



Острые гинекологические состояния в подростковом возрасте. Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи)

В.А. Крутова, И.Э. Асланян, А.И. Тулендинова, Н.В. Наумова

Клиника ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: показать возможные сложности дифференциальной диагностики аденомиоза и аномалии развития матки в практике детского гинеколога.

Основные положения. Нами представлены два случая наблюдений девочек-подростков со схожей клинической картиной при различных заболеваниях — редкой для подросткового возраста узловой формой внутреннего генитального эндометриоза и аномалией развития матки. Несмотря на выполненные в полном объеме общеклиническое и инструментальное обследование (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование), определить причину болевого синдрома удалось только при лапароскопии.

Заключение. Целесообразно более активное внедрение в практику хирургических служб детского стационара минимально инвазивных методов лечения. Необходимо разработка клинических рекомендаций и порядка оказания медицинской помощи при таком urgentном заболевании для облегчения принятия врачами решения об использовании эндохирurgical методов.

Ключевые слова: детская гинекология, болевой синдром, дифференциальный диагноз, внутренний генитальный эндометриоз, аномалия развития матки.

Вклад авторов: Крутова В.А. — редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Асланян И.Э. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала; Тулендинова А.И. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи; Наумова Н.В. — сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Крутова В.А., Асланян И.Э., Тулендинова А.И., Наумова Н.В. Острые гинекологические состояния в подростковом возрасте. Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи). Доктор.Ру. 2022; 21(1): 46–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-46-53



Acute Gynaecological Conditions in Adolescents. Challenges with Differential Diagnosis (Case Reports)

V.A. Krutova, I.E. Aslanyan, A.I. Tulendinova, N.V. Naumova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate possible challenges with differential diagnosis of adenomyosis and abnormal uterus development in practical paediatric gynaecology.

Key Points. We presented two cases of teenage girls with similar clinical symptoms in various diseases: nodular adenomyosis, which is rare for adolescents, and abnormal uterus development. Despite a full range of clinical and instrumental examinations (MRI, ultrasound examinations), it is only laparoscopy that allowed identifying the cause of pain.

Conclusion. It is advisable to active use minimally invasive surgical procedures in paediatric inpatient units. Clinical recommendations and medical aid procedures for this urgent pathology are required to facilitate decision-making by medical professionals to apply endosurgical methods of therapy.

Keywords: paediatric gynaecology, pain syndrome, differential diagnosis, adenomyosis, abnormal uterus development.

Contributions: Krutova, V.A. — editing of the text, approval of the manuscript for publication; Aslanyan, I.E. — study concept, material collection and processing; Tulendinova, A.I. — study concept, material collection and processing, text of the article; Naumova, N.V. — material collection and processing.

Крутова Виктория Александровна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, главный врач клиники ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. имени М. Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1673-1155. <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>. E-mail: vik-krutova@yandex.ru

Асланян Ирина Эдуардовна — к. м. н., врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая гинекологическим отделением для несовершеннолетних клиники ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350072, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: iaslanyan@mail.ru

Тулендинова Анжела Ивановна (автор для переписки) — врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории гинекологического отделения для несовершеннолетних клиники ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350072, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: atulendinova@mail.ru

Наумова Наталья Васильевна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики клиники ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350072, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. eLIBRARY.RU SPIN: 5785-7106. <https://orcid.org/0000-0002-3608-7203>. E-mail: nnaumova@bagk-med.ru

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Krutova V.A., Aslanyan I.E., Tulendinova A.I., Naumova N.V. Acute Gynaecological Conditions in Adolescents. Challenges with Differential Diagnosis (Case Reports). Doctor.Ru. 2022; 21(1): 46–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-46-53

ВВЕДЕНИЕ

Снижение распространенности случаев ошибочной диагностики, в особенности у детей и подростков, является одной из первоочередных задач современной гинекологии [1, 2]. Особого внимания гинеколога, работающего с несовершеннолетними пациентками, заслуживает дифференциальная диагностика различных неотложных состояний, протекающих со схожей клинической картиной [3].

Среди состояний, требующих быстрой и эффективной диагностики, одними из наиболее значимых являются нарушения менструального цикла у подростков и связанные с ними выраженные болевые ощущения [4]. По мнению отечественных исследователей, частота обращений по поводу подобных расстройств остается высокой, достигая в отдельных регионах России 80% и более [5, 6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Из станции Краснодарского края в сопровождении родителей в клинику ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России обратилась *девочка Я.*, 15 лет, с жалобами на болезненные менструации, иногда с тошнотой и рвотой, отмечаемые в течение года. До обращения амбулаторно наблюдалась у детского гинеколога по месту жительства, который установил диагноз дисменореи, назначил спазмолитики, антибиотики, НПВП. Несмотря на прием препаратов, существенное облегчение болевого синдрома не наступило, в связи с чем девочка была направлена в гинекологическое отделение районной больницы, где прошла курс стационарного лечения с диагнозом: *Дисменорея. Врожденный порок развития: аномалия развития матки, дополнительный рог.*

Очередная менструация прошла безболезненно. Однако в следующем месяце боли возникли вновь, при этом сопровождались тошнотой и рвотой. Детским гинекологом по месту жительства назначен КОК (дезогестрел + этинилэстрадиол) и принято решение о направлении пациентки для повторной госпитализации в стационар, где при КТ врачом отмечены «КТ-признаки аномалии развития (двурогая матка, недоразвитый рог слева)».

Проводимое лечение не привело к улучшению состояния, и пациентку направили для консультации в клинику ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (г. Краснодар). При гинекологическом обследовании, а также по данным общеклинических лабораторных исследований какие-либо отклонения от нормы не выявлены. При динамическом УЗИ матки и яичников отмечено следующее.

1-е исследование от 26.02.2019 г.: «...тело матки в обычном положении, размерами 48 × 37 × 49 мм. По левому ребру определяется образование 21 мм с ровными четкими контурами, полостью внутри 8 × 4 × 5 мм, М-эхо — 7 мм, контуры ровные, четкие. Правый яичник: 28 × 22 × 20 мм, с фолликулами до 4 мм. Левый яичник: 47 × 26 × 29 мм, с анэхогенным включением неправильной формы 32 × 16 × 24 мм, с неровными контурами. В позадимааточном пространстве 15 мл анэхогенной жидкости.

2-е исследование (6-й день менструального цикла): «Матка размерами 48 × 37 × 49 мм, контуры ровные, четкие. По левому ребру определяется образование 21 мм с ровными четкими контурами, с полостью внутри 8 × 4 × 5 мм. М-эхо — 4 мм,

контуры ровные, четкие. Правый яичник: 28 × 22 × 20 мм, с фолликулами до 4 мм. Левый яичник: 36 × 19 × 26 мм, с фолликулами до 6 мм».

3-е исследование от 22.04.2019 г. (предоперационное): «Осмотр трансректальным, трансабдоминальным датчиками, 3D-реконструкция. Тело матки. Размеры: продольный — 51 мм, передне-задний — 38 мм, поперечный — 50 мм. Форма грушевидная. Структура миометрия изменена, по левому ребру, задняя стенка, нижняя треть, эхопозитивное образование 12 мм с анэхогенным включением 5 мм, неправильной формы. Эндометрий: толщина функционального слоя — 7 мм, однородный, строение не изменено, секреторного типа (соответствует фазе цикла)» (рис. 1).

Выполнена 3D-реконструкция: «Полость не деформирована, седловидной формы. Шейка матки: определяется. Строение не изменено: цервикальный канал не расширен, линия смыкания четкая. Правый яичник: определяется, расположен типично, размерами 36 × 26 × 32,4 мм, строение — фолликулы до 4 мм № 8. Строма однородная. Левый яичник: определяется, расположен типично, размерами 31 × 19 × 24 мм, фолликулы до 4 мм № 8. Позадимааточное пространство: свободная жидкость 10 мл, глубина кармана — 9 мм. Ультразвуковые признаки очагового образования миометрия (узел аденомиоза? добавочный рог?)» (рис. 2–4).

Ввиду отсутствия существенной динамики после медикаментозного лечения пациентке предложено проведение лапароскопии, на которую получено согласие. В ходе операции установлено, что матка увеличена за счет эндометриоидного узла по передней стенке размерами 3 × 3 см. Лапароскопический диагноз: *Аденомиоз, узловатая форма* (рис. 5).

Под контролем лапароскопической эхографии произведен продольный разрез, эндометриоидный узел вылуцен из ложа без вскрытия полости матки. Ложе узла ушито с захватом дна. Аденомиозный узел извлечен из брюшной полости. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Результаты УЗИ после операции показали следующее.

От 20.05.2019 г.: тело матки в обычном положении, размерами 47 × 33 × 48 мм. Структура миометрия изменена,

Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Transrectal ultrasound examination. All photos in the paper courtesy of the authors

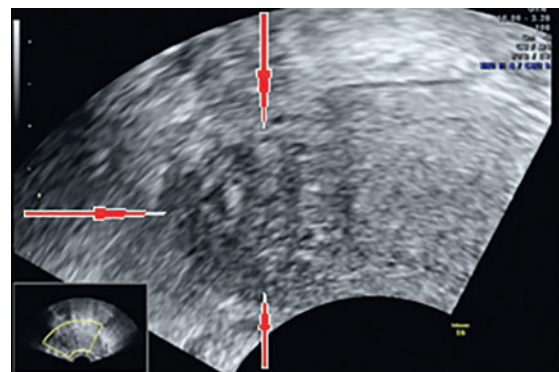


Рис. 2. Эхограмма. Трансректальное сканирование в 3D-режиме

Fig. 2. Echogram. Transrectal 3D scanning

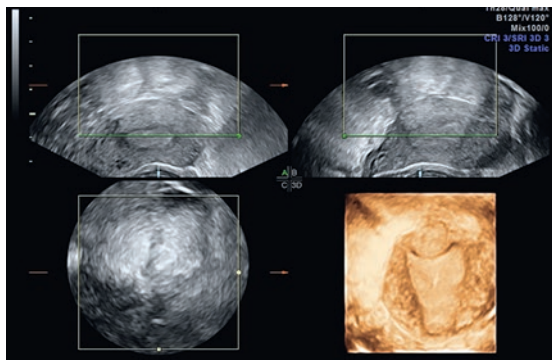


Рис. 3. Эхограмма. Трансректальное ультразвуковое исследование в 3D-режиме. Коронарный срез матки (полость матки седловидной формы)

Fig. 3. Echogram. Transrectal 3D ultrasound examination. Coronal section of uterus (saddle-like cavity of uterus)

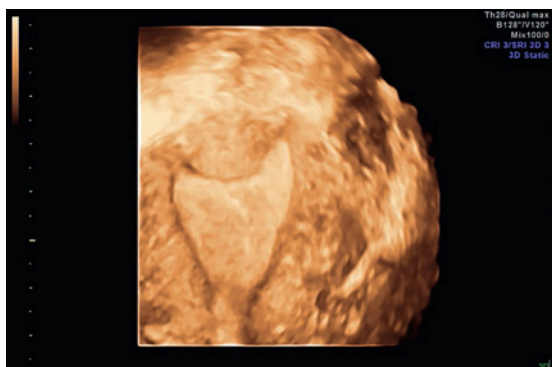
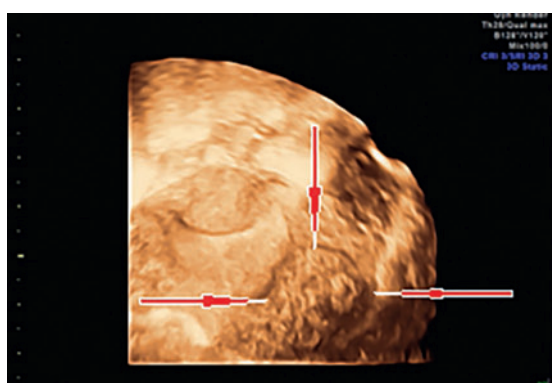


Рис. 4. Эхограмма. Трансректальное ультразвуковое исследование в 3D-режиме. Коронарный срез матки

Fig. 4. Echogram. Transrectal 3D ultrasound examination. Coronal section of uterus



по передней стенке, левое ребро с точечными гиперэхогенными включениями (лигатуры). М-эхо — 6 мм, однородной эхо-структуры. Левый яичник: 27 × 16 × 26 мм, с фолликулами до 4 мм №7. Правый яичник: 26 × 18 × 26 мм, с фолликулами до 4 мм № 8. В малом тазу определяется 10 мл свободной жидкости. Заключение: ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены. Диффузные изменения в миометрии.

Рис. 5. Эхограмма. Лапароскопическая эхография. Узел аденомиоза

Fig. 5. Echogram. Laparoscopic echography. Adenomyosis node



От 18.11.2019 г.: осмотр трансабдоминальным датчиком. Тело матки: определяется. Контуры ровные, четкие. Расположение anteflexio. Размеры: продольный — 40 мм, передне-задний — 28 мм, поперечный — 37 мм. Форма грушевидная. Структура миометрия изменена, по передней стенке, левое ребро — участок неоднородной эхоструктуры 7 × 6 мм. Эндометрий: толщина функционального слоя — 2,6 мм, однородный. Шейка матки: определяется. Строение не изменено: цервикальный канал не расширен, линия смыкания четкая. Правый яичник: определяется, расположен типично, размерами 26 × 18 × 24 мм, строение — с фолликулами до 4 мм № 7, строма однородная. Левый яичник: определяется, расположен по задней стенке, размерами 27 × 16 × 26 мм; строение — с фолликулами до 4 мм № 7. Позадиматочное пространство: свободная жидкость — нет. Заключение: ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены.

От 14.08.2020 г.: осмотр трансабдоминальным датчиком. Тело матки: контуры ровные, четкие. Размеры: продольный — 48 мм, передне-задний — 39 мм, поперечный — 50 мм. Форма грушевидная. Структура миометрия изменена, диффузно. Эндометрий: толщина функционального слоя — 8,8 мм, однородный, секреторного типа. Шейка матки: строение не изменено: цервикальный канал не расширен, линия смыкания четкая. Правый яичник: расположен типично, размерами 32 × 19 × 26 мм, строение — с фолликулами до 4 мм № 9, строма однородная. Левый яичник: расположен типично, размерами 30 × 20 × 28 мм, строение — с фолликулами до 4 мм № 8. Позадиматочное пространство: свободная жидкость, глубина кармана — 10 мм. Заключение: ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены.

На примере данного случая видно, что ни общеклиническое обследование, ни МРТ и УЗИ матки и придатков не позволили четко определить причину болевого синдрома у пациентки. Окончательный диагноз удалось поставить только при лапароскопии.

Следует также отметить, что низкая диагностическая настороженность врачей в отношении аденомиоза как возможной причины менструальной дисфункции у девочек в подростковом возрасте нередко приводит не только к развитию

в последующем значительных нарушений репродуктивной функции, но и к выявлению чаще всего уже запущенных форм заболевания с формированием стойкого болевого синдрома и последующей инвалидизацией [7]¹.

Поскольку внутренний генитальный эндометриоз у девочек-подростков встречается крайне редко, особенно в узловой форме, и его верификация представляет трудности, связанные с неоднозначностью клинической картины и не всегда специфичными жалобами, диагностика данного заболевания сложна и, как правило, требует проведения комплексного обследования с применением инвазивных методик [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В клинику ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России из районного центра Краснодарского края с жалобами на периодические боли внизу живота, отмечаемые в течение последних 9 месяцев, направлена *пациентка К.*, 15 лет.

Из анамнеза: менархе в 14 лет. Менструации по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, иногда болезненные в 1-й день. Через 6 месяцев от начала менструации отметила болезненность в менструальные дни с тенденцией к нарастанию, в связи с чем обратилась к детскому гинекологу по месту жительства, который направил ее на госпитализацию.

При УЗИ и последующей спиральной томографии матки сделано заключение о наличии у пациентки диагноза «двууголая матка?». Проведено консервативное лечение; выписана с незначительным улучшением.

Ввиду возобновления болей и нарастания их интенсивности девочка повторно обратилась за медицинской помощью в клинику, где по результатам комплексного лабораторного обследования (общих анализов мочи и крови, микроскопического исследования мазка), как и в первом случае, какие-либо отклонения от нормы не обнаружили.

При *УЗИ от 20.05.2020 г.* установлено: «Тело матки: контуры ровные, четкие. Расположение *anteflexio*. Размеры: продольный — 43 мм, передне-задний — 32 мм, поперечный — 71 мм. Форма двууголая. Структура миометрия не изменена. Полость матки: визуализируются две гемиполости. Эндометрий: однородный, толщина функционального слоя справа — 6 мм, слева — 4 мм, однородный (рис. 6).

3D-реконструкция: визуализируются две гемиполости, слева — цилиндрической формы, соединена с цервикальным каналом; справа — овоидной формы, не соединяется с левой гемиполостью и цервикальным каналом. Шейка матки: одна, определяется. Строение не изменено: цервикальный канал не расширен, линия смыкания четкая. Правый яичник: определяется, расположен высоко, размерами 29 × 19 × 26 мм, строение — фолликулы до 4 мм № 8. Строма однородная. Левый яичник: определяется, расположен типично, размерами 33 × 21 × 29 мм, фолликулы до 4 мм № 9. Позадиматочное пространство: свободная жидкость, глубина кармана — 7 мм. Заключение: ультразвуковые признаки anomalies развития матки (рудиментарный функционирующий рог) (рис. 7).

УЗИ от 16.07.2020 г. (15-й день менструального цикла): матка отклонена влево, положение *anteflexio*, контуры ровные, четкие. Размеры: тело 41 × 21 × 26 мм, шейка 32 × 18 мм. Шеечно-маточный угол выражен. Эхо-структура миометрия не изменена. Эндометрий 5 мм, однородный. Яичники: расположены в углах матки. Правый: 35 × 19 × 30 мм, V = 10 см³.

Эхо- структура не изменена, содержит фолликулы max 6–8 мм, 6–8 шт. в срезе. Левый: 31 × 21 × 25 мм, V = 8,8 см³. Эхо-структура не изменена, содержит фолликулы max 6–8 мм, 6–8 шт. в срезе. Патологические образования: из правого ребра матки исходит объемное образование округлой формы 38 × 30 × 31 мм с полостью 20 × 20 мм, заполненной неоднородным жидкостным содержимым. Свободная жидкость: не выявлена. Заключение: двууголая матка с функционирующим замкнутым рогом справа.

УЗИ от 26.08.2020 г. Тело матки: определяется, контуры ровные, четкие, расположение *anteflexio*, смещена вправо. Размеры: продольный — 43 мм, передне-задний — 32 мм, поперечный — 35 мм. Форма однородная. Структура миометрия изменена, по правому ребру линейные гиперэхогенные включения (лигатуры). Полость матки. Эндометрий: толщина функционального слоя — 7 мм, секреторного типа. Шейка матки: одна, определяется. Строение не изменено: цервикальный канал не расширен, линия смыкания четкая. Правый яичник: определяется, расположен высоко, размерами 29 × 19 × 26 мм; строение — с фолликулами до 4 мм

Рис. 6. Эхограмма. Трансабдоминальное сканирование. Рудиментарный рог, гематометра
Fig. 6. Echogram. Transabdominal scanning. Cornua of uterus, hematometra

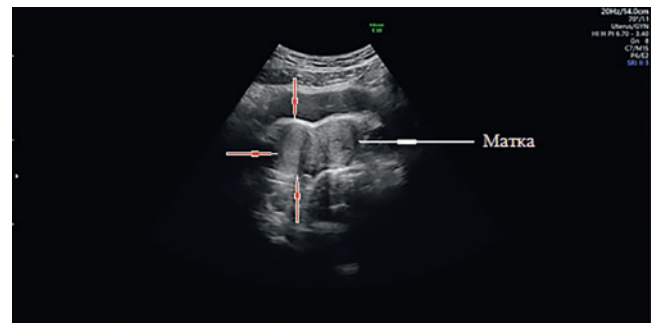
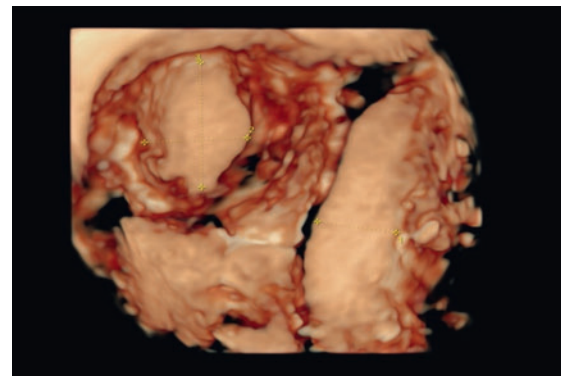


Рис. 7. Эхограмма. Трансректальное ультразвуковое исследование в 3D-режиме. Коронарный срез матки (полость матки цилиндрической формы, правый угол не определяется): рудиментарный рог, гематометра
Fig. 7. Echogram. Transrectal 3D ultrasound examination. Coronal section of uterus (cylindrical cavity of uterus, right angle not seen): cornua of uterus, hematometra



¹ Адамьян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2015. 94 с.

№ 8, строма однородная. Левый яичник: определяется, расположен типично, размерами 32 × 19 × 28 мм; строение — с фолликулами до 4 мм № 9. Позадиматочное пространство: свободная жидкость, глубина кармана — 7 мм. Заключение: ультразвуковые признаки аномалии развития матки.

Пациентка направлена на оперативное лечение с диагнозом: *Порок развития половых органов. Удвоение матки. Замкнутый функционирующий рог матки справа.* Выполнены лапароскопия, удаление замкнутого функционирующего маточного рога справа, метропластика левой матки. Выписана

в удовлетворительном состоянии. Гистологическое заключение: аденомиоз маточного рога.

При последующем осмотре врачом гинекологического отделения для несовершеннолетних клиники отмечено: «Жалоб на момент осмотра не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное. Состояние после операции, удаление замкнутого функционирующего маточного рога справа».

Анализируя второй приведенный нами случай и сравнивая его с первым примером (*табл.*), считаем необходимым отметить, что схожесть клинических проявлений

Таблица / Table

Сравнительная характеристика пациенток
Comparison of patients

Характеристики / Parameters	Пациентка Я. / Patient Ya.	Пациентка К. / Patient K.
Дата рождения / Date of birth	09.04.2003 г. / 09.04.2003	25.09.2004 г. / 25.09.2004
Место жительства / Place of residence	Станица / Cossack village	Город (районный) / Town
Дата обращения в клинику ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России / Date of visit to the clinic at Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia	18.02.2019 г. / 18.02.2019	20.05.2020 г. / 20.05.2020
Причина обращения (жалобы) / Reason for the visit (complaints)	Болезненные менструации, иногда с тошнотой и рвотой / Algomenorrhea, sometimes with nausea and vomiting	Периодически болезненные менструации, периодические боли внизу живота после менструации. Болевые приступы в июне и июле с нарастанием / Periodic algomenorrhea, periodic lower abdominal pain after periods. Episodes of ascending pain in June and July
Анамнез болевого синдрома / Pain syndrome	В течение последнего года / During the last year	Последние 9 месяцев / Last 9 months
Анамнез заболевания и предыдущие госпитализации / Medical history and past hospitalisations	С 03.04.2019 г. по 08.04.2019 г. находилась на лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ «Кущевская центральная районная больница» Минздрава Краснодарского края. Диагноз: <i>Альгодисменорея. Врожденный порок развития. Аномалия развития матки (дополнительный рог).</i> / From 03 April 2019 to 08 April 2019, the patient was hospitalised at the Gynaecology Unit of Kuschevskaya Central District Hospital of the Ministry of Health of Krasnodar Territory. Diagnosis: <i>Algodismenorrhea. Congenital defect. Abnormal uterus (an extra horn).</i> 14.05–21.05.2019 г. — клиника ФГБОУ ВО «КубГМУ». Диагноз: <i>Аденомиоз матки, узловая форма. Нарушение менструального цикла по типу дисменореи</i> / From 14 May to 21 May 2019 — clinic at Kuban State Medical University Diagnosis: <i>Nodular adenomyosis. Menstrual disorder (dysmenorrhea)</i>	В 2019 г. обратилась по месту жительства, госпитализирована. Проведена консервативная терапия с кратковременным эффектом. С 14.05.2020 г. — ноющие боли внизу живота, 18.05.2020 г. повторно госпитализирована в гинекологическое отделение по месту жительства. Установлен диагноз порока развития (замкнутый функционирующий рог матки). Болевые приступы в июне и июле с нарастанием. Направлена в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова для оперативного лечения (15.07–27.07.2020 г.) / In 2019, the patient applied to the hospital at the place of her residence and was hospitalised. Conservative therapy was conducted with a short-lasting effect. From 14 May 2020 — dull lower abdominal pain; on 18 May 2020, the patient was again hospitalised to Gynaecology Unit at the place of her residence. Congenital defect (closed functional horn of uterus) was diagnosed. Episodes of ascending pain in June and July. The patient was referred to V. I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine for surgery (from 15 July to 27 July 2020)

Характеристики / Parameters	Пациентка Я. / Patient Ya.	Пациентка К. / Patient K.
Менструации / Menstruation	Менархе в 13 лет, менструации через 30 дней, по 5–6 дней, умеренные, болезненные / Menarche at the age of 13 years; 30-day menstrual period, 5–6 days of moderate, painful menstruation	Менархе в 14 лет. Менструальный цикл регулярный, через 28 дней, по 4–5 дней, менструации умеренные, иногда болезненные в 1-й день. С сентября 2019 г. боли появились после менструации / Menarche at the age of 14 years. Regular 28-day menstrual period, 4–5 days of moderate, sometimes painful menstruation. In September 2019, pain appeared after periods
Данные гинекологического обследования / Pelvic examination results	Наружные половые органы сформированы правильно. Рост волос — Р4. Уретра и парауретральные железы без особенностей. Девственная плева кольцевидной формы, выделения слизистые. Бимануально: матка нормальных размеров, плотная, подвижная, при пальпации, безболезненная. Слева придатки не увеличены, при пальпации безболезненные. Справа не увеличены, при пальпации безболезненные / Normal external sex organs. Hair growth: P4. Normal urethra and paraurethral glands. Ring-shaped hymen, mucoid discharge. Bimanual examination: dense uterus of normal size, mobile, painless in palpation. Left adnexa not enlarged, painless in palpation. Right adnexa not enlarged, painless in palpation	Наружные половые органы сформированы правильно. Рост волос — Р4. Уретра и парауретральные железы без особенностей. Кожа и слизистые вульвы чистые, розовые. Девственная плева кольцевидной формы. Выделения слизистые. Бимануально: матка больше нормальных размеров, плотная, чувствительная при пальпации / Normal external sex organs. Hair growth: P4. Normal urethra and paraurethral glands. Clean, pink vulvar skin and mucosa. Ring-shaped hymen, mucoid discharge. Bimanual examination: dense uterus of normal size, sensitive in palpation.
Рост, см/масса, кг / Height, cm/ weight, kg	159/54	161/53
Предварительный диагноз / Provisional diagnosis	<i>Дисменорея / Dysmenorrhea</i>	<i>Дисменорея. Аномалия развития матки? / Dysmenorrhea. Abnormal uterus?</i>
Мазок / Swab	Норма / Normal	Норма / Normal
Общий анализ крови / Clinical blood assay	Норма / Normal	Норма / Normal
Общий анализ мочи / Urinalysis	Норма / Normal	Норма / Normal
Компьютерная (КТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ) / Computer-aided tomography (CT)/ magnetic resonance imaging (MRI)	КТ от 05.04.2019 г.: область входа в малый таз с нормальной конфигурацией крыльев подвздошных костей, подвздошно-поясничных мышц. Визуализируемые отделы слепой и прямой кишки не изменены. Жировая ткань параректальной области и ишиоректальной ямки содержит жидкость. Матка в ортотопическом положении, умеренно смещена влево, с четкими контурами, размерами 41 × 46 × 28 мм. Миометрий однородной структуры и плотности. Полость матки четко прослеживается. Из перешейка матки слева исходит подобное по строению образование размерами 18 × 15 × 17 мм (имеет плотность миометрия, стенки, полость 5 мм). Придатки матки не изменены. Купол влагалища выглядит обычно. Адекватно заполненный мочевой пузырь имеет четкие контуры и нормальную толщину стенок. Заключение: КТ-признаки аномалии развития (двуорогая матка, недоразвитый рог слева) / CT on 05 April 2019: pelvic opening area is characterised by normal configuration of wings of ilium, iliopsoas muscles. Visualised sections of caecum and rectum without alternations. Adipose tissue in pararectal and ischiorectal area contains some fluid. Uterus is orthotopic, moderately	КТ от 18.05.2020 г.: на серии томограмм органов малого таза матка нечетко визуализируется, имеет неправильную форму (двуорогая в области дна?), размерами 28 × 56 × 56 мм и 31 × 60 × 56 мм, структура ее неоднородная. Границы нечеткие. Окружающая клетчатка не изменена. Яичники: размерами справа 21,5 × 19 мм, слева 27 × 27,6 мм. Визуализированные части толстой кишки и прямая кишка без особенностей, с отсутствием признаков утолщения стенок и опухолевого поражения. Параректальная клетчатка не инфильтрирована. Мочевой пузырь достаточно заполнен, нормальных размеров, стенка его не утолщена, содержимое обычной плотности. Крупные сосуды расположены обычно. Кости таза без признаков деструкции. Заключение: КТ-картина может соответствовать аномалии развития матки (двуорогая матка?). / CT on 18 May 2020: on a series of tomographic pelvic images, uterus is not clear; it is irregularly shaped (bicornuate near the fundus?), measuring 28 × 56 × 56mm and 31 × 60 × 56mm, with non-homogeneous structure. Unclear contours. Adjacent cellular tissue is normal. Ovaries: right 21.5 × 19mm, left 27 × 27.6mm. Visualised sections of colon and

Характеристики / Parameters	Пациентка Я. / Patient Ya.	Пациентка К. / Patient K.
	displaced to the left, with clear contours, measuring 41 × 46 × 28mm. Myometrium has homogeneous structure and density. Cavity of uterus can be seen clearly. A 18 × 15 × 17mm mass with similar structure originates from isthmus of uterus on the left (it has the density of myometrium, walls, 5mm cavity). Uterine adnexa are normal. Vaginal vault is unremarkable. Adequately filled urinary bladder has clear contours and normal wall thickness. Conclusion: CT signs of abnormal development (bicornuate uterus with an underdeveloped left horn)	rectum are unremarkable, without any signs of wall thickening and tumour. Paranephric fat: not infiltrated. Urinary bladder is filled adequately, of regular size. Walls are not thickened; contents is of normal density. Location of large vessels is unremarkable. Pelvic bones do not show any signs of destruction. Conclusion: CT signs can correspond to abnormal uterus (bicornuate uterus?). МРТ от 16.07.2020 г.: МР-картина порока развития внутренних половых органов — однорогая матка с рудиментарным замкнутым функционирующим рогом справа / MRI on 16 July 2020: MRI signs of internal genital organ malformation: unicornuate uterus with a rudimentary functioning horn to the right
Другие исследования / Other examinations	Заключение патогистологического исследования (узел аденомиоза) от 17.05.2019 № 1555/1-5: Узловой аденомиоз / Pathohistological findings (adenomyosis node) dated 17 May 2019 No. 1555/1-5: Nodular adenomyosis	Заключение патогистологического исследования от 17.07.2020 г. № 4008/1-3: Аденомиоз маточного рога / Pathohistological findings dated 17 July 2019 No. 4008/1-3: Uterine horn adenomyosis
Данные ультразвукового исследования / Ultrasound findings	От 22.04.2019 г.: ультразвуковые признаки очагового образования миометрия (узел аденомиоза? добавочный рог?). / 22 April 2019: ultrasound signs of a focal mass in myometrium (adenomyosis node? extra horn?). От 20.05.2019 г.: ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены. Диффузные изменения в миометрии. / 20 May 2019: no ultrasound signs of focal mass. Diffuse changes in myometrium. От 18.11.2019 г. (после операции): ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены. / 18 November 2019 (after surgery): no ultrasound signs of focal mass. От 14.08.2020 г.: ультразвуковые признаки очаговой патологии не выявлены / 14 August 2020: no ultrasound signs of focal mass	От 20.05.2020 г.: ультразвуковые признаки аномалии развития матки (рудиментарный функционирующий рог). / 20 May 2020: ultrasound signs of abnormal uterus (rudimentary functioning horn). От 16.07.2020 г.: двуорогая матка с функционирующим замкнутым рогом справа. / 16 July 2020: Bicornuate uterus with a functioning closed horn to the left. От 26.08.2020 г.: ультразвуковые признаки аномалии развития матки / 26 August 2020: ultrasound signs of abnormal uterus
Диагноз по результатам ультразвукового исследования / Diagnosis based on ultrasound findings	22.04.19 г.: Ультразвуковые признаки очагового образования миометрия (узел аденомиоза? добавочный рог?) / 22 April 2019: ultrasound signs of a focal mass in myometrium (adenomyosis node? extra horn?)	20.05.2020 г.: Ультразвуковые признаки аномалии развития матки (рудиментарный функционирующий рог) / 20 May 2020: ultrasound signs of abnormal uterus (rudimentary functioning horn)
Операции / Surgeries	15.05.2019 г.: лапароскопия, удаление узлового аденомиоза матки под контролем лапароскопической эхографии / 15 May 2019: Laparoscopy, excision of nodular adenomyosis with the help of laparoscopic echography	17.07.2020 г.: лапароскопия, удаление замкнутого функционирующего маточного рога справа, метропластика левой матки / 17 July 2020: Laparoscopy, excision of the functioning closed horn to the right; metroplasty of the left part of uterus
Заключительный диагноз / Final diagnosis	Аденомиоз матки, узловая форма. Нарушение менструального цикла по типу дисменореи. 15.05.2019 г. — операция: лапароскопия. Удаление узлового аденомиоза матки под контролем лапароскопической эхографии / Nodular adenomyosis. Menstrual disorder (dysmenorrhea). 15 May 2019 — surgery (laparoscopy). Excision of nodular adenomyosis with the help of laparoscopic echography.	Двуорогая матка с функционирующим замкнутым рогом справа / Bicornuate uterus with a functioning closed horn to the left

при различии вызывающих их причин — достаточно распространенное явление во всех областях медицины. Не является исключением детская гинекология с приведенными выше примерами таких разных состояний, как аденомиоз и порок развития матки.

При этом, как показывает практика, ни большой клинический опыт врача, ни самый современный уровень диагностической аппаратуры не гарантируют безошибочного распознавания указанных заболеваний, и часто единственным способом верификации диагноза остается диагностическая лапароскопия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что исследования, посвященные дифференциальной диагностике эндометриоза у подростков, особенно его редких форм, проводятся нечасто и не систематизированы. Поэтому приведенные в настоящей работе примеры подчеркивают важность изменения устоявшегося мнения об эндометриозе как о «взрослой» болезни и более широкого использования в диагностическом поиске новых методов и подходов. При этом следует сказать, что, несмотря на активное и широкое внедрение в гинекологию, в том числе и детскую, разнообразных малоинвазивных хирургических технологий, далеко не все врачи признают диагностическую лапароскопию методом выбора при острых гинекологических заболеваниях у девочек [10]².

В статье представлен сравнительный анализ двух наблюдений девочек-подростков с практически одинаковой клинической картиной абдоминального болевого синдрома, схожими результатами лабораторно-инструментального обследования, отсутствием эффекта от обычно проводимой в таких случаях медикаментозной терапии. Только принятие решения о проведении диагностического эндоскопическо-

го вмешательства позволило у одной пациентки выявить редкую для подросткового возраста узловую форму внутреннего генитального эндометриоза, а у второй — аномалию развития — замкнутый функционирующий маточный рог.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе показана необходимость постоянной настороженности детских гинекологов в отношении выявления участвующих не свойственных подросткам «взрослых» гинекологических заболеваний, требующих расширения показаний для более решительного применения эндоскопических способов диагностики и лечения.

К сожалению, недостаток исследований о преимуществах перехода экстренных хирургических служб детского стационара на применение минимально инвазивных методов лечения, отсутствие разработанных клинических рекомендаций и порядка оказания медицинской помощи при таких неотложных состояниях в детской гинекологии, затрудняет принятие решения об использовании эндохирurgicalических методов [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Кукарская Е.Ю. и др. Медицинские ошибки при оказании акушерско-гинекологической помощи. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. [Mateykovich E.A., Shevlyukova T.P., Kukarskaya E.Yu. et al. Medical errors with assurance of obstetric-gynecological assistance. Modern Problems of Science and Education. 2018; 5. (in Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27991> (дата обращения — 02.01.2022).
2. Павленко Н.И., Пискалков А.В., Кролевец Э.Н. Анализ работы Омской области по оказанию помощи девочкам и подросткам с патологией органов репродуктивной системы за 2016–2019 гг. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16(2): 5–10. [Pavlenko N.I., Pisklakov A.V., Krolevets E.N. Analysis of the work of the Omsk Region in assisting girls and adolescents with the reproductive system pathology for 2016–2019. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2020; 16(2): 5–10. (in Russian)]. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-5-10
3. Дьяконова Е.Ю., Хроленко П.В., Бекин А.С. Дифференциальная диагностика абдоминального болевого синдрома у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17(2): 84–9. [Dyakonova E.Yu., Khrolenko P.V., Bekin A.S. Differential diagnosis of abdominal pain syndrome in girls. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2021; 17(2): 84–9. (in Russian)]
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. «Острый живот» у девочек-подростков. Особенности дифференциальной диагностики. Детская хирургия. 2019; 23(2): 86–90. [Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Sharkov S.M. et al. Features of abdomen in adolescent girls. Features of differential diagnosis. Pediatric Surgery. 2019; 23(2): 86–90. (in Russian)]
5. Борисова З.К., Рыжова Н.К., Гаревская Ю.А. Заболеваемость девушек-подростков, связанная с репродуктивным здоровьем (по данным целевого гинекологического обследования). Медицинский альманах. 2009; 9(4): 111–14. [Borisova Z.K., Ryzhova N.K., Garevskaya Yu.A. The disease incidence among adolescent girls connected with reproductive health. Medical Almanac. 2009; 9(4): 111–14. (in Russian)]
6. Курганская Г.М., Романова Т.А., Шальнева Т.В. Динамика репродуктивного здоровья девочек и девушек-подростков Белгородской области с 2016 по 2018 г. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16(1): 26–34. [Kurganskaya G.M., Romanova T.A., Shalneva T.V. Dynamics of reproductive health of

- girls and adolescents in Belgorod region from 2016 to 2018 years. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2020; 16(1): 26–34. (in Russian)]. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-26-34
7. Vercellini P., Crosignani P. Epidemiology of endometriosis. In: Brosen I., Donnez J., eds. The current status of endometriosis. Carnforth, UK; 1993: 111–30.
8. Аханкина Е.С., Батырова З.К., Чупрынин В.Д. и др. Особенности ведения девочек с аномалиями развития мочеполовой системы. Гинекология. 2021; 23(3): 245–9. [Akhapkina E.S., Batyrova Z.K., Chuprynin V.D. et al. Features of the management of girls with anomalies of the genitourinary system. Gynecology. 2021; 23(3): 245–9. (in Russian)]
9. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Эндоскопическая хирургия в педиатрии. Руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media; 2016. 598 с. [Razumovsky A.Yu., Dronov A.F., Smirnov A.N. Endoscopic surgery in pediatrics. M.: GEOTAR-Media; 2016. 598 p. (in Russian)]
10. Яцык С.П., Поддубный И.В., Глыбина Т.М. и др. Малоинвазивная тактика и междисциплинарный подход специалистов в лечении сочетанных врожденных пороков развития мочеполовой сферы у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015; 5: 66–72. [Yatsyk S.P., Poddubnyi I.V., Glybina T.M. et al. Minimal-invasive tactics and interdisciplinary approach to the treatment of confidential combined urogenital malformations in girls. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2015; 5: 66–72. (in Russian)]
11. Комличенко Э.В., Петренко Е.В., Кохреидзе Н.А. и др. Робот-ассистированная лапароскопия: история метода и перспективы развития в педиатрии и детской гинекологии. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2020; 3–4: 14–17. [Komlichenko E.V., Petrenko E.V., Kohreidze N.A. et al. Robot-assisted surgery: the history and future perspectives in pediatrics and pediatric gynecology. Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg. 2020; 3–4: 14–17. (in Russian)]
12. Соколов Ю.Ю., Недумов Ю.Н., Коровин С.А. и др. Опыт организации круглосуточной лапароскопической службы в детском хирургическом стационаре. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2012; 3: 39–76. [Sokolov Yu.Yu., Nedumov Yu.N., Korovin S.A. et al. Experience in organizing the round-the clock laparoscopic service in a children's surgical hospital. Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of the National Research Institute of Public Health. 2012; 3: 39–76. (in Russian)] 

Поступила / Received: 29.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.11.2021

² Уварова Е.В., Филиппов О.С., Ипполитова М.Ф. и др. Порядок оказания медицинской помощи несовершеннолетним с гинекологическими заболеваниями. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16(4): 6–49.



Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии

О.П. Виноградова¹, Н.А. Андреева², О.И. Артёмова³, О.В. Епифанова¹

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пенза

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»; Россия, г. Саранск

³ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности применения противовирусного препарата при лечении ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II степени на основании анализа уровней апоптотических маркеров и цитокинового профиля — каспаз 3 и 9, интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 18.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 126 женщин репродуктивного возраста. Были сформированы две группы: группа контроля, которая состояла из 40 относительно здоровых женщин фертильного возраста без заболеваний шейки матки и без ВПЧ, и группа из 86 женщин с CIN II, ассоциированной с ВПЧ. Проведено обследование всех участниц, у них оценивали цитокиновый ответ и уровни апоптотических маркеров. В группе CIN II всем пациенткам проведена эксцизия с иссечением пораженного участка. После нее 43 женщины находились под наблюдением (подгруппа А), а еще у 43 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения противовирусного препарата (подгруппа В). Препарат вводили подкожно с интервалом 1 день, 3 инъекции до проведения эксцизии и 3 после. Основными критериями эффективности лечения были отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин, а также отсутствие рецидивирования патологического процесса через 6 и 12 месяцев исследования.

Результаты. У участниц с CIN II содержание каспазы 3 и каспазы 9 до лечения оказалось значимо выше, чем в группе контроля, уровень ИФН- γ превышал показатель группы контроля в 1,8 раза, а средняя концентрация ИЛ-18 была существенно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$). В подгруппах А и В концентрации каспаз 3 и 9 через 3 и 6 месяцев после терапии также значимо отличались от таковых в группе контроля, при этом через 6 месяцев содержание каспаз 3 и 9 в подгруппе В было существенно ниже, чем в подгруппе А. У женщин подгрупп А и В прослеживалась статистически значимая разница в показателях цитокинового ряда: в обеих подгруппах концентрация ИФН- γ через 10 дней увеличилась, а через 12 месяцев снова приближалась к своим исходным значениям. Уровень ИЛ-18 в подгруппе В через 10 дней и 12 месяцев был существенно выше, чем в подгруппе А.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой элиминации ВПЧ и снижении вероятности рецидива после эксцизионного лечения у пациенток с CIN II на фоне применения противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, каспаза 3, каспаза 9, апоптоз, цитокины, интерлейкин 18, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , рак шейки матки, генотипирование, высокий онкогенный риск.

Вклад авторов: Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58

Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy

O.P. Vinogradova¹, N.A. Andreeva², O.I. Artemova³, O.V. Epifanova¹

¹ Penza Institute of Advanced Physician Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (a Federal Government-funded Educational Institution of Advanced Professional Education), Russian Federation Ministry of Health; 8A Stasov St., Penza, Russian Federation 440060

² N.P. Ogarev Mordovian National Research State University; 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russian Federation 430005

³ Penza State University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); 40 Krasnaya St., Penza, Russian Federation 440026

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy of an antiviral in the management of HPV-associated cervical stage II intraepithelial neoplasia (CIN II), using the analysis of the apoptotic marker levels and cytokine profile — caspase 3 and 9, interferon (INF) γ , interleukin (IL) 18.

Study Design: Perspective study.

Виноградова Ольга Павловна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 1750-4324. <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>. E-mail: o_vinogradova69@mail.ru (Окончание на с. 55.)



Materials and Methods. We examined 126 women of reproductive age. The study included two groups: controls (40 relatively healthy fertile women without any cervical pathologies and HPV) and a group of 86 women with HPV-associated CIN II. All subjects underwent an examination; and their cytokine response and apoptotic marker level were assessed. All patients in CIN II group had the affect area excised. 43 post-excision women were followed up (sub-group A); other 43 subjects had surgery and an antiviral (sub-group B). The antiviral was administered subcutaneously once daily, 3 injections before and 3 injections after the excision. The primary efficacy criteria were absence of HPV or reduction in the viral load below significant values, and absence of pathology relapses after 6 and 12 months of the study.

Study Results. In subjects with CIN II, pre-therapy caspase 3 and 9 levels were significantly higher vs controls; INF- γ was 1.8 times higher than in controls, and mean IL-18 concentration was considerably lower ($p < 0.05$ in both cases). In sub-groups A and B, caspase 3 and 9 concentration in 3 and 6 months after therapy also differed significantly from controls, and in 6 months, caspase 3 and 9 concentration in sub-group B was considerably lower than in sub-group A. Women in sub-groups A and B demonstrated statistically significant difference in cytokine profile: in both sub-groups, INF- γ concentration in 10 days increased, while in 12 months it almost reached its baseline value. IL-18 in sub-group B in 10 days and 12 months was significantly higher than in sub-group A.

Conclusion. The results of the study demonstrate high HPV elimination and reduction in relapse probability after excision in patients with CIN II with the use of antivirals.

Keywords: human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia, caspase 3, caspase 9, apoptosis, cytokines, interleukin18, tumour necrosis factor α , interferon γ , cervical cancer, genetic typing, high risk of cancer.

Contributions: Vinogradova, O.P. — study design, data processing, analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Andreeva, N.A., Artemova, O.I., and Epifanova, O.V. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, text of the article, data processing, analysis and interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 54–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на повсеместное и активное внедрение скрининговых программ, направленных на профилактику рака шейки матки (РШМ), данное онкозаболевание продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1, 2]. Результаты исследований показали, что персистенция ВПЧ может способствовать рецидиву цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) различной степени тяжести в течение нескольких месяцев после лечебных мероприятий. Поэтому в рамках вторичной профилактики РШМ ведущую роль играют методы диагностики, правильная клиническая интерпретация результатов обследования и своевременное лечение пациенток с CIN средней степени тяжести [3].

Известно, что вирус способен использовать специфические механизмы маскировки за счет иммуносупрессии в очаге поражения и формирования иммунологической толерантности к пораженным клеткам [1, 3, 4]. Жизненный цикл ВПЧ протекает интраэпителиально и способствует подавлению локальных иммунных реакций, что может повлечь за собой изменение в активности ФНО- α — мощного активатора клеток Лангерганса и продукции ИЛ-10. Предположительно, ВПЧ способен индуцировать эти изменения путем экспрессии генов Toll-подобных рецепторов, участвующих в распознавании вирусной ДНК и активирующих выработку некоторых цитокинов (ИЛ-18, ИФН- γ) [5]. Более того, вирус нарушает проведение активационного сигнала в структурах клетки, тем самым ингибируя экспрессию адгезионных молекул на поверхности мембраны (например, CD50, CD86) [6].

Таким образом, презентирование антигенов Т-клеткам в отсутствие адгезионных сигналов приводит к формированию толерантности к ВПЧ в эпителиоцитах через процессы апоптотической активности, возможно, за счет колебания

экспрессии каспаз (например, каспазы 3, каспазы 9) [4, 6]. Поэтому определение локального иммунного статуса пациентки имеет огромное значение в прогнозировании течения заболевания и обосновании тактики ее ведения [7, 8].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения противовирусного препарата при лечении ВПЧ-ассоциированной CIN средней степени тяжести на основании анализа уровней апоптотических маркеров и цитокинового профиля — каспаз 3 и 9, ИФН- γ и ИЛ-18.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 126 женщин от 18 до 45 лет, которые обратились в амбулаторно-поликлиническое звено акушерско-гинекологической помощи города Пенза и города Саранск. На первом этапе была сформирована группа физиологического контроля из 40 относительно здоровых женщин (средний возраст — $26,7 \pm 3,5$ года), которые обратились для профилактического осмотра в женские консультации. Обследование данной группы позволило получить результаты физиологической нормы исследуемых параметров.

Исследование проводится в пилотном режиме, и в период с 2017 по 2018 г. начат второй этап, который заключается в тщательном отборе в группу исследования ($n = 86$).

Критерии включения:

- наличие ВПЧ-инфекции;
- CIN II, подтвержденная гистологически;
- отсутствие за последние 6 месяцев до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования;
- использование барьерного метода контрацепции;
- зона трансформации 1-го или 2-го типа;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Андреева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2823-1091. <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>. E-mail: andreeva_77@list.ru

Артёмова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

Епифанова Ольга Викторовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>. E-mail: epifanova.vrt@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 54.)

Обязательным условием являлось заключение о нормоценозе по результатам микроскопического и микробиологического исследований.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 и старше 45 лет;
- положительный тест на беременность;
- тяжелые соматические заболевания;
- прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели;
- невозможность следовать условиям протокола.

Согласно клиническим рекомендациям 2020 года, при подтверждении в биоптате CIN II и при зоне трансформации 1-го типа проводилась LEEP-конизация с глубиной иссечения не менее 7 мм, а при зоне трансформации 2-го типа глубина иссечения увеличивалась до 10 мм. После этого, согласно дизайну исследования, все пациентки с CIN II случайным образом были разделены на подгруппы: подгруппа А — 43 женщины, которые после хирургического этапа лечения находились под динамическим наблюдением, согласно клиническим рекомендациям; подгруппа В — 43 пациентки, которым проводилась эксцизия на фоне терапии противовирусным препаратом аллоферон. Его вводили подкожно с интервалом 1 день, 3 инъекции до проведения эксцизии и 3 после.

Эффективность выбранной тактики оценивали через 3 и 6 месяцев посредством цитологического исследования и проведения расширенной кольпоскопии, также измерялись уровни каспазы 3, каспазы 9. Оценка изменений локального иммунитета (ИЛ-18, ИФН- γ) производилась через 10 дней и через 12 месяцев. Основными критериями эффективности лечения были наличие или отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин.

При проведении комплексного обследования были взяты мазки с шейки матки на микроскопическое, микробиологическое исследование, онкоцитологию, и выполнено кольпоскопическое исследование. Для верификации диагноза произведена прицельная мультифокусная биопсия шейки матки.

Состояние местного иммунного статуса оценивали при исследовании соскоба клеток слизистой из цервикального канала для определения уровней экспрессии каспаз 3 и 9 при помощи набора реагентов компании Cloud-Clone Corp., предназначенного для количественного определения уровней каспазы 3 и каспазы 9 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и в других биологических жидкостях человека. Результаты выражались в нг/мл.

Содержание цитокинов определялось методом конкурентного ИФА набором реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для этого забор цервикального отделяемого производили методом аспирации с помощью туберкулинового шприца с катетером (без иглы) из цервикального канала в первую фазу менструального цикла. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам.

Оптическая плотность каждой лунки планшета измерялась на полуавтоматическом вертикальном фотометре Multiskan Ascent фирмы Thermo Electron при длине волны 450 нм. Учет результатов производился по данным стандартной калибровочной кривой, затем подсчитывались концентрации цитокинов в исследуемых образцах. Результаты выражались в пг/мл.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. В ходе обработки полученных данных использовалась описательная статистика. При про-

ведении статистического анализа показателей применялся метод Фишера — метод углового преобразования. Разница между сравниваемыми показателями считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена и последующим установлением их значимости по критерию t .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении ВПЧ в режиме real-time установлено, что у пациенток с CIN II имело место только сочетание нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ. Вирусная нагрузка во всех случаях составила 3–5 lg или > 5 lg. Наиболее часто диагностировали ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го и 51-го типов, что позволяет сделать вывод о значимости нескольких типов ВПЧ и преобладании высокой вирусной нагрузки в развитии патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки.

Для оценки степени выраженности апоптоза при CIN II были определены уровни каспазы 3 и каспазы 9. Ввиду отсутствия в доступной литературе данных о норме исследуемых параметров проведено обследование женщин группы контроля.

У участниц с CIN II уровни каспаз 3 и 9 оказались значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,0012$; $p = 0,0009$). В результате запуска каспазного каскада происходит уничтожение инфицированных клеток и организм создает условия для того, чтобы не дать возможности инфицированным клеткам делиться и занимать все больший пласт эпителия [4, 9]. Изменения значений каспазы 3 и каспазы 9 говорят о влиянии ВПЧ на эпителиальные клетки за счет нарушения апоптотической программы [10], а именно ее усиления. Это позволяет сделать вывод о становлении апоптоз-резистентного фенотипа в клетках цервикальной зоны.

При анализе результатов иммунологического исследования цервикальной слизи у пациенток с CIN II, ассоциированной с ВПЧ, также выявлены изменения параметров относительно контрольных значений. У пациенток с CIN II, ассоциированной с ВПЧ, уровень ИФН- γ превышал показатель группы контроля в 1,8 раза, а средняя концентрация ИЛ-18 была существенно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$). Это связано с тем, что по мере прогрессирования патологического интраэпителиального поражения формируется дисбаланс цитокинового ответа ввиду более длительной персистенции вируса и влияния ВПЧ на иммунную систему [5, 10].

После хирургического лечения в подгруппах женщин, не получавших (А) и получавших (В) противовирусный препарат, вирусная нагрузка ВПЧ претерпевала изменения. Эффективность лечения оценивали по концентрации вируса с учетом того, что концентрация более 10^5 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (ВПЧ выявляется более 1 года) относится к усиленной вирусной нагрузке, ассоциированной с повышенным риском тяжелой дисплазии. Клинически значимая концентрация вируса (более 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток) соответствует хронической инфекции с высоким риском развития дисплазии, а к клинически незначимой вирусной нагрузке относили концентрацию вируса менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток, что ассоциировано с минимальным риском развития дисплазии.

Через 3 месяца в подгруппе А снижение вирусной нагрузки зафиксировано у 20,9% пациенток и вирус не определялся у 53,5%, т. е. общая эффективность лечения составила 74,4%, в то время как в подгруппе В у 7% вирусная нагрузка

была ниже клинически значимой, а у 79% обследованных вирус не определился (суммарно 86%). Через 6 месяцев в подгруппе А уменьшилось количество пациенток со снижением вирусной нагрузки (7%), а отрицательным тест был у 58,1% (суммарный показатель — 65,1%). В подгруппе В у 4,6% участниц диагностировано уменьшение вирусной нагрузки ниже клинически значимой и у 88,4% не выявлялся ВПЧ (суммарно 93%) (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о возможном рецидивировании поражения цервикального эпителия ВПЧ. На фоне применения аллоферона вирус подвергается воздействию иммунной системы [4, 10, 11], что позволяет защитить здоровые клетки от влияния вируса, возможно, сохранившегося в криптах, которые не полностью резецированы при эксцизии. На фоне ВПЧ стволовые клетки, расположенные под цилиндрическим эпителием и в криптах, также подвергаются плоскоклеточной метаплазии с чрезмерной несанкционированной пролиферативной активностью и с возможным повторным формированием CIN [12, 13].

Результаты цитологического скрининга и кольпоскопического исследования в подгруппах А и В через 3 и 6 месяцев свидетельствовали о положительной динамике и статистически значимо различались. Анализ данных кольпоскопического исследования показал уменьшение атипических проявлений в обеих подгруппах, однако реактивация вирусной инфекции может быть и после проведенной эксцизии, что объясняет единичные случаи появления слабовыраженных изменений.

Далее были проанализированы уровни апоптотических маркеров (рис. 2) и состояние локального иммунитета (рис. 3).

В обеих подгруппах концентрации каспаз 3 и 9 через 3 и 6 месяцев после терапии значимо отличались от таковых в группе контроля ($p < 0,05$; критерии Вилкоксона — Манна — Уитни). Стоит отметить, что через 6 месяцев содержание каспаз 3 и 9 в подгруппе В было существенно ниже, чем в подгруппе А. Изменение уровней каспаз 3 и 9 в подгруппе В связано с влиянием противовирусной терапии на факторы естественного иммунитета, а именно на НК-клетки, что было невозможным в подгруппе динамического наблюдения.

Таким образом, у пациенток подгруппы В благодаря стимуляции процессов лизиса пораженных клеток макрофагами происходило увеличение продукции интерлейкинов и пролиферации Т-лимфоцитов [4, 12]. При таких процессах

Рис. 1. Суммарная излеченность в подгруппах исследования А и В

Fig. 1. Total healing rates in study sub-groups A and B

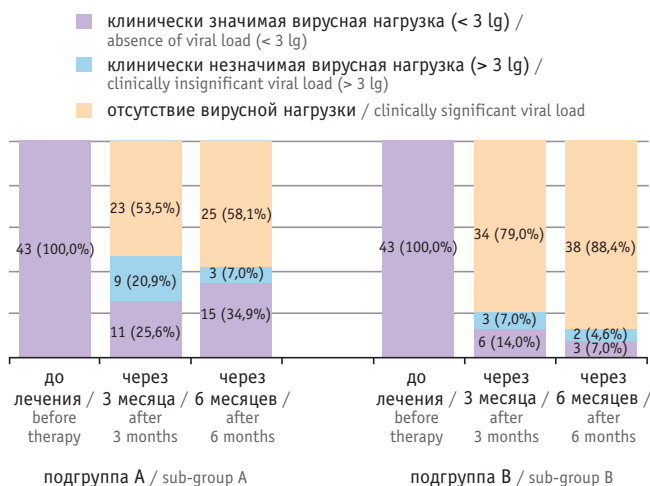


Рис. 2. Изменения уровней каспаз 3 и 9 в подгруппах А и В, нг/мл

Fig. 2. Changes in caspase 3 and 9 levels in sub-groups A and B, ng/mL

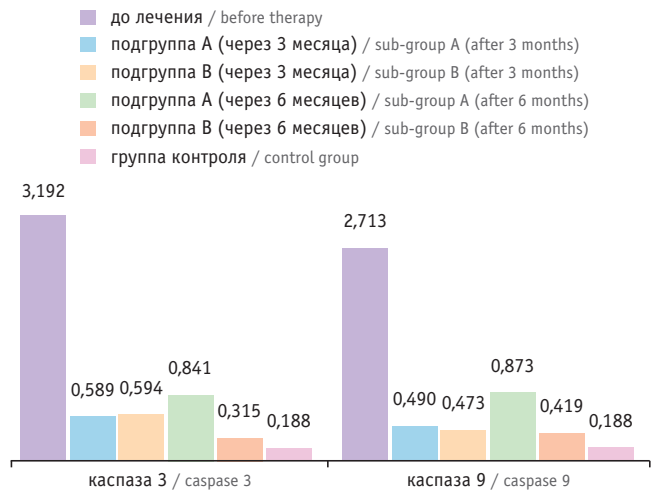
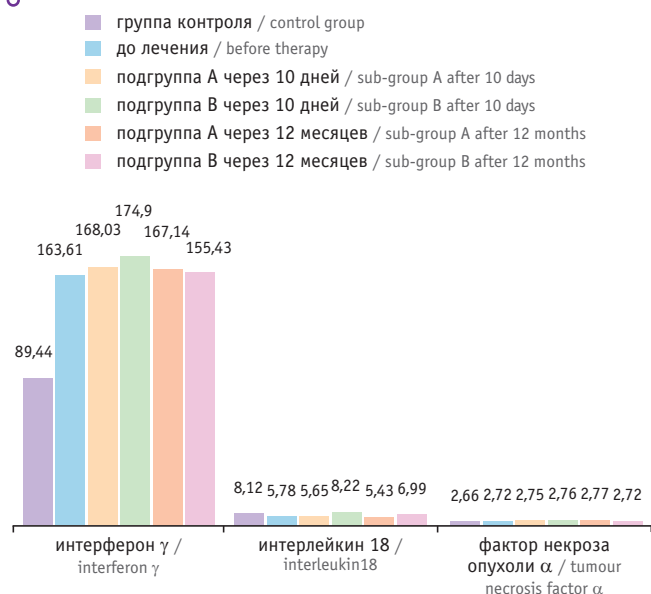


Рис. 3. Изменения локального иммунитета в подгруппах А и В, пг/мл

Fig. 3. Changes in local immunity in sub-groups A and B, pg/mL



не происходит суперэкспрессия p53, за счет чего блокируется одновременная экспрессия bcl-2, что делает возможным активацию каспазы 3 по внешнему пути без стимуляции триггерных механизмов.

Более благоприятные результаты наблюдались в подгруппе противовирусного лечения. Возможно, это связано с тем, что при проведении противовирусной терапии происходила медикаментозная активация НК-клеток, которые опосредованно запускали цитокиновые реакции и приводили к прямому лизису зараженных клеток. А у пациенток, не получавших противовирусный препарат, клетки с ВПЧ были «защищены» от лимфоцитов из-за блокирования активности НК-клеток [13, 14].

У женщин подгрупп А и В прослеживалась статистически значимая разница в показателях цитокинового ряда. С учетом особенностей цитокинового взаимодействия, а также

периода полувыведения иммуномодулирующего препарата (6–8 часов) и сохранения противовирусной активности на протяжении недели после однократного введения препарата под кожу целесообразной признана оценка параметров на 10-й день и через 12 месяцев с целью отслеживания отдаленного эффекта терапии [15, 16].

Поскольку ИЛ-18 активизирует синтез ИФН- γ и противовирусный иммунный ответ, повышение его уровня через 10 дней после воздействия противовирусного препарата может считаться положительным результатом терапии. Примечательно, что через 12 месяцев уровень ИФН- γ приближался к значениям до лечения. Возможно, и снижение уровня провоспалительного ИЛ-18 к 12-му месяцу после лечения ассоциировано с подавлением репликации ВПЧ.

Несмотря на то что ИФН- γ обладает иммуностимулирующим действием, при определенных обстоятельствах он может быть иммуносупрессором и фактором, способствующим персистенции заболевания.

Поэтому отсутствие значимого повышения его уровня в группе только лишь с проведенной эксцизией без применения иммуномодулирующей терапии создает благоприятные условия для возникновения рецидива и персистенции ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shahida S.M., Lipi L.B., Rifat J.A. et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in four Upazila of Dhaka division. *Mymensingh Med. J.* 2019; 28(3): 655–61.
- Rees C.P., Brhlikova P., Pollock A.M. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? *J. R. Soc. Med.* 2020; 113(2): 64–78. DOI: 10.1177/0141076819899308
- He H., Pan Q., Pan J. et al. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CIN I/II/III lesions and cervical cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34(7): e23257. DOI: 10.1002/jcla.23257
- Виноградова О.П., Артёмова О.И. Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки. *Доктор.Ру.* 2020; 19(8): 80–5. [Vinogradova O.P., Artemova O.I. The efficacy of human papillomavirus elimination during treatment of cervical disorders. *Doctor.Ru.* 2020; 19(8): 80–85. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-80-85
- Епифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3: 174–80. [Epifanova O.V., Vinogradova O.P., Andreeva N.A. Immune antiviral drug therapy in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 3: 174–80. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.3.174-180
- Sancakli Usta C., Altun E., Afsar S. et al. Overexpression of programmed cell death ligand 1 in patients with CIN and its correlation with human papillomavirus infection and CIN persistence. *Infect. Agent Cancer.* 2020; 15: 47. DOI: 10.1186/s13027-020-00312-9
- Van de Laar R.L.O., Hofhuis W., Duijnhoven R.G. et al. Adjuvant VACCination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 539. DOI: 10.1186/s12885-020-07025-7
- Полонская Н.Ю., Юрасова И.В. Цитологическое исследование цервикальных мазков. *Пап-тест. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.* [Polonskaya N.Yu., Yurasova I.V. Cytologic screening of cervical smears. *Pap Test. M.: GEOTAR-Media, 2018. 168 p.* (in Russian)]
- Ewaisha R., Panicker G., Maranian P. et al. Serum immune profiling for early detection of cervical disease. *Theranostics.* 2017; 7(16): 3814–23. DOI: 10.7150/thno.21098

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы нами получены данные, которые подтверждают дисбаланс цитокинов в инфицированной клетке, что является благоприятным фактором для воздействия иммунной терапии. Повышение уровня цитокина ИЛ-18 свидетельствует о сдвиге в пользу клеточного иммунитета, стимуляции ИФН- γ и Fas-ligand-опосредованного апоптоза, что, вероятно, способствует элиминации ВПЧ. Процесс активации программированной клеточной гибели посредством повышения уровней каспазы 3 и каспазы 9 — тоже благоприятный прогностический признак. После воздействия препаратом аллоферона и устранения поврежденного эпителия уровни каспаз 3 и 9 уменьшились, так как отсутствовало триггерное воздействие ВПЧ на клетку.

Предлагаемый комплексный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, таких как CIN II, с использованием противовирусных препаратов имеет более высокую клиническую эффективность в сравнении с применением только деструкции патологических участков (у пациенток с CIN II) за счет влияния на систему естественных киллеров, стимуляции распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

- Skare T.L., Neppel A., Machoski M.C.C. et al. Antinuclear antibodies in patients with cervical lesions and invasive cervical cancer. *Immunol. Lett.* 2019; 208: 8–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.03.002
- Barra F., Della Corte L., Noberasco G. et al. Advances in therapeutic vaccines for treating human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46(7): 989–1006. DOI: 10.1111/jog.14276
- Villegas-Hinojosa E., Terán-Figueroa Y., Gallegos-García V. et al. Histopathological diagnosis of cervical biopsies: reduction of sampling errors with the evaluation of a third histologic level. *Cancer Manag. Res.* 2020; 12: 5099–104. DOI: 10.2147/CMAR.S225067
- Yin G., Li J., Wu A. et al. Four categories of LEEP for CIN of various areas: a retrospective cohort study. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2017; 26(2): 104–10. DOI: 10.1080/13645706.2016.1236731
- Klügel S., Lücke C., Mehren A. et al. Patients with cervical intraepithelial neoplasms show different states of health-related quality of life and different coping styles depending on the choice of therapy: findings from the CIN study. *Int. J. Womens Health.* 2019; 11: 511–17. DOI: 10.2147/IJWH.S208257
- Свидинская Е.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М. Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010; 2: 93–8. [Svidinskaya E.A., Dzhibladze T.A., Zuyev V.M. Role of determination of molecular genetic markers in the diagnosis and prediction of the course of cervix uteri diseases. *Tumours of Female Reproductive System.* 2010; 2: 93–8. (in Russian)]
- Трушина О.И., Новикова Е.Г., Шипулина О.Ю. и др. Вирусная нагрузка ДНК ВПЧ как прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ. В кн.: *Покровский В. И., ред. Молекулярная диагностика — 2014: сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.; 2014: 207.* [Trushina O.I., Novikova E.G., Shipulina O.Yu. et al. Viral load from HPV DNA as a predictive factor of malignant transformation of papilloma viral infection. In: *Pokrovskiy V.I., eds. Molecular diagnosis — 2014: materials of the VIII All-Russian scientific and practical conference (with foreign participants). M.; 2014: 207.* (in Russian)]

Поступила / Received: 23.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.11.2021



Взаимодействие вируса Эпштейна — Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики

Д.А. Хланта, Г.П. Генс

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести всесторонний анализ потенциальной роли вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в развитии рака шейки матки.

Основные положения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным этиологическим фактором канцерогенеза шейки матки. Однако многие данные, собранные за последние два десятилетия, свидетельствуют о том, что ВЭБ также играет роль в этом процессе; но его вклад в развитие рака шейки матки до сих пор исследован не полностью. В представленном обзоре мы рассмотрим актуальные опубликованные данные о коинфекции ВЭБ и ВПЧ в генезе рака шейки матки, а также потенциальный вклад ВЭБ в прогрессирование гинекологического рака.

Заключение. ВЭБ играет важную роль в возникновении и прогрессировании некоторых злокачественных новообразований человека, включая лимфомы (как В-, так и Т-клеточных линий) и карциномы (носоглотки и желудка). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможной причинно-следственной связи между ВЭБ и патогенезом рака шейки матки. Часто встречающаяся коинфекция ВЭБ и ВПЧ при раке шейки матки также указывает на потенциальное онкогенное взаимодействие между двумя вирусами. Из этого следует, что необходимы дальнейшие более углубленные исследования для выяснения механизмов синергизма ВЭБ и ВПЧ и его клинического воздействия. С учетом успеха предотвращения рака шейки матки с помощью вакцинации против ВПЧ и предстоящей потенциальной вакцинации против ВЭБ требуется дальнейшее изучение механизма канцерогенеза для улучшения профилактики развития онкологического процесса.

Ключевые слова: онкология, вирус Эпштейна — Барр, вирус папилломы человека, коинфекция, рак шейки матки.

Вклад авторов: Хланта Д.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи; Генс Г.П. — написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Хланта Д.А., Генс Г.П. Взаимодействие вируса Эпштейна — Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 59–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64

Interaction Between Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in Cervical Cancer. Possible Prevention

D.A. Khlanta, G.P. Guens

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Objective of the Review: To comprehensively analyse the potential role of Epstein-Barr virus (EBV) in development of cervical cancer.

Key Points. Human papilloma virus (HPV) is a key causative factor of cervical cancer. However, there are a lot of data collected over the last two decades demonstrating that EBV has a role to play in this process; still, its contribution to development of cervical cancer has been studied poorly. This review describes the real-time published data on EBV and HPV co-infection in the genesis of cervical cancer, and the potential role of EBV in gynaecological cancer progression.

Conclusion. EBV has an important role in the genesis and progression of some human malignancies including lymphoid tumours (both B- and T-cell cancer) and carcinoma (nasopharyngeal and gastric cancer). The available data are indicative of potential cause-effect relations between EBV and cervical cancer pathogenesis. A frequent EBV and HPV co-infection in cervical cancer witnesses possible cancer-causing interaction between the two viruses. Thus, more in-depth studies are needed to find out the mechanisms underlying the EBV and HPV synergism and its clinical effects. Taking into account successful cervical cancer prevention with HPV vaccine and possible future EBV vaccination, the carcinogenesis mechanisms should be studied more thoroughly in order to improve the prevention of oncological diseases.

Keywords: oncology, Epstein-Barr virus, human papilloma virus, co-infection, cervical cancer.

Contributions: Khlanta, D.A. — thematic publications reviewing, processing, text of the article; Guens, G.P. — text of the article, analytical processing of the text, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Хланта Даяна Арсеновна (**автор для переписки**) — ординатор, старший лаборант кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. eLIBRARY.RU SPIN: 2672-8124. <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>. E-mail: daiianakhlanta@gmail.com

Генс Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. eLIBRARY.RU SPIN: 3867-9491. <https://orcid.org/0000-0001-8708-2712>. E-mail: gelena974@gmail.com



Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Khlanta D.A., Guens G.P. Interaction Between Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in Cervical Cancer. Possible Prevention. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 59–64. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64

Внастоящий момент онкологические заболевания продолжают занимать ведущие позиции среди причин инвалидизации и смертности во всем мире. Согласно статистическому анализу GLOBOCAN, проведенному в 185 странах, в 2020 году в мире зарегистрированы 19,3 млн новых случаев рака и около 10 млн смертей вследствие онкологических заболеваний. Так, рак шейки матки является четвертым наиболее часто диагностируемым видом рака и четвертой основной причиной смерти от рака у женщин: по оценкам, за тот же год во всем мире зафиксированы 604 тыс. новых случаев и 342 тыс. смертей от данного заболевания¹. В 2020 году в России на возраст 30–39 лет приходился пик заболеваемости раком шейки матки. Он был причиной 21,3% летальных исходов у женщин в указанной возрастной группе.

Установлено, что инфекционные агенты вызывают примерно 18% всех случаев онкологических заболеваний во всем мире [1]. К инфекционным агентам относятся бактерии (например, *Helicobacter pylori*), вирусы (ВПЧ, вирус гепатита В, гепатита С, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 8, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус и т. д.), а также паразиты (например, шистосомы и печеночные сосальщики) [2–6]. При этом провоцируемые инфекционными агентами онкологические заболевания включают некоторые гематологические (лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание и т. п.) и солидные злокачественные новообразования (карциномы носоглотки, гепатоцеллюлярные, рак желудка, шейки матки, мочевого пузыря).

Вирусные инфекции — это наиболее распространенная причина инфекционных раковых заболеваний (~12–15%). ВПЧ наряду с ВЭБ связан с 38% всех вирус-ассоциированных раковых заболеваний [7]. Большинство вирус-ассоциированных видов рака развиваются после длительного латентного периода, который может занимать от 15 до 40 лет [8].

ВИРУС ЭПШТЕЙНА — БАРР

Первичное инфицирование ВЭБ чаще всего происходит в детском возрасте и протекает бессимптомно. Первое столкновение с вирусом в подростковом и взрослом возрасте сопровождается развитием инфекционного мононуклеоза. После первичного инфицирования ВЭБ пожизненно сохраняется в В-лимфоцитах, приобретая латентную форму. Так, вирус способен сохраняться в организме за счет установления пожизненной латентной инфекции, которая может способствовать иммуномодуляции хозяина [9]. Согласно эпидемиологическим данным, ВЭБ-положительными являются более 90% населения земного шара [10]. Преимущественный путь передачи ВЭБ — воздушно-капельный, однако стало известно, что его распространению могут способствовать трансплантация органов и переливание крови [11].

ВЭБ кодирует несколько вирусных онкогенов [2], включая ядерные антигены (EBNA) и латентные мембранные белки (LMP) (*рис.*). Взаимодействия его поверхностного белка gp350 с рецептором CD21 и HLA класса II на В-лимфоцитах представляют собой основные механизмы проникновения

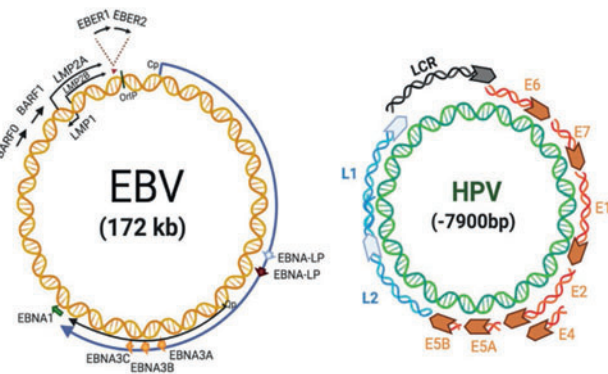
в В-клетки. Кодируемые вирусом белки играют значительную роль в прогрессировании рака, инвазии и метастазировании, а также в иммунном уклонении опухолевых клеток, т. е. всех особенностях вирусного канцерогенеза.

Молекулярные события, связанные с ролью ВЭБ в канцерогенезе, хорошо изучены в отношении лимфомы Ходжкина и недифференцированных вариантов карциномы носоглотки [12].

Метаанализ, проведенный в 2017 году и основанный на 25 публикациях, показал, что общая распространенность ВЭБ при раке шейки матки составила 43,63%. Кроме того, экспрессия ВЭБ коррелировала с тяжестью дисплазии эпителия шейки матки. Так, частота обнаружения ДНК ВЭБ при CIN1 — 27%, в то время как при CIN2/3 — 50% [13]. Согласно данным этого же исследования, коинфекция ВЭБ с ВПЧ в 4 раза увеличивала риск развития рака шейки матки у ВЭБ-положительных женщин; аналогичным образом предраковые поражения шейки матки встречались в 2 раза чаще у ВЭБ-положительных женщин, чем у ВЭБ-отрицательных.

Примечательно, что выявление ВЭБ положительно коррелирует с прогрессированием плоскоклеточного рака шейки матки. Присутствие ДНК ВЭБ, обнаруженное при помощи ПЦР, было положительно связано со степенью лимфоцитарной инфильтрации в материале. Подобным же образом выявлена повышенная распространенность ВЭБ-инфекции в инфильтрирующих лимфоцитах у пациенток с HSIL и цервикальным плоскоклеточным раком по сравнению с таковой при LSIL и отсутствии плоскоклеточного интраэпителиального поражения. Эти данные свидетельствуют о том, что прогрессирование от LSIL к HSIL, а затем к плоскоклеточному раку сопровождается увеличением числа ВЭБ-позитивных лимфоцитов [14]. Более того, активность Т-киллеров, специфичных для ВЭБ, снижается на поздних стадиях рака шейки матки по сравнению с таковой на более ранних стадиях, что говорит о нарушении Т-клеточного иммунитета.

Рис. Геномные организации вируса Эпштейна — Барр (EBV) и вируса папилломы человека (HPV) [14]
Fig. Genomic organization of Epstein-Barr virus (EBV) and human papilloma virus (HPV) [14]



¹ Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2021; 71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660

Экспрессируемые ВПЧ Е6 и Е7 (см. рис.) ингибируют противовирусную активность и снижают секрецию ИЛ-3 макрофагами. Соответственно, иммуносупрессия, вызванная ВЭБ-инфекцией, может способствовать ускользанию от иммунного ответа эпителиальных клеток, инфицированных ВПЧ.

Вышеуказанные данные говорят о том, что ВЭБ является потенциально активным кофактором в патогенезе и прогрессировании рака шейки матки.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

ВПЧ — основная причина развития рака шейки матки, при этом 12 онкогенных типов классифицируются Международным агентством по изучению рака как канцерогены первой группы [15]. Другие важные кофакторы включают некоторые инфекции, передающиеся половым путем (ВИЧ и *Chlamydia trachomatis*), курение, высокое число (3–5) родов и использование оральных контрацептивов (большое число заболеваний зафиксировано в период от 2 до 9 лет после прекращения использования) [16]. Подсчитано, что инфекции являются причиной до 15% случаев рака во всем мире, 20% из которых приходится на развивающиеся страны [17].

Инфекция наиболее распространена среди сексуально активных молодых женщин в возрасте от 18 до 30 лет с резким снижением частоты встречаемости после 30 лет. Чаще всего рак шейки матки диагностируется в возрасте 35 лет и старше, что позволяет предположить, что инфекция возникает в более молодом возрасте с медленным прогрессированием злокачественного процесса [18].

Персистенция ВПЧ-инфекции более характерна для типов онкогенного и высокого онкогенного риска (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го и т. д.) [19], и это играет важную роль в развитии инвазивного рака шейки матки. Злокачественное перерождение эпителия возникает в зоне трансформации, то есть в области между плоским эпителием эктоцервикса и цилиндрическим эпителием эндоцервикса, где происходят непрерывные метапластические изменения. Период наибольшей метапластической активности совпадает с наибольшим риском заражения ВПЧ — это период полового созревания и первой беременности, а затем риск медленно снижается после наступления менопаузы [20].

ВПЧ является наиболее распространенной вирусной инфекцией репродуктивного тракта, а персистирующая инфекция типами ВПЧ высокого риска, такими как 16-й и 18-й, связана с предраковыми и раковыми поражениями шейки матки. Хотя ВПЧ вызывает несколько видов рака, включая рак вульвы, влагалища и ротоглотки, его связь с инвазивным раком шейки матки наиболее значима. По текущим оценкам, более 90% случаев рака шейки матки ассоциированы с инфекцией ВПЧ высокого риска [21]. Так, 99,7% карцином шейки матки во всем мире вызваны ВПЧ-16 или ВПЧ-18 [14].

Однако воздействия некоторых подтипов ВПЧ высокого риска недостаточно для развития рака шейки матки, поскольку плоскоклеточные цервикальные интраэпителиальные неоплазии низкой степени (LSIL) обычно регрессируют до нормальных клеток цервикальной слизистой или клеток плоского эпителия с атипией неясного значения (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance). Только 3,6% LSIL прогрессируют до цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (HSIL) [22].

Таким образом, большинство изменений шейки матки, вызванных ВПЧ, являются преходящими, при этом 90% из них спонтанно регрессируют в течение 12–36 месяцев. Однако различные другие факторы, такие как индивидуаль-

ная генетическая предрасположенность, то есть полиморфные гены главного комплекса гистосовместимости, а также особый полиморфизм гена p53, участвующего в клиренсе и поддержании ВПЧ-инфекции, генетическая изменчивость в пределах разных типов ВПЧ, коинфекция более чем одним типом ВПЧ, частота повторного заражения, уровни гормонов и иммунный ответ могут изменить способность организма к элиминации инфекции.

Наличие ВПЧ высокого риска является необходимым, но может оказаться недостаточным фактором для формирования рака шейки матки. Разовьется ли у женщины рак шейки матки, зависит от нескольких факторов, которые действуют в сочетании с онкогенными типами ВПЧ в процессе, приводящем к раку.

КОИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА — БАПП И ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ШЕЙКИ МАТКИ

В конце прошлого тысячелетия было доказано, что ВЭБ может передаваться половым путем [23] и размножаться в клетках шейки матки [24].

Обнаружение ВЭБ во влагалищной, уретральной и семенной жидкости подтверждает возможность передачи вируса половым путем и синергию с ВПЧ в этиологии рака половых органов [13].

Примечательно, что вирусные инфекции внутри раковых клеток не действуют взаимоисключающе, и вероятны синергические онкогенные эффекты этих вирусов. При карциноме шейки матки уровень коинфекции ВЭБ/ВПЧ был самым высоким (67%), тогда как в здоровом эпителии — самым низким (7%). Заметная разница в выявляемом уровне ВЭБ, отмеченная между нормальным эпителием шейки матки и плоскоклеточным раком, позволяет предположить, что коинфекция двух вирусов может способствовать прогрессированию заболевания и выступать в качестве маркера плохого прогноза у пациенток с установленным раком шейки матки [7].

Одним из наиболее интригующих вопросов является возможное синергическое воздействие ВПЧ и ВЭБ на развитие и прогрессирование рака шейки матки. Подобный синергизм уже наблюдался при карциноме носоглотки, особенно в эндемичных регионах, таких как Китай и Юго-Восточная Азия [25].

Один из возможных сценариев, при котором реализуется синергическая модель взаимодействия ВЭБ и ВПЧ, — трансформация клеток шейки матки посредством комплемента C3d, он широко экспрессируется в шейке матки, делая эпителиальные клетки более чувствительными к различным онкогенным стимулам [26, 27]. Это свидетельствует о том, что ВЭБ может быть «помощником» в развитии рака шейки матки.

Присутствие ВЭБ в клетках эпителия шейки матки способно также ускорить интеграцию генома ВПЧ в геном клеток шейки матки, усиливая геномную нестабильность инфицированного эпителия [28].

Особый интерес представляет то, как аномальный иммунный статус организма, вызванный вирусными коинфекциями, модулирует экспрессию генов эпителия. В результате недавнего исследования выявлены очевидные изменения транскриптома в тканях CIN при коинфекции ВЭБ и ВПЧ по сравнению с нормальными тканями при инфицировании только ВПЧ [29].

Как и в предыдущих исследованиях, продемонстрировано, что инфекция ВПЧ сама по себе в эпителиальных клеточных линиях негативно влияет на дифференцировку эпителия клеток шейки матки и формирование эпителиального

барьера, вызывая развитие предраковых и онкологических процессов [30].

Экспериментальные подходы к оценке молекулярных механизмов, вовлеченных в коинфекцию ВЭБ/ВПЧ, ограничены. Однако уже известно, что белок ВЭБ LMP1 в сочетании с вирусным белком ВПЧ Е6 в трансформированных мышиных эмбриональных фибробластах снижает компоненты реакции на повреждение ДНК, например активность p53 [31].

В клетках шейки матки повышенный уровень ядерного белка ВЭБ может способствовать переходу от воспалительных изменений, связанных с ВПЧ, к раковому перерождению эпителия шейки матки путем модулирования врожденных иммунных ответов [32]. Ранее установлено, что воспалительное микроокружение клеток становится важным компонентом развития онкологического процесса. Известно, что до 20% всех опухолей связаны с хроническим воспалением, а воспаление при вирусной инфекции увеличивает риск рака [33, 34].

Дендритные клетки, являясь одним из видов иммунных клеток, находящихся в микроокружении опухоли, связываются с другими иммунными или эпителиальными клетками путем прямого контакта или продукции цитокинов и хемокинов. Нарушение регуляции экспрессии генов, связанных с интерферонами в дендритных клетках, наступающее в результате воздействия продуктов ВЭБ, приводит к несбалансированной продукции провоспалительных цитокинов и к стимуляции клеточной пролиферации [32].

Проводимые сегодня исследования предполагают потенциальную связь ВЭБ с развитием рака шейки матки посредством двух различных механизмов: инфицирование эпителиальных клеток, возможно, синергическое с ВПЧ (прямой механизм), и инфицирование тканевых лимфоцитов и генерация местной иммуносупрессии (непрямой механизм).

Кроме того, известно, что онкопротеины ВЭБ и ВПЧ имеют несколько общих сигнальных путей [28], поэтому было высказано предположение, что совместная активация может стать основным механизмом метастатической прогрессии [35–37]. Однако точный механизм взаимодействия между обоими вирусами и его роль в канцерогенезе пока неизвестны.

Инфицирование как типами ВПЧ высокого риска, так и ВЭБ демонстрирует значительную географическую изменчивость, и до проведения эпидемиологических исследований необходимо определить, какой тип ВПЧ может коинфицировать с ВЭБ. Более того, клиническая значимость генитальной инфекции, вызванной ВЭБ, может быть обусловлена способностью вируса к клеточной трансформации, которая, возможно, в качестве кофактора способствует развитию злокачественных новообразований.

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания роли коинфекции ВЭБ и ВПЧ в канцерогенезе цервикального эпителия. Следует также оценить потенциальную роль нагрузки циркулирующей ДНК ВЭБ в развитии рака шейки матки.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Учитывая значительное глобальное бремя рака шейки матки, составляющее ≤ 4 на 100 000 женщин во всем мире, в 2018 году генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебреисус призвал к глобальным превентивным действиям по ликвидации рака шейки матки посредством стратегии «тройного вмешательства»: 1) вакцинация 90% всех девочек в возрасте до 15 лет;

2) скрининговые программы, охватывающие 70% женщин в возрасте от 35 до 45 лет; 3) лечение не менее 90% всех предраковых поражений, выявленных во время скрининга².

Согласно последним данным Американского онкологического общества, женщинам рекомендуется начинать скрининг рака шейки матки в возрасте 25 лет и проходить первичное тестирование на ВПЧ каждые 5 лет до достижения 65 лет [38].

Исследования в отношении профилактической вакцинации против ВПЧ продемонстрировали впечатляющую эффективность, иммуногенность и безопасность, однако их внедрение в странах как с низким, так и с высоким уровнем жизни по-прежнему сопряжено с трудностями. С 2006 года рекомендации по вакцинации неоднократно обновлялись в отношении возраста, режима дозирования и пола. Несмотря на эти изменения, основной принцип остается прежним: приоритетно иммунизация проводится перед началом половой жизни и последующим контактом с ВПЧ. Важность равноценной иммунизации мужчин и женщин и роль «наверстывающей» вакцинации в позднем подростковом и взрослом возрасте также были подтверждены последующими исследованиями [39, 40].

Совсем недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило расширение круга пациентов, имеющих право на введение неавалентной (9vHPV) вакцины, за счет женщин и мужчин в возрасте от 27 до 45 лет для профилактики рака и заболеваний, связанных с ВПЧ.

На данный момент в России зарегистрированы два препарата — двухвалентная и четырехвалентная вакцины. В настоящее время вакцинация против ВПЧ не включена в национальный календарь профилактических прививок в России, однако внедрена в региональные программы иммунизации в некоторых субъектах РФ (Московская область, Свердловская область, Санкт-Петербург, Якутск и др.) [41].

В отличие от профилактических вакцин против ВПЧ разработка терапевтических стратегий значительно отстает.

Три профилактические вакцины против ВПЧ лицензированы для предотвращения заболеваний, связанных с ВПЧ: бивалентная вакцина против ВПЧ 16/18, четырехвалентная вакцина против ВПЧ 6/11/16/18, невалентная вакцина против ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Все три вакцины состоят из вирусоподобных частиц [42].

Важными вопросами остаются продолжительность иммунного ответа на вакцину против ВПЧ и потенциальные показания для ревакцинации. Однако предварительные долгосрочные исследования демонстрируют стойкую эффективность вакцины [42]. Данные вышеупомянутого исследования показывают 100%-ную серопозитивность в отношении ВПЧ 16/18, а также крайне низкую частоту инфицирования ВПЧ 16/18 через 7 лет у пациенток, получивших бивалентную вакцину [43]. Данные исследования FUTURE II, представленные S.K. Kjaer и соавт. в 2017 году, подтвердили постоянную эффективность четырехвалентной вакцины от штаммов ВПЧ вакцинного типа без случаев CIN2+ в течение 10 лет наблюдения [44].

В Кокрейновском обзоре 2018 года, включающем 26 рандомизированных контролируемых испытаний с участием более 70 000 женщин разного возраста, обобщена эффективность и безопасность би- и четырехвалентных вакцин против ВПЧ. Метаанализ не показал увеличения частоты нежелательных явлений по сравнению с таковой в контрольной

² World Health Organization (WHO). WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. WHO; 2018. URL: who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/ (дата обращения — 15.01.2022).

группе и значительного снижения риска прединвазивного заболевания у молодых женщин [45].

Опубликованное в 2019 году ретроспективное исследование национальной шотландской программы вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки, включающее 138 692 вакцинированных и невакцинированных женщин, родившихся между 1988 и 1996 годами, демонстрирует значительно меньшую распространенность прединвазивных заболеваний у женщин 20 лет в вакцинированной группе: снижение частоты CIN3+ на 89%, CIN2+ — на 88%, CIN1+ — на 79% [46].

В отличие от известной и достаточно широко применяемой сегодня тактики в отношении вакцинирования против ВПЧ, иммунизация против ВЭБ пока представляет собой «молодое» направление и находится на стадии активной разработки.

Со временем стало ясно, что иммунная защита от ВЭБ должна быть надежной, поскольку в случае, если она окажется преходящей и отсрочит первичную инфекцию ВЭБ, последующие начальные встречи с вирусом будут нести более высокий риск развития инфекционного мононуклеоза [47]. Таким образом, установление или поддержание иммунного контроля над бессимптомной персистирующей ВЭБ-инфекцией, вероятно, должно быть целью вакцинации против ВЭБ. Следует отметить, что вакцины против ВЭБ, направленные на предотвращение первичной инфекции и лечение злокачественных новообразований, связанных с ВЭБ, прошли этап разработки, но все еще не были одобрены [48]. Профилактические вакцины сосредоточены на белке ВЭБ gp350, который представляет собой основную мишень нейтрализующих антител, в то время как терапевтические вакцины нацелены на LMP и ядерный антиген ВЭБ (EBNA).

У пациенток с уже диагностированными злокачественными новообразованиями, связанными с ВЭБ, терапевтическая

вакцинация представляет собой сложную задачу из-за установленных иммуносупрессивных механизмов. Кроме того, профилактическую вакцинацию, вероятно, трудно оценить в начальных клинических испытаниях из-за ее редкого проведения, обычно менее 50 случаев на 100 000 человек [49]. Таким образом, наиболее вероятными кандидатами для тестирования вакцин против ВЭБ становятся подростки или молодые люди, которые все еще являются серонегативными по ВЭБ (около одной трети популяции) и имеют высокий риск заражения ВЭБ (30–50%) [50].

Несмотря на значительный прогресс в области разработки противовирусной вакцинации, испытания продолжаются для изучения эффективности различных стратегий дозирования и долгосрочной эффективности вакцин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) играет важную роль в возникновении и прогрессировании некоторых злокачественных новообразований человека, включая лимфомы (как В-, так и Т-клеточных линий) и карциномы (носоглотки и желудка). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможной причинно-следственной связи между ВЭБ и патогенезом рака шейки матки. Часто встречающаяся коинфекция ВЭБ и ВПЧ при раке шейки матки также указывает на потенциальное онкогенное взаимодействие между двумя вирусами. Из этого следует, что необходимы дальнейшие более углубленные исследования для выяснения механизмов синергизма ВЭБ и ВПЧ и его клинического воздействия.

С учетом успеха предотвращения рака шейки матки с помощью вакцинации против ВПЧ и предстоящей вакцинации против ВЭБ требуется дальнейшее изучение механизма канцерогенеза шейки матки для улучшения профилактики развития онкологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vedham V., Verma M., Mahabir S. Early-life exposures to infectious agents and later cancer development. *Cancer Med.* 2015; 4(12): 1908–22. DOI: 10.1002/cam4.538
- Mui U.N., Haley C.T., Tyring S.K. Viral oncology: molecular biology and pathogenesis. *J. Clin. Med.* 2017; 6(12): 111. DOI: 10.3390/jcm6120111
- Weiss R.A. Tumour-inducing viruses. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2016; 77(10): 565–8. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.10.565
- Esau D. Viral causes of lymphoma: the history of Epstein — Barr virus and human T-lymphotropic virus 1. *Virology (Auckl.)*. 2017; 8: 1178122X17731772. DOI: 10.1177/1178122X17731772
- Alipour M. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *J. Gastrointest. Cancer.* 2021; 52(1): 23–30. DOI: 10.1007/s12029-020-00518-5
- de Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8(2): e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
- Shi Y., Peng S.-L., Yang L.-F. et al. Co-infection of Epstein — Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis. *Chin. J. Cancer.* 2016; 35: 16. DOI: 10.1186/s40880-016-0079-1
- Cunnea P., Fotopoulou C., Ploski J. et al. Changes in stem cell regulation and epithelial organisation during carcinogenesis and disease progression in gynaecological malignancies. *Cancers (Basel.)*. 2021; 13(13): 3349. DOI: 10.3390/cancers13133349
- Djaoud Z., Guethlein L.A., Horowitz A. et al. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein — Barr virus: one using NK cells and the other NK cells and $\gamma\delta$ T cells. *J. Exp. Med.* 2017; 214(6): 1827–41. DOI: 10.1084/jem.20161017
- Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein — Barr virus. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1898–959.
- Styczynski J., Tridello G., Gil L. et al. Impact of donor Epstein — Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(19): 2212–20. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2405
- Chen L., Qiu X., Zhang N. et al. APOBEC-mediated genomic alterations link immunity and viral infection during human papillomavirus-driven cervical carcinogenesis. *Biosci. Trends.* 2017; 11: 383–8. DOI: 10.5582/bst.2017.01103
- de Lima M.A.P., Neto P.J.N., Lima L.P.M. et al. Association between Epstein — Barr virus (EBV) and cervical carcinoma: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 148(2): 317–28. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.005
- Blanco R., Carrillo-Beltrán D., Osorio J.C. et al. Role of Epstein — Barr virus and human papillomavirus coinfection in cervical cancer: epidemiology, mechanisms and perspectives. *pathogens.* 2020; 9(9): 685. DOI: 10.3390/pathogens9090685
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Human papillomaviruses*. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2007; 90: 1–636.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int. J. Cancer.* 2007; 120(4): 885–91. DOI: 10.1002/ijc.22357
- Morales-Sánchez A., Fuentes-Pananá E.M. Human viruses and cancer. *Viruses.* 2014; 6(10): 4047–79. DOI: 10.3390/v6104047
- Hatta M.N.A., Mohamad Hanif E.A., Chin S.F. et al. Pathogens and carcinogenesis: a review. *Biology (Basel)*. 2021; 10(6): 533. DOI: 10.3390/biology10060533
- Suresh A., Suresh P., Biswas R. et al. Prevalence of high-risk HPV and its genotypes—Implications in the choice of prophylactic HPV vaccine. *J. Med. Virol.* 2021; 93(8): 5188–92. DOI: 10.1002/jmv.27015
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 40(5): 602–8. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030
- de Martel C., Plummer M., Vignat J. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer.* 2017; 141(4): 664–70. DOI: 10.1002/ijc.30716
- Staats P.N., Davey D.D., Witt B.L. et al. Performance of specific morphologic features in distinguishing low-grade squamous intraepithelial lesions from high-grade squamous intraepithelial lesions

- in borderline cases: a College of American Pathologists Cytopathology Committee multiobserver study. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2021; S2213-2945(21)00264-7. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.11.001
23. Näher H., Gissmann L., Freese U.K. et al. Subclinical Epstein — Barr virus infection of both the male and female genital tract — indication for sexual transmission. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98(5): 791–3. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12499958
 24. Sixbey J.W., Lemon S.M., Pagano J.S. A second site for Epstein — Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet.* 1986; 2(8516): 1122–4. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)90531-3
 25. Guidry J.T., Scott R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res.* 2017; 231: 139–47. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002
 26. Yefenof E. Epstein Barr virus (EBV) and complement (C3) interactions with human lymphoid cells. *Haematol. Blood Transfus.* 1979; 23: 237–8. DOI: 10.1007/978-3-642-67057-2-30
 27. Justiz Vaillant A.A., Vashisht R., Zito P.M. Immediate hypersensitivity reactions. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 15, 2021.*
 28. Castro D., Vera J.D., Soto-Becerra P. et al. Epstein — Barr virus and its prognostic value in a cohort of Peruvian women with cervical cancer. *medRxiv.* 2020.08.04.20167841. DOI: 10.1101/2020.08.04.20167841
 29. Feng M., Duan R., Gao Y. et al. Role of Epstein — Barr virus and human papillomavirus coinfection in cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women living with HIV. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 703259. DOI: 10.3389/fcimb.2021.703259
 30. Klymenko T., Gu Q., Herbert I. et al. RNA-Seq analysis of differentiated keratinocytes reveals a massive response to late events during human papillomavirus 16 infection, including loss of epithelial barrier function. *J. Virol.* 2017; 91(24): e01001–17. DOI: 10.1128/JVI.01001-17
 31. Wang L.W., Jiang S., Gewurz B.E. Epstein — Barr virus LMP1-mediated oncogenicity. *J. Virol.* 2017; 91(21): e01718–16. DOI: 10.1128/JVI.01718-16
 32. Aromseree S., Middeldorp J.M., Pientong C. et al. High levels of EBV-encoded RNA 1 (EBER1) trigger interferon and inflammation-related genes in keratinocytes expressing HPV16 E6/E7. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169290. DOI: 10.1371/journal.pone.0169290
 33. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells.* 2021; 10(1): 100. DOI: 10.3390/cells10010100
 34. Fishbein A., Hammock B.D., Serhan C.N. et al. Carcinogenesis: failure of resolution of inflammation? *Pharmacol. Ther.* 2021; 218: 107670. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107670
 35. Cyprian F.S., Al-Farsi H.F., Vranic S. et al. Epstein — Barr virus and human papillomaviruses interactions and their roles in the initiation of epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. *Front. Oncol.* 2018; 8: 111. DOI: 10.3389/fonc.2018.00111
 36. Elgui de Oliveira D., Müller-Coan B.G., Pagano J.S. Viral carcinogenesis beyond malignant transformation: EBV in the progression of human cancers. *Trends Microbiol.* 2016; 24(8): 649–64. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.008
 37. Chen X., Bode A.M., Dong Z. et al. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) is regulated by oncoviruses in cancer. *FASEB J.* 2016; 30(9): 3021–10. DOI: 10.1096/fj.201600388R
 38. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70(5): 321–46. DOI: 10.3322/caac.21628
 39. Committee Opinion No. 704: human papillomavirus vaccination. *Obstet. Gynecol.* 2017; 129(6): 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002052
 40. Rosalik K., Tarney C., Han J. Human papilloma virus vaccination. *Viruses.* 2021; 13(6): 1091. DOI: 10.3390/v13061091
 41. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н. и др. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020; 19(4): 63–75. [Filippov O.V., Bolshakova L.N., Elagina T.N. et al. Regional schedule of vaccination in Moscow: history, development, prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020; 19(4): 63–75. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75
 42. Dilley S., Miller K.M., Huh W.K. Human papillomavirus vaccination: ongoing challenges and future directions. *Gynecol. Oncol.* 2020; 156(2): 498–502. DOI: 10.1016/j.ygyao.2019.10.018
 43. Safaeian M., Sampson J.N., Pan Y. et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110(2): 205–12. DOI: 10.1093/jnci/djx158
 44. Kjaer S.K., Nygård M., Dillner J. et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 66(3): 339–45. DOI: 10.1093/cid/cix797
 45. Arbyn M., Xu L., Simoens C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 5(5): CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3
 46. Palmer T., Wallace L., Pollock K.G. et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019; 365: l1161. DOI: 10.1136/bmj.l1161
 47. Dumire S.K., Verghese P.S., Balfour H.H. Jr. Primary Epstein — Barr virus infection. *J. Clin. Virol.* 2018; 102: 84–92. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001
 48. Rajcani J., Banati F., Szenthe K. et al. The potential of currently unavailable herpes virus vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2018; 17: 239–48. DOI: 10.1080/14760584.2018.1425620
 49. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front. Oncol.* 2019; 9: 713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713
 50. Rühl J., Leung C.S., Münz C. Vaccination against the Epstein — Barr virus. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(21): 4315–24. DOI: 10.1007/s00018-020-03538-3

Поступила / Received: 24.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 10.02.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ЛГ	— лютеинизирующий гормон
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография,
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала		магнитно-резонансная томограмма
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОШ	— отношение шансов
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДИ	— доверительный интервал	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	СД	— сахарный диабет
ИЛ	— интерлейкин	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИМТ	— индекс массы тела	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЦНС	— центральная нервная система
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФН	— интерферон	CIN	— cervical intraepithelial neoplasia
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	HSIL	— high-grade squamous intraepithelial lesions
КТ	— компьютерная томография,	LSIL	— low-grade squamous intraepithelial lesions
	компьютерная томограмма		



Микронутриенты в прегравидарной подготовке и при беременности: здоровье будущего поколения

В рамках XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя — 2021» 29 сентября 2021 года состоялась пресс-конференция «Научно обоснованное обеспечение микронутриентами женщин в РФ: влияние на благоприятное течение беременности, перинатальные исходы и демографические показатели». Эксперты обсудили острую демографическую ситуацию в России, роль и место микронутриентной поддержки, расширение практики применения витаминно-минеральных комплексов при прегравидарной подготовке и во время беременности.

Демографические проблемы Российской Федерации



Серов Владимир Николаевич — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В России с 2015 г. существенно снизилась рождаемость. Согласно среднему варианту прогноза Росстата, в ближайшие 10–15 лет естественная убыль населения страны будет нарастать и к 2035 году достигнет значения –541 194 человека, или –3,8%. Ряд отечественных исследователей-демографов 2016 год считают началом второго этапа депопуляции¹. Сейчас мы имеем отрицательный баланс, который, по прогнозам, каждые 10 лет будет увеличиваться примерно на 500 тыс. человек.

Конечно, для нашей страны это чрезвычайно серьезная проблема. В сравнении с 2015 г. рождаемость в 2020 г. уменьшилась на 26% (рис. 1). Число умерших детей на первом году жизни в 2019 г., по данным Росстата, — 7328. К 2035 г. население РФ может сократиться на 10% (низкий прогноз).

Каковы причины уменьшения рождаемости? Это и снижение количества браков, женщин репродуктивного возраста и стремительное увеличение возраста беременных, и состояния, осложняющие течение беременности и родов (анемия, преэклампсия, сахарный диабет, преждевременные роды) и ухудшающие здоровье новорожденных (недоношенность, низкий вес при рождении, врожденные аномалии, рожденные уже больными).

Социально-демографические факторы, отрицательно влияющие на рождаемость, — снижение количества женщин репродуктивного возраста (женщин в возрасте 20–34 года с 2014 года стало меньше на 19%) и количества браков и стремительное увеличение возраста беременных. Начиная с 2011 года постоянно уменьшается число браков, как в абсолютном значении, так и в пересчете на 1000 человек населения, в 1990-х гг. большинство родов происходили в возрасте 20–24 года, сейчас — 25–34 года (табл.).

Состояния, осложняющие беременность, нам известны. Распространенность анемии составляет 36% (рис. 2). Однако в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова проведена большая работа, которая показала, что большинство обратившихся к нам женщин к концу беременности имели анемию, последствия которой очень неблагоприятны.

Для улучшения ситуации необходимо обеспечение всех беременных витаминами и железом. Пока этого не удалось сделать. В России 90% беременных имеют дефицит различных витаминов, что оборачивается очень большими проблемами (рис. 2, 3).

Сейчас уже не вызывает сомнений необходимость обеспечения беременных женщин фолиевой кислотой и витаминами

Рис. 1. Рождаемость и смертность населения²



¹ Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России 2020. М.; 2020. 241 с.

² Там же.

Количество родов в возрастных группах, тыс.³

Периоды	15–19 лет	20–24 года	25–29 лет	30–34 года	35–39 лет	40–44 года	45–49 лет
1990–1995	1330	3233	1914	1056	407	80	3
1995–2000	986	2639	1656	862	349	69	3
2000–2005	824	2712	2022	1064	407	82	4
2005–2010	762	2707	2507	1506	600	110	6
2010–2015	496	2358	3234	2148	941	176	9
2015–2020	345	1628	3078	2712	1263	250	12

группы В, которые поддерживают действие фолиевой кислоты. Дефицит йода в нашей стране также присутствует практически везде. Поэтому получается, что беременным женщинам нужен целый ряд витаминов и микроэлементов, которые они не могут получить просто из пищи.

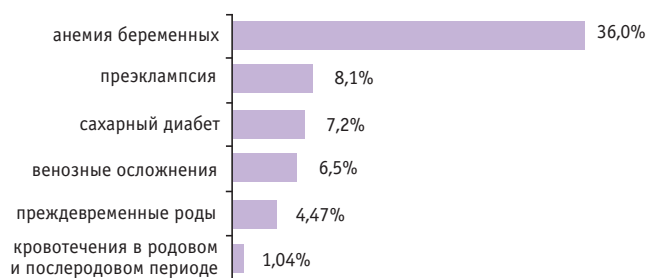
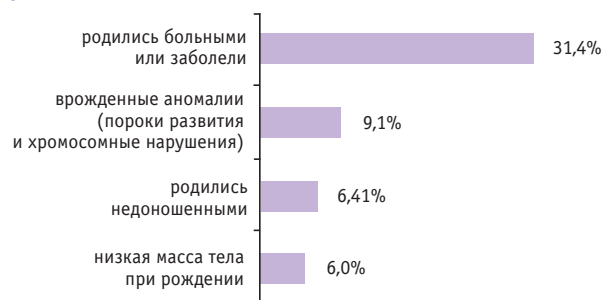
На фоне неблагоприятной демографической ситуации чрезвычайно важно сохранить каждую беременность. Здесь, конечно, существенное значение имеет профилактика преждевременных родов. В рекомендациях ВОЗ глубоко недоношенными детьми считаются родившиеся на сроке 22–23 недели. Однако Американская ассоциация акушеров-гинекологов установила срок в 25 недель, и вслед за этим в ряде государств данный срок был увеличен до 24–25 недель. Российское медицинское сообщество несколько раз обращалось в министерство с просьбой оставить срок 28 недель, но пока в нашей стране используются рекомендации ВОЗ.

Количество инвалидов детства у нас имеет тенденцию к увеличению по разным причинам, в том числе из-за глубоко недоношенных детей. Теоретически можно выходить младенца, который родился в 22–23 недели, но практика показывает, что это сделать сложно. Необходимо повышать эффективность профилактики осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности.

Меры по улучшению перинатальных исходов и здоровья детей таковы:

- просветительская деятельность, направленная на формирование ответственного отношения к материнству;
- пропаганда здорового образа жизни и правильного питания;
- профилактика ИППП;
- пропаганда значимости планирования семьи;
- регулярная диспансеризация;
- прегравидарная подготовка;
- поощрение женщин к ранней постановке на учет по беременности и своевременному выполнению протоколов ведения беременности;
- материальное поощрение семей с детьми со стороны государства.

Конечно, акушеры-гинекологи могут повлиять на материнскую, перинатальную и младенческую смертность, в определен-

Рис. 2. Состояния, осложнявшие беременность и роды в 2019 г.⁴Рис. 3. Состояния, ухудшавшие здоровье новорожденных в 2019 г.⁵

ной степени — на здоровье новорожденных. Но все остальное в руках нашего государства, включая возможности управления демографическими процессами в стране и ее регионах. Если не улучшить экономическое положение населения, то и ситуацию с демографией вряд ли удастся поправить.

Ситуация усугубляется из-за огромной территории нашей страны. Что такое самая глубокая периферия, например, в Чехии? Это 150–200 км, или 3 часа езды на автобусе. А в Новосибирской области это 800 км, или 10 часов на поезде. Конечно, правительство делает многое, пытается сгладить ситуацию, улучшить положение на Дальнем Востоке, в Сибири, воздействовать на ключевые демографические процессы, но принимаемые меры рассчитаны на очень длительное время. ■

³ Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России 2020...

⁴ Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2019. М.; 2019. 171 с.

⁵ Там же.

Микронутриентный статус и осложнения беременности

Ярмолинская Мария Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Во многих научных работах анализируется связь между дефицитом микронутриентов и возможными негативными исходами беременности. Хорошо известны факторы риска микронутриентной недостаточности как у беременной, так и у пациентки на этапе прегравидарной подготовки. Это избыточная масса или, наоборот, дефицит массы тела, юный или старший возраст, наличие вредных привычек. Нельзя сбрасывать со счетов и негативное влияние факторов внешней среды, генетически обусловленные аномалии метаболизма витаминов, различные соматические заболевания, применение некоторых лекарственных препаратов. Но особое место занимает неадекватное по количеству и качеству питание [1].

В РФ практически нет женщин, которые были бы обеспечены всеми витаминами. По данным статистики, 70–80% не только беременных, но и кормящих женщин имеют так называемый сочетанный гиповитаминоз, причем самое неприятное, что полигиповитаминозные состояния диагностируются у беременных и планирующих беременность пациенток независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности [2].

Потребность в микронутриентах на этапе прегравидарной подготовки, в I, II, III триместрах беременности, в период лактации неодинакова, например потребность в фолиевой кислоте, которую следует назначать в период прегравидарной подготовки, во время беременности повышается как минимум на 150%. Но лишь 9% женщин репродуктивного возраста имеют адекватный уровень фолатов в эритроците. А дефицит фолиевой кислоты при беременности может привести к возникновению тошноты, анемии и врожденных пороков развития плода, гипотрофии плода, невынашиванию беременности и заболеваемости детей после рождения [3–7]. Дотация фолиевой кислоты статистически значимо снижает вероятность преэклампсии, особенно в группе ее риска [8].

Очень серьезной проблемой остаются преждевременные роды, поскольку они в 70% случаев являются причиной неонатальной смертности, в 36% случаев — младенческой смертности и до 50% случаев ассоциированы с отдаленными неблагоприятными неврологическими последствиями у детей [9, 10].

Неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы ассоциированы с гипергомоцистеинемией, связанной с недостатком фолиевой кислоты. Это состояние на 32% чаще встречается у пациенток с выкидышами и неразвивающимися беременностями в анамнезе. Кроме того, гипергомоцистеинемия сопровождается нарушениями в тромбоцитарном звене гемостаза [11]. Продемонстрировано, что применение

многокомпонентного витаминно-минерального комплекса (ВМК) (Элевит Пронаталь) начиная с этапа прегравидарной подготовки не только значительно уменьшает уровень гомоцистеина, но может способствовать снижению частоты потерь беременности и преждевременных родов, причем у пациенток, которые изначально имелиотягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Частота родов у них увеличилась в 2,5 раза, преждевременных родов снизилась в 6,6 раза, а частота самопроизвольных абортов и неразвивающихся беременностей снизилась в 6 и 10 раз соответственно [11].

Следует обратить внимание и на неблагоприятные последствия йододефицита. Даже легкий и средней степени дефицит йода и тиреоидная недостаточность ведут к необратимым интеллектуальным и нейropsychическим нарушениям у детей, к нарушениям слуха, и йододефицит матери не позволяет детям достичь заложенного генетического уровня интеллектуального развития. И на течение беременности йододефицит оказывает крайне негативное влияние: он приводит к увеличению частоты прерывания беременности, преждевременных родов и мертворождения.

Железодефицитная анемия также остается глобальной проблемой. Согласно рекомендациям ВОЗ, все менструирующие женщины входят в группу риска по развитию латентного дефицита железа. Еще на этапе прегравидарной подготовки обязательна дотация железа или ВМК, содержащих железо, в дозе 30–60 мг [12, 13]⁶.

Железодефицитная анемия оказывает крайне негативное влияние на исходы беременности: повышает частоту преэклампсии и материнской смертности, низкой массы ребенка при рождении, недоношенности и уменьшения запасов железа, увеличивает риск метаболического синдрома у новорожденного и в более взрослом возрасте. Анемия у матери ассоциирована даже с возникновением шизофрении у ребенка, замедленным интеллектуальным развитием и затруднением обучаемости [14, 15].

Кокрейновский обзор 2019 г. демонстрирует более выраженный положительный эффект применения многокомпонентных ВМК, в состав которого входит железа фумарат (Элевит Пронаталь), по сравнению с таковым у препаратов железа с фолиевой кислотой или без нее [16].

Еще одна глобальная проблема — дефицит витамина D. С дефицитом витамина D при беременности связывают не только развитие рахита, но и нарушение функций иммунной системы, когнитивные расстройства, возникновение шизофрении, рассеянного склероза, более высокую частоту респираторного дистресс-синдрома, ожирения, нарушение пищевого поведения у детей и взрослых, а также

⁶ WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012; MP 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: 2008.

увеличение риска преждевременных родов и преэклампсии у матери [17–29].

В 2019 г. опубликован метаанализ, в который включены 26 клинических исследований, свидетельствующий о том, что дефицит витамина D ассоциирован с риском гестационного СД [30]. Исследование беременных в III триместре показало повышенный риск анемии, гестационного СД и преэклампсии у пациенток с дефицитом витамина D [31].

Очень широко распространен также дефицит ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [32]. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты оказывают крайне важное влияние на организм матери, в частности поддерживают нормальный уровень АД, нормализуют липидный обмен, предупреждают когнитивные расстройства и даже снижают частоту послеродовой депрессии. Они играют важнейшую роль в развитии ЦНС, положительно влияют на формирование зрительного аппарата, уменьшают риск преждевременных родов и низкой массы плода при рождении, перинатальной смертности [33–40].

В 2018 г. опубликованы результаты метаанализа Кокрейновского обзора по положительному влиянию применения ω 3-ПНЖК на сроки родоразрешения [38]. Результаты исследования 2020 г. говорят о том, что применение ω 3-ПНЖК значительно снижает риск преэклампсии [41]. Кокрейновский анализ 2018 г. продемонстрировал выраженное положительное влияние дотации ω 3-ПНЖК при беременности на новорожденных: снижение риска перинатальной смертности

на 25%, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных — на 8% [38].

Все микронутриенты оказывают взаимно потенцирующее действие. Дефицит фолатов усугубляет дефицит ω 3-ПНЖК и наоборот [42–44].

Крайне дискуссионным остается вопрос о назначении витамина А на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Но нужно учитывать, какие разнообразные роли играет витамин А в организме: синтез половых стероидных гормонов, самотомединов, родопсина в сетчатке глаза, активация рецепторов для кальцитриола (активного метаболита витамина D), положительное влияние на функцию иммунной системы [45]. Витамин А крайне необходим для развития иммунной системы ребенка.

Но есть опасения в отношении безопасности витамина А и выбора дозы. Считается, что доза до 3 мг/сут является безопасной и не оказывает тератогенного действия⁷. А при недостаточности витамина А возникают различные пороки развития, например нарушение формирования головного мозга, нарушение развития гортани, заячья губа [46–48].

Дефицит витамина А встречается не так часто, поэтому рутинное его назначение в качестве монопрепарата не рекомендовано, но применять его можно в составе многокомпонентных ВМК для беременных. Дозы, содержащиеся в Элевите Планировании I триместр и в Элевите Пронатале, не превышают допустимые и являются абсолютно безопасными.

ЛИТЕРАТУРА

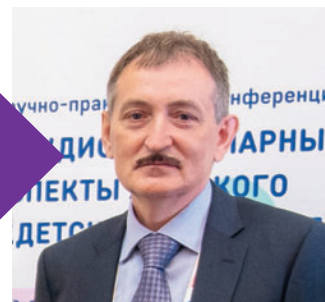
- Monteiro J.P., Wise C., Morine M.J. et al. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. *Genes. Nutr.* 2014; 9(3): 403. DOI: 10.1007/s12263-014-0403-9
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013; 12(3): 38–50.
- Catov J.M., Nohr E.A., Bodnar L.M. et al. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(11): 1304–11. DOI: 10.1093/aje/kwp052
- Rolschau J., Date J., Kristoffersen K. Folic acid supplement and intrauterine growth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1979; 58(4): 343–6. DOI: 10.3109/00016347909154593
- Iyengar L., Rajalakshmi K. Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 122(3): 332–6. DOI: 10.1016/0002-9378(75)90179-9
- Czeizel A.E., Dudas I., Fritz G. et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1992; 251(4): 181–5. DOI: 10.1007/BF02718384
- Радзинский В.Е., ред. Первичная профилактика врожденных пороков развития. М.: Медиабюро Status Praesens; 2014.
- Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of preeclampsia — a cohort study. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818
- Davey M.A., Watson L., Rayner J.A. et al. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 11: CD004902. DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub4
- Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E. et al. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum. Reprod.* 2004; 19(3): 734–40. DOI: 10.1093/humrep/deh107
- Аржанова О.Н., Алябьева Е.А., Шляхтенко Т.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Гинекология.* 2009; 11(5): 53–55.
- Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N. et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 7: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5
- Picciano M.F. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J. Nutr.* 2003; 133(6): 1997S–2002S. DOI: 10.1093/jn/133.6.1997S
- Луценко Н.Н. Поливитамины и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2004; 12(13): 3–7.
- Prado E.L., Dewey K.G. Nutrition and brain development in early life. *Nutr. Rev.* 2014; 72(4): 267–84. DOI: 10.1111/nure.12102
- Keats E.C., Haider B.A., Tam E. et al. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3: CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6
- Paterson C.R., Ayoub D. Congenital rickets due to vitamin D deficiency in the mothers. *Clin. Nutr.* 2015; 34(5): 793–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.006
- Vijayendra Chary A., Hemalatha R., Seshacharyulu M. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015; 147: 48–55. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020
- Miller D.R., Turner S.W., Spiteri-Cornish D. et al. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45(5): 920–7. DOI: 10.1111/cea.12490
- Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics.* 2015; 135(1): e167–73. DOI: 10.1542/peds.2014-1860
- Lykkedegn S., Sorensen G.L., Beck-Nielsen S.S. et al. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308(7): L587–602. DOI: 10.1152/ajplung.00117.2014
- Robinson S.M., Crozier S.R., Harvey N.C. et al. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(2): 368–75. DOI: 10.3945/ajcn.114.094268

⁷ МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации...

23. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(2): 439–47. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000621
24. Álvarez-Fernández I., Prieto B., Rodríguez V. et al. Role of vitamin D and sFlt-1/PlGF ratio in the development of early- and late-onset preeclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53(7): 1033–40. DOI: 10.1515/cclm-2014-1039
25. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M. et al. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin d deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients.* 2015; 7(1): 443–80. DOI: 10.3390/nu7010443
26. Grieger J.A., Clifton V.L. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients.* 2014; 7(1): 153–78. DOI: 10.3390/nu7010153
27. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M. et al. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014; 12(2): 194–204. DOI: 10.1007/s11914-014-0210-7
28. Wrzosek M., Łukaszkiwicz J., Wrzosek M. et al. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65(2): 271–8. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71003-x
29. Allan K.M., Prabhu N., Craig L.C.A. et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(4): 1027–36. DOI: 10.1183/09031936.00102214
30. Amraei M., Mohamadpour S., Sayehmiri K. et al. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 7. DOI: 10.3389/fendo.2018.00007
31. Bener A., Al-Hamaq A.O., Saleh N.M. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int. J. Womens Health.* 2013; 5: 523–31. DOI: 10.2147/IJWH.S51403
32. Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А. и др. Распространенность дефицита омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. *Вопросы диетологии.* 2018; 8(1): 11–16.
33. Miller P.E., Van Elswyk M., Alexander D.D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(7): 885–96. DOI: 10.1093/ajh/hpu024
34. Тутов В.Н. Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства ω-3 в профилактике атеросклероза. *Вопросы питания.* 1999; 3: 34–40.
35. Hsu M.-Ch., Tung Ch.-Y., Chen H.-E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 47–61. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.018
36. Escolano-Margarit M.V., Ramos R., Beyer J. et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J. Nutr.* 2011; 141(6): 1216–23. DOI: 10.3945/jn.110.129635
37. Fliesler S.J., Anderson R.E. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog. Lipid Res.* 1983; 22(2): 79–131. DOI: 10.1016/0163-7827(83)90004-8
38. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F. et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11(11): CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
39. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016; 10(4): 73–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
40. Klingler M., Blaschitz A., Campoy C. et al. The effect of docosahexaenoic acid and folic acid supplementation on placental apoptosis and proliferation. *Br. J. Nutr.* 2006; 96(1): 182–90. DOI: 10.1079/bjn20061812
41. Bakouei F., Delavar M.A., Mashayekh-Amiri S. et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59(1): 8–15. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.002
42. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Синергизм между фолатами и докозагексаеновой кислотой в рамках раздельного приема микронутриентов во время беременности. *Акушерство и гинекология.* 2018; 7: 12–19. DOI: 10.18565/aig.2018.7.12-19
43. Devlin A.M., Singh R., Wade R.E. et al. Hypermethylation of *Fads2* and altered hepatic fatty acid and phospholipid metabolism in mice with hyperhomocysteinemia. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(51): 37082–90. DOI: 10.1074/jbc.M704256200
44. Kulkarni A., Dangat K., Kale A. et al. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One.* 2011; 6(3): e17706. DOI: 10.1371/journal.pone.0017706
45. Гудман Г., Гилман Г., ред. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману.* 10-е изд. М.: Практика; 2006. 1648 с.
46. Zile M.H. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J. Nutr.* 2001; 131(3): 705–8. DOI: 10.1093/jn/131.3.705
47. Tateya I., Tateya T., Surlles R.L. et al. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007; 116(10): 785–92. DOI: 10.1177/000348940711601011
48. Mitchell L.E., Murray J.C., O'Brien S. et al. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158(1): 69–76. DOI: 10.1093/aje/kwg102 ■

Персонализация микронутриентного обеспечения беременных женщин

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Проблема обеспеченности микронутриентами — это проблема не только медицинская, но и социальная. В странах третьего мира дефицит таких важных микронутриентов, как железо, йод, витамин А и др., становится одной из причин заболеваемости и смертности. Но и в развитых странах ситуация не такая уж благостная, потому что дефицит фолатов, железа, витамина D, цинка и других микро-

нутриентов наблюдается и там. В Российской Федерации обеспеченность женщин витаминами и микроэлементами ниже, чем в Западной Европе [1].

Насколько больше беременным женщинам нужно тех или иных микроэлементов, чем небеременным? Ни одного витамина не нужно в 3, 4, 5 раз больше. Гипервитаминоз — это также серьезное состояние. Тем не менее в периоды

беременности и лактации для каждого конкретного микроэлемента установлены свои нормы — потребность в микроэлементах у беременных и кормящих повышается от 10% до 94% от нормы у небеременных женщин⁸.

Особое внимание следует уделять ранней беременности, периода blastogenesis, раннего эмбриогенеза. Научные работы показывают, что в каждый из этих моментов нужен определенный баланс тех или иных микроэлементов. И именно данные процессы определяют не только последующую беременность, но и, возможно, всю дальнейшую жизнь ребенка [2].

Эпидемиологические данные показывают, что полноценная обеспеченность женщин витаминами в Европе и России не превышает 10% [1]. Возможно ли в рутинной практике определение уровней витаминов? Теоретически да, но для научных целей. В клинической практике это слишком сложно и дорого [3].

Однако есть очень эффективные маркеры, которые определяются на любом уровне оказания помощи, — уровни железа, гемоглобина и ферритина. Действительно, анемия, железодефицит, позволяет говорить о более серьезной полимикронутриентной недостаточности, поскольку проблемы гемопоза связаны с дефицитом тех или иных микронутриентов [4–10].

Наиболее свойственен дефицит витаминов людям с повышенной массой тела [11–16], особенно женщинам старше 35 лет [17–19]. Именно в этом возрасте все чаще и чаще рождают россиянки.

Как можно решить проблему дотации витаминов в клинической практике? Конечно, помогает деление на группы высокого и низкого риска. Женщинам с низким риском

достаточно простых витаминных добавок. А женщинам с высоким риском нужно назначать препараты, в которых есть четкое показание — лечение гиповитаминоза. Препарат Элевит позволяет индивидуализировать подход к обеспечению беременных и кормящих женщин микронутриентами. Он разработан в модификациях Элевит 1, Элевит 2, Элевит 3 для периода лактации.

ВОЗ изменила свои рекомендации по диетической поддержке беременных в связи с накоплением значительной доказательной базы⁹. Теперь беременным рекомендуется прием многокомпонентных микронутриентных добавок с обязательным содержанием железа и фолатов, доказано преимущество многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов по сравнению с препаратами железа и фолиевой кислоты в отношении улучшения исходов беременности.

Совет экспертов, который проводился год назад, инициировал новое крупномасштабное исследование UNONA¹⁰, которое пройдет в нескольких странах бывшего СССР, в 60 центрах, в большинстве крупных регионов РФ. Мы ожидаем получить достаточно интересные данные, которые помогут воздействовать на разработку клинических рекомендаций и стандартов, чтобы практические врачи ознакомились с современными подходами к лечению полигиповитаминоза.

Вопросы, на которые предстоит ответить исследованию UNONA: влияет ли применение поливитаминных препаратов на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности на ее осложнения и исходы и есть ли клинически значимые преимущества применения поливитаминных у женщин, имеющих и не имеющих риск гиповитаминоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клиничко-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(2): 5–15.
2. Gemand A.D., Schulze K.J., Stewart C.P. et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(5): 274–89. DOI: 10.1038/nrendo.2016.37
3. Bolek-Berquist J., Elliott M.E., Gangnon R.E et al. Use of a questionnaire to assess vitamin D status in young adults. *Public Health Nutr.* 2009; 12(2): 236–43. DOI: 10.1017/S136898000800356X
4. Lammi-Keefe C.J., Couch S.C., Kirwan J.P. *Handbook of nutrition and pregnancy*. 2nd ed. Humana Press; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-90988-2
5. Judistiani R.T.D., Madjid T.H., Irianti S. et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019; 19(1): 112. DOI: 10.1186/s12884-019-2263-1
6. Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 900: 125–36. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06223.x
7. Semba R.D., Bloem M.W. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56(4): 271–81. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601320
8. Smith E.M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2015; 22(6): 432–8. DOI: 10.1097/MED.0000000000000199
9. Semba R.D., Ricks M.O., Ferrucci L. et al. Low serum selenium is associated with anemia among older adults in the United States. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63(1): 93–9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602889

10. Smith E.M., Alvarez J.A., Martin G.S. et al. Vitamin D deficiency is associated with anemia among African Americans in a US cohort. *Br. J. Nutr.* 2015; 113(11): 1732–40. DOI: 10.1017/S0007114515000999
11. Asghari G., Khalaj A., Ghadimi M. et al. Prevalence of micronutrient deficiencies prior to bariatric surgery: Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *Obes. Surg.* 2018; 28(8): 2465–72. DOI: 10.1007/s11695-018-3187-y
12. Garcia O.P. Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71(2): 290–7. DOI: 10.1017/S0029665112000079
13. MacFarlane A.J., Greene-Finestone L.S., Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(4): 1079–87. DOI: 10.3945/ajcn.111.020230
14. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O. et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015; 16(4): 341–9. DOI: 10.1111/obr.12239
15. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012: 103472. DOI: 10.5402/2012/103472
16. Thomas-Valdés S., das Graças V Tostes M., Anunção P.C. et al. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(15): 3332–43. DOI: 10.1080/10408398.2015.1117413
17. Gallagher J.C. Vitamin D and aging. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013; 42(2): 319–32. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.004
18. Zagaria M.A. Vitamin deficiencies in seniors. *US Pharm.* 2010; 35(8): 20–7.
19. Баранов И.И. Стратификация риска гиповитаминозов. *Акушерство и гинекология*. 2020; Приложение 6: 14–16. ■

⁸ МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации...

⁹ WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020.

¹⁰ Резолюция совета экспертов «Индивидуализированный подход к микронутриентной поддержке беременности», 29 сентября 2020 г., Москва. *Акушерство и гинекология*. 2020; 11: 248–50.

Социально-экономическое исследование эффективности применения многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов у женщин фертильного возраста в России

Дмитриев Михаил Эгонович — д. э. н., президент хозяйственного партнерства «Новый Экономический Рост».



Благоприятное влияние приема витаминно-минеральных комплексов (ВМК) женщинами в период беременности клинически доказано многочисленными исследованиями: уменьшаются перинатальная смертность, количество случаев врожденных патологий и детской инвалидности. С учетом этих данных проведено и российское исследование. Показано, что применение ВМК помогает предотвратить перинатальную смертность, инвалидизацию детей, различные пороки развития, низкую массу тела при рождении.

Если исходить из того, что доля женщин, которые принимают ВМК в период беременности, возрастает с 10% до 50%, то калибровка результатов международных исследований свидетельствует, что это позволяет предотвратить почти 9 тыс. преждевременных смертей, примерно 1,8 тыс. случаев детской инвалидности, 6,8 тыс. случаев врожденных патологий. Полученные данные дают возможность сделать экономические расчеты.

Существует много способов подсчета экономических последствий применения лекарственных средств для системы здравоохранения, и эти методы очень сильно различаются между собой, что создает существенные трудности для оценки достоверности результатов. Мы использовали наиболее прямолинейный и в то же время максимально доказательный подход. Поскольку речь идет о предотвращении смертности в очень раннем возрасте, спасенные дети имеют в дальнейшем хорошие шансы вносить свой вклад в экономическое развитие, в ВВП на протяжении всей своей экономически активной жизни. И этот вклад поддается оценке с учетом прогнозов динамики ВВП, сценарных оценок занятости и экономической активности населения. Данный показатель лучше всего отражает реальный эффект от снижения перинатальной смертности на протяжении всей последующей жизни спасенного человека.

Уменьшение числа случаев инвалидности также ведет к тому, что люди будут более активно участвовать в экономической жизни и вносить вклад в ВВП. Мы учитывали и снижение расходов на выплаты пособий инвалидам и на медицинскую помощь.

Мы оценивали эффект на 100 тыс. беременных при степени охвата ВМК от 25% до 100%. Целевой уровень охвата беременных женщин ВМК — 50%. Для этого уровня

на 100 тыс. беременных мы получили совокупный эффект порядка 9 млрд рублей. А в расчете на общее число беременных женщин он превысил 120 млрд рублей. Если же говорить о гипотетическом охвате 100%, то эффект составит свыше 20 млрд рублей в расчете на 100 тыс. беременных женщин и свыше 200 млрд рублей на всю популяцию.

Как подтолкнуть женщин к более активному использованию ВМК? Это на самом деле поведенческая проблема. Поскольку изменить поведение большой массы людей в короткий срок вряд ли представляется реальным, самым простым решением может стать бесплатное предоставление такого рода препаратов беременным женщинам при их постановке на учет в женской консультации. При сопоставлении потенциальных расходов на эти цели и тех бюджетных выгод, которые будут получены от медицинских эффектов применения ВМК, видно, что экономия превышает в 15–20 и более раз затраты на то, чтобы стимулировать женщин принимать ВМК.

Следует подчеркнуть крайне значимый экономический результат подобных мер. В России далеко не исчерпаны возможности относительно низкочастотного снижения перинатальной смертности и распространенности разного рода осложнений, которые дают колоссальные социально-демографические и экономические эффекты. На такого рода методы нужно обращать особое внимание и максимально способствовать их внедрению в практику.

Потенциальные доходы бюджета в 15 раз превышают расходы на расширение применения ВМК беременными в наиболее консервативном варианте расчета при охвате 30% беременных и накладных расходах, составляющих 20% от отпускной стоимости ВМК. Соотношение выгод и расходов возрастает по мере увеличения охвата принимающих витамины, а также зависит от того, насколько использование витаминов будет встроено в существующую инфраструктуру, прежде всего логистическую.

Наше исследование показало, что увеличение применения ВМК беременными женщинами является относительно недорогостоящей задачей, решение которой способно не только существенно снизить перинатальную смертность и инвалидизацию, но и дать экономические эффекты, многократно превышающие необходимые затраты. ■