



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 8 (2020)**

**A.D. MAKATSARIYA**

For an interview with  
an academician of the Russian  
Academy of Sciences, Chairman  
of the Obstetrics and Gynecology  
Department at the N.F. Filatov  
Clinical Institute of Children's  
Health, I.M. Sechenov First  
Moscow State Medical University  
(Sechenov University)  
see pages 4–6

## **Александр Давидович Макацария**

Интервью с академиком РАН,  
заведующим кафедрой  
акушерства и гинекологии  
Клинического института  
детского здоровья  
имени Н.Ф. Филатова Первого  
Московского государственного  
медицинского университета  
им. И.М. Сеченова  
читайте на с. 4–6

# Доктор.Ру

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 8 (2020)**

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гинекология.  
Том 19, № 8 (2020)

18+

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 2019 — 0,426

Редактор выпуска

«Доктор.Ру» Гинекология. Том 19, № 8 (2020)  
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор

Научные редакторы

Аполихина И.А., д. м. н., профессор

Байрамова Г.Р., д. м. н.

Бибнева Т.Н., к. м. н.

Глотов А.С., д. б. н.

Гурьева В.М., д. м. н.

Гус А.И., д. м. н., профессор

Дикке Г.Б., д. м. н., доцент

Кирсанова Т.В., к. м. н.

Костин И.Н., д. м. н., профессор

Кузнецова И.В., д. м. н., профессор

Никольская И.Г., д. м. н.

Протасова А.Э., д. м. н., доцент

Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор

Чечнева М.А., д. м. н.

Медицинский советник

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

Главный редактор журнала

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

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

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Куртик Е.Г., Гагальчик О.П.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

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

Фото

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

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

Контакты редакции

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

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366. Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.10.2020

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

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

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 8 (2020)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Академик РАН А.Д. Макацария:** «В последние годы прогресс в клинической гемостазиологии стал мощным импульсом для изменения и обогащения представлений о типичных акушерских осложнениях»

## АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 7–13 **Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2**  
Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайц В.А., Нестеров И.М.
- 14–19 **Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия в анамнезе: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов**  
Баринов С.В., Островская О.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И.
- 20–24 **Анемизирующий синдром у современных женщин — нерешенная мировая проблема. Врачебная тактика**  
Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Федотов Н.Г.
- 25–31 **Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики**  
Гасанова Б.М., Полина М.Л.
- 32–39 **Заболевания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин**  
Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б.
- 40–43 **Клинический случай разрыва ангиомиолипомы почки при беременности**  
Мамонтова И.К., Шевлякова Т.В., Девятова И.Н.
- 44–48 **Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода**  
Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Ульянина Е.В., Исламова Л.Х., Фаткуллина Л.С.
- 49–54 **Низкая фетальная фракция внеклеточной ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга: возможные причины, клиническое значение и тактические решения**  
Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В., Баранов И.И., Канивец И.В., Киевская Ю.К., Коростелёв С.А.
- 55–60 **Идеальный фолат: миф или реальность?**  
Михайлюкова В.А.
- 61–65 **Частота и структура причин мертворождений в зависимости от уровня родовспомогательного учреждения**  
Камилова М.Я., Джонмахмадова П.А., Ишан-Ходжаева Ф.Р.

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 66–70 **3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриодных кист яичников**  
Соломатина А.А., Коноплянников А.Г., Хамзин И.З., Братчикова О.В., Чабиева Л.Б., Степанян Э.С.
- 71–76 **Эффективность физиотерапии в лечении недостаточности мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста**  
Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Белковская М.Э.
- 77–79 **Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии**  
Козлов П.В.
- 80–85 **Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки**  
Виноградова О.П., Артёмова О.И.
- 86–90 **Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза**  
Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенашев В.В.
- 91–95 **Аллергия и рецидивирующий вульвовагинит**  
Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Задорожная И.С., Носова Д.Б.

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 (2019): 0.426

Doctor.Ru Gynecology, Vol. 19, No. 8 (2020):  
Issue Editor

G.M. Savelieva, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

I.A. Apolihina, Professor, Doctor of Medical Sciences

G.R. Bairamova, Doctor of Medical Sciences

T.N. Bebneva, Candidate of Medical Sciences

A.S. Glotov, Doctor of Biological Sciences

V.M. Gurieva, Doctor of Medical Sciences

A.I. Gus, Professor, Doctor of Medical Sciences

G.B. Dikke, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

T.V. Kirsanova, Candidate of Medical Sciences

I.N. Kostin, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.V. Kuznetsova, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.G. Nikolskaya, Doctor of Medical Sciences

A.E. Protasova, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

I.F. Fatkullin, Professor, Doctor of Medical Sciences

M.A. Chechneva, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

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

Journal Director

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

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

E.G. Kurtik, O.P. Galgachy

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: © 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 codes in the Rospechat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.10.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 10,000 emails

# Doctor.Ru

## GYNECOLOGY

PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 8 (2020)

### INTERVIEW

- 4–6 **A.D. Makatsariya, Academician of the Russian Academy of Sciences:** "In recent years, advances in clinical hemostaseology have become a powerful impulse for changing and broadening the understanding of typical obstetric complications"

### OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 7–13 **Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 2**  
I.F. Bezhenar, A.V. Smirnov, R.R. Temirbulatov, K.A. Gabelova, V.A. Shapkaits, I.M. Nesterov
- 14–19 **Optimizing Pregnancy Management in Women with Infertility of Endocrine Origin: Clinical Course of Pregnancy after the Use of Assisted Reproductive Technologies and Delivery Outcomes**  
S.V. Barinov, O.V. Ostrovskaya, I.V. Shamina, Yu.I. Tirskaaya
- 20–24 **The Anemia Syndrome in Contemporary Women: an Unsolved Worldwide Problem. A Therapeutic Approach**  
V.E. Radzinsky, A.V. Solovyeva, N.G. Fedotov
- 25–31 **Pregnancy and Anemia of Various Origin: Effectiveness of a Differentiated Approach**  
B.M. Gasanova, M.L. Polina
- 32–39 **Disorders of the Cervix and Characteristics of Colposcopy in Pregnant Women**  
T.N. Bebneva, G.B. Dikke
- 40–43 **A Clinical Case of Renal Angiomyolipoma Rupture during Pregnancy**  
I.K. Mamontova, T.V. Shevlyakova, I.N. Devyatova
- 44–48 **The diagnostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Growth-Restricted Fetuses**  
I.F. Fatkullin, N.R. Akhmadeev, E.V. Ulyanina, L.Kh. Islamova, L.S. Fatkullina
- 49–54 **Low Fetal Fraction of Cell-free DNA Identified by Non-invasive Prenatal DNA Testing: Possible Causes, Clinical Significance, and Tactics**  
E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, I.I. Baranov, I.V. Kanivets, Yu.K. Kievskaya, S.A. Korostelev
- 55–60 **An Ideal Folate: Myth or Reality?**  
V.A. Mikhailukova
- 61–65 **The Relationship of Rates and Causes of Stillbirth to Obstetric Facility Level**  
M.Ya. Kamilova, P.A. Dzhonmakhmadova, F.R. Ishan-Khodzhaeva

### GYNECOLOGY

- 66–70 **3D-ultrasonography for Assessing Endometrial Receptivity to Implantation after Conservative Surgery for Ovarian Endometriomas**  
A.A. Solomatina, A.G. Konoplyannikov, I.Z. Khamzin, O.V. Bratchikova, L.B. Chabieva, E.S. Stepanyan
- 71–76 **The Efficacy of Physical Therapy in Treatment of Pelvic Floor Distress in Women of Reproductive Age**  
M.R. Orazov, E.S. Silantieva, R.A. Soldatskaya M.E. Belkovskaya
- 77–79 **The Estrogen Component of Menopausal Hormone Therapy as a Preventive Strategy**  
P.V. Kozlov
- 80–85 **The Efficacy of Human Papillomavirus Elimination during Treatment of Cervical Disorders**  
O.P. Vinogradova, O.I. Artemova
- 86–90 **Key Aspects of Treatment for Bacterial Vaginosis**  
A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsaniya, V.V. Kazenashev
- 91–95 **Allergy and Recurrent Vulvovaginitis**  
N.I. Chernova, Yu.N. Perlamutrov, I.S. Zadorozhnaya, D.B. Nosova

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, 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  
**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  
**Дронов И.А.**, к. м. н., 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  
**Ильинович 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  
**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  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**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  
**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  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, 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  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Ревакина 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  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**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  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**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  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**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  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, 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  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**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  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia

**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, 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  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, 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, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «В последние годы прогресс в клинической гемостазиологии стал мощным импульсом для изменения и обогащения представлений о типичных акушерских осложнениях»



*Макацария Александр Давидович — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Действительный член Академии Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (Хьюстон, США). Автор более 1300 научных трудов, в том числе 40 монографий. Под его руководством защищены более 150 кандидатских и докторских диссертаций.*

*Заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, премии РАМН им. В.Ф. Снегирева, премии РАМН им. Л.С. Персианинова. В 2019 г. первым из российских акушеров-гинекологов награжден золотой медалью Вильяма Лили международного общества «Плод как пациент», вручаемой ежегодно одному ученому в мире. Был приглашенным профессором Корнеллского университета (США) и Венского университета (Австрия), почетный профессор Венского университета (Австрия).*

— **Уважаемый Александр Давидович, Вы создатель целого научного направления в нашей стране — гемостазиологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Что изменилось за последние годы в трактовке патогенеза и в лечении нарушений системы гемостаза у беременных, основанном на знаниях о патогенезе?**

— Так получилось, что мои первые научные работы, в частности кандидатская, а позже и докторская диссертации, связаны с ролью нарушений в системе гемостаза в развитии таких опасных

для жизни осложнений беременности, как массивные акушерские кровотечения, сепсис и септический шок.

Надо сказать, что они написаны в 70-е годы XX века, когда клиническая гемостазиология только начинала развиваться и в нашей стране, и за рубежом. Незадолго до этого был открыт синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Сегодня существование синдрома ДВС не вызывает сомнений у научного сообщества и признается универсальным промежуточным звеном в разви-

тии большого количества неотложных состояний и тяжелых системных заболеваний и синдромов. А в те годы появлялись даже публикации с интригующими названиями в стиле «ДВС — миф или реальность?». Сегодня они вызывают улыбку, но тогда учение о ДВС в акушерстве внедрялось с большим трудом.

В то время торжествовала идея гипотонических кровотечений, которые связывали с плохим сокращением матки после родов. Однако и мои научные работы, работы зарубежных коллег, а в дальнейшем и работы моих многочис-

ленных учеников убедительно показали, что значительная, если не бóльшая, часть массивных акушерских кровотечений связана либо с развитием синдрома ДВС, либо со скрытыми (или стертыми), вовремя не распознанными геморрагическими дефектами системы гемостаза (болезнью Виллебранда или другими стертыми дефицитами факторов свертывания крови, тромбоцитопатиями и пр.).

Что же касается проблемы сепсиса и септического шока, то в акушерстве и гинекологии эти состояния часто были ассоциированы с криминальными абортными и их осложнениями, а также послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Модель сепсиса и септического шока уже тогда наглядно демонстрировала явную связь воспаления и нарушений системы гемостаза с развитием синдрома ДВС.

По иронии судьбы надо было случиться пандемии COVID-19, чтобы фокус внимания научного сообщества вновь сместился в сторону нарушений свертывания, синдрома ДВС и воспаления. Стал активно использоваться термин «тромбовоспаление» для обозначения тесной патогенетической связи супервоспаления и процессов гемокоагуляции при этом заболевании, хотя не только «цитокиновым штормом» можно объяснить катастрофическую, плохо контролируемую активацию системного воспалительного ответа организма в условиях тяжелых форм COVID-19.

Еще одна интересная параллель: синдром ДВС был открыт при изучении акушерских осложнений, но патоморфологическую картину, сходную с описанной у умерших от синдрома ДВС беременных и родильниц, Donald McKay обнаружил у скончавшихся после применения напалмового оружия во время Корейской войны.

В последние годы прогресс в клинической гемостазиологии стал мощным импульсом для изменения и обогащения представлений о типичных акушерских осложнениях. Открытие приобретенной иммунной формы тромбофилии — антифосфолипидного синдрома — и генетических форм тромбофилии стало поворотным событием, сравнимым с открытием синдрома ДВС. Благодаря пониманию роли тромбофилии в развитии таких осложнений, как привычное невынашивание беременности, поздние плацента-опосредованные осложнения (преэклампсия, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность и задержка роста плода, отслойка плаценты), изменились подходы к про-

филактике этих осложнений и ведению беременности и родов. Антикоагулянты стали применяться для профилактики и лечения не только тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и типичных акушерских осложнений. В то же время знания о роли тромбофилии (как генетически обусловленной, так и приобретенной) в формировании опасных для жизни тромбоэмболических осложнений значительно расширили возможности медикаментозной протромботической профилактики.

**— Какие клинические и лабораторные данные позволяют заподозрить патологию или изменения в системе гемостаза у пациентки и направить ее на консультацию к гематологу?**

— Среди клинических признаков — кровотечения в анамнезе или косвенные клинические указания на склонность к кровотечениям (обильные и длительные менструации, легкое образование синяков, длительно и плохо заживающие ранки после экстракции зуба или при даже малоинвазивных оперативных вмешательствах); тромбозы в анамнезе или тромбозы/тромбоэмболические осложнения у родственников в молодом возрасте (до 50 лет).

Особое внимание следует уделять и таким осложнениям, как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преэклампсия, отслойка плаценты, задержка роста плода, смерть новорожденного в раннем неонатальном периоде, тромботические осложнения гормональной контрацепции, менопаузальной гормональной терапии и гормональной терапии в рамках использования вспомогательных репродуктивных технологий. Многие экстрагенитальные заболевания также могут стать причиной изменений в системе гемостаза (пороки сердца, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания и пр.), поэтому крайне важно на этапе первичного опроса пациентки и сбора анамнеза тщательно проанализировать возможные факторы риска.

Что касается лабораторных признаков, то, безусловно, наличие лабораторно подтвержденной генетической тромбофилии (мутации *FVLeiden*, протромбина *G20210A*, дефицитов протеинов *C*, *S*) или антифосфолипидных антител, особенно при одновременном присутствии клинических признаков, — повод для получения консультации у специалиста, который владеет знаниями и опытом ведения пациенток с нарушениями системы гемостаза.

То же касается и случаев, когда имеют место удлинение времени свертывания крови неясного генеза (активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового, тромбинового времени) или тромбоцитопении/тромбоцитопатии, эритроцитоз и другие аномалии в клиническом анализе крови.

**— Как должно быть организовано мультидисциплинарное ведение беременности, родов, послеродового периода при нарушениях гемостаза у женщины для обеспечения адекватного антенатального развития плода, минимизации осложнений со стороны матери и плода?**

— Сегодня в результате прогресса в области смежных дисциплин (кардиохирургии, онкологии и пр.), появления относительно нового, все еще недостаточно хорошо изученного раздела акушерства и гинекологии, связанного с применением вспомогательных репродуктивных технологий, а также прогресса в области перинатологии и неонатологии появились и новые проблемы.

Прежде всего, осуществление репродуктивной функции стало возможным у женщин, которые ранее (лет 10–20 назад) не могли рассчитывать на радость материнства. Это женщины, перенесшие в прошлом онкологические заболевания или имеющие онкологическое заболевание на момент беременности. Такие пациентки относятся к группе беременных высокого риска развития тромботических осложнений. Это также пациентки, перенесшие операции на сердце, инсульты и тромбозы, с искусственными клапанами сердца, с аутоиммунными заболеваниями, женщины после экстракорпорального оплодотворения и т.д.

Конечно же, в процессе дородового наблюдения и послеродового ведения необходима слаженная командная работа врачей смежных специальностей (кардиологов, кардиохирургов, онкологов, неврологов). Другая сторона вопроса и немаловажная — ранняя дородовая диагностика внутриутробного страдания плода или ухудшающегося состояния беременной женщины, требующих досрочного родоразрешения.

Нередко преждевременные роды (в том числе вследствие антифосфолипидного синдрома) являются причиной рождения глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В такой ситуации необходима преемственность в работе акушеров, перинатологов и неонатологов. То же касается

и случаев, когда внутриутробно или сразу после родов требуется оперативное вмешательство в связи с врожденными пороками развития плода. Все это невысисимо без слаженной командной работы специалистов.

Еще один крайне важный вопрос, который я хотел бы затронуть, — тромбозы у новорожденных. Сегодня уже возможно диагностировать тромбоз сосудов пуповины внутриутробно, после рождения такие дети обследуются на наличие тромбозов воротной, печеночных вен, вен нижних конечностей и т.д. Нередко при этом обнаруживают генетические формы тромбофилии, нами описан и редкий случай катастрофического антифосфолипидного синдрома у новорожденного.

Своевременная диагностика тромбофилического состояния и тромбозов у новорожденных позволяет повысить шансы на выживание при условии грамотной терапии с использованием антикоагулянтов. Таким образом, не только беременные с тромбофилией, но и плоды и новорожденные этих пациенток требуют пристального внимания и обследования на наличие возможной тромбофилии и тромбозов.

**— Какие новые клинические рекомендации по ведению беременных с риском тромбоза и осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза, разработаны, что в них изменилось, в частности по профилактике тромбоэмболических осложнений?**

— Тот факт, что беременность сопровождается активацией системы гемостаза и повышенной готовностью к развитию тромботических осложнений, уже давно хорошо известен. В то же самое время беременность — не болезнь! И в условиях нормального, то есть физиологического ее протекания тромбоз не должен развиваться, поскольку механизмы антитромботической защиты также начинают работать в усиленном режиме. Тем не менее в условиях предсуществующей генетической тромбофилии или антифосфолипидного синдрома, и/или временных (транзиторных) факторов риска (травм, иммобилизации и т.п.), и/или экстрагенитальных заболеваний, при ожирении и метаболическом синдроме риск тромбоэмболических и типичных акушерских осложнений может значительно повышаться.

Соответственно предусмотрены методы медикаментозной и немедикаментозной (компрессионный трикотаж, план-

тарный массаж и т.п.) профилактики указанных осложнений. Практические рекомендации по ведению беременных с риском тромбоза и осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза, многократно менялись в связи с появлением новых данных о роли тромбофилии и других факторов риска.

Среди последних — рекомендации Royal College of Obstetricians and Gynaecologists от 2018 года и российские рекомендации, которые во многом с ними перекликаются. Основаны они на балльной системе оценки рисков развития тромбозов. Как и любые рекомендации, они не могут претендовать на абсолютную эффективность в профилактике тромбозов, но являются хорошим подспорьем для практических врачей акушеров-гинекологов и позволяют по крайней мере значительно снизить количество тромбозов, ассоциированных с беременностью.

Конечно, надо признать, что в ряде нестандартных случаев необходимы персонализированная оценка индивидуальных факторов риска и персонализированная медикаментозная противотромботическая профилактика.

Основные вопросы, связанные с назначением антикоагулянтов, которые ставились 30 лет назад, актуальны и сегодня: кому назначать (группы риска), какую дозу и как долго?

Не сомневаюсь, что существующие рекомендации будут претерпевать изменения и в дальнейшем.

**— В настоящее время ситуация с распространением COVID-19 остается напряженной, присутствует риск заражения и заболевания беременных женщин. Сегодня в литературе приводятся данные о высоком риске коагулопатических нарушений и гиперфибринолиза у беременных и рожениц с COVID-19. Есть ли данные о нарушении гемостаза у беременных с этим заболеванием в России?**

— Как я в начале нашей беседы уже вскользь упомянул, COVID-19 — типичная модель тромбовоспалительного синдрома. Тяжелые формы сопровождаются развитием так называемого цитокинового шторма, неконтролируемого воспалительного процесса — синдрома системного воспалительного ответа — и как локального тромбоза легочных сосудов, так и синдрома ДВС. Именно тромботические осложнения относятся к наиболее частым причинам смертельных исходов при COVID-19.

Поскольку беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией, то не вызывает сомнений, что в условиях коронавирусной инфекции риск тромботических осложнений и развития синдрома ДВС возрастает, что, конечно, требует назначения антикоагулянтов. А если у беременной женщины одновременно имеет место генетическая тромбофилия или антифосфолипидный синдром, ожирение, диабет, то риски многократно увеличиваются.

**— Как корректируются нарушения гемостаза у беременных с COVID-19?**

— Безусловно, препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин, который не проходит через плацентарный барьер и не обладает тератогенным или эмбриотоксическим эффектом.

**— Как COVID-19 влияет на репродуктивные потери?**

— Иммунная система беременной женщины сложна и достаточно деликатно сбалансирована. Она толерантна к отцовским антигенам и аллогенному плоду, в то же время эффективно выявляет и защищает материнский организм от вторжения патогенных микроорганизмов, оберегая таким образом и женщину, и плод. Поэтому течение заболевания может иметь особенности у беременных.

Тем не менее результаты недавнего метаанализа исследований, посвященных оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусными инфекциями, показали, что беременность в условиях заболевания COVID-19 ассоциируется с более высокими показателями невынашивания, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения и случаев перинатальной смерти.

Хотя изначально не отмечалась вертикальная передача вируса, в последнее время стали появляться сообщения о таких случаях. Иммуноглобулины G проходят через плацентарный барьер в отличие от иммуноглобулинов M. Обладают ли эти антитела у новорожденных протективным эффектом — еще вопрос. В то же время частота тяжелых форм и летальность среди беременных оказались ниже, чем у мужчин и небеременных женщин. Однако необходимы дальнейшие исследования и анализ данных для окончательного суждения об особенностях течения COVID-19 у беременных.

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



# Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2<sup>1</sup>

В.Ф. Беженарь<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, Р.Р. Темирбулатов<sup>1</sup>, К.А. Габелова<sup>1</sup>, В.А. Шапкайц<sup>1, 2</sup>, И.М. Нестеров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров в сыворотке крови острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии преэклампсии (ПЭ) во II триместре беременности.

**Дизайн:** сравнительное групповое проспективное и ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Описание пациенток на первом–третьем этапах исследования приведено в части 1 настоящей статьи. На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 участниц разделили на три группы. I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием ПЭ при беременности, которая, в свою очередь, разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ПЭ на фоне хронической болезни почек (ХБП), 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток с ПЭ без ХБП. II группа (сравнения) — 32 больные с ХБП без ПЭ; III группа (контрольная) — 40 женщин с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Задачами *четвертого этапа* стали ретроспективный анализ уровней биомаркеров и оценка их прогностической значимости в развитии ПЭ. Для этого проведено клинико-лабораторное обследование всех участниц, выполнены фето- и доплерометрия, определены уровни sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, uKIM-1, подокаликсина,  $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-микроглобулинов в I и начале II триместра беременности. Прослежены также акушерские и перинатальные исходы.

**Результаты.** Наибольшей значимостью в прогнозировании ПЭ во II триместре беременности, по полученным нами данным, обладает определение уровней PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%),  $\Delta$ PlGF (93,3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%). Чувствительность метода определения отношения sFlt-1/PlGF на этих сроках беременности составила 89,1%, что свидетельствует о перспективности применения показателя в качестве маркера-предиктора ПЭ. По данным логистического регрессионного анализа, в I триместре наиболее обоснованы определение соотношения sFlt-1/PlGF и измерение уровня sNGAL, во II триместре — показателей  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (между I и II триместром) и sFlt-1/PlGF, содержания PlGF, S-эндоглина, uKIM-1, подокаликсина мочи, sNGAL.

За время проспективного исследования в I группе женщин с ПЭ наблюдались критические нарушения гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод»: 6 (20%) и 8 (22,2%) случаев в 1-й и 2-й подгруппах соответственно. Досрочное родоразрешение у пациенток с исходным синдромом задержки роста плода послужило причиной искусственной вентиляции легких у 22 (73,3%) новорожденных в 1-й и 7 (19,4%) во 2-й подгруппе ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Предшествуя клинической манифестации ПЭ, в сроки 16–24 недели беременности имеют место изменения функции плаценты, приводящие к несущественному нарастанию уровня PlGF по сравнению с концентрациями данного маркера в I триместре. Кроме того, отмечается повышение концентрации sFlt-1, т. е. возникает дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами; нарастает содержание маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулинов, подокаликсина мочи. Полученные данные подтверждают роль эндотелиальной дисфункции в каскаде реакций, способствующих дальнейшему развитию гломеруло- и тубулопатии у беременных с ХБП.

**Ключевые слова:** преэклампсия, предиктивная диагностика, хроническая болезнь почек, sFlt-1, хроническая плацентарная недостаточность, PlGF, S-эндоглин, цистатин С, uKIM-1, подокаликсин,  $\alpha$ 1-микроглобулин,  $\beta$ 2-микроглобулин.

**Вклад авторов:** Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А. — сбор клинического материала, динамическое наблюдение пациенток в течение беременности, статистическая обработка полученных результатов; Шапкайц В.А., Нестеров И.М. — сбор клинического материала, описание групп исследуемых женщин.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайц В.А., Нестеров И.М. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 7–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-7-13

Беженарь Виталий Федорович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Смирнов Алексей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; директор Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Темирбулатов Ринат Рафаилович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: rinattmr@gmail.com

Габелова Карина Александровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующая отделением патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kgabelova@mail.ru

(Окончание на с. 8.)

<sup>1</sup> Часть 1 настоящей статьи опубликована в журнале «Доктор.Ру» Гинекология. 2020. Т. 19. № 6. С. 23–29. — Прим. ред.

# Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 2<sup>1</sup>

V.F. Bezhenar<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, R.R. Temirbulatov<sup>1</sup>, K.A. Gabelova<sup>1</sup>, V.A. Shapkaits<sup>1, 2</sup>, I.M. Nesterov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

<sup>2</sup> Maternity Hospital No. 16 (a Government-funded Healthcare Institution of St. Petersburg); 54A Malaya Balkanskaya St., St. Petersburg, Russian Federation 192283

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the prognostic value, sensitivity, and specificity of biomarkers of acute renal injury (ARI), and of angiogenic factors, in the development of pre-eclampsia (PE) in the second trimester of pregnancy, and determine their diagnostic significance for PE, as well as to compare obstetric and perinatal outcomes experienced by patients.

**Study Design:** This was a comparative, group, prospective and retrospective study.

**Materials and Methods:** The patient groups studied in the first, second, and third phases are described in Part 1 of this article. Based on the distinguishing diagnostic criterion and the outcomes of pregnancy, the 138 patients were divided into three groups. Group I (main) consisted of 66 (47.8%) patients who developed hypertensive disorders during pregnancy, 30 (21.7%) of whom were included in subgroup 1 (CKD) and 36 (26.1%) in subgroup 2 (no CKD). Group II (comparison) was made up of 32 patients with CKD who did not have hypertensive disorders. Group III (control) comprised 40 women with normal pregnancies and no history of reproductive disorders. The fourth phase involved a retrospective analysis of biomarker levels and assessment of their prognostic value for the development of PE. All participants underwent clinical and laboratory examinations and had measurements taken for sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, uKIM-1, podocalyxin, and  $\alpha_1$ - and  $\beta_2$ -microglobulins. Obstetric and perinatal outcomes were traced.

**Study Results:** Levels of the following parameters had the greatest prognostic value in the second trimester of pregnancy: PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%),  $\Delta$ PlGF (93.3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (94%), S-endoglin (94%), and sNGAL (94%). The sensitivity of the sFlt-1/PlGF ratio at this stage of pregnancy was 89.1%, making this parameter a promising predictive marker of PE. Logistic regression analysis showed that it is most reasonable to measure sFlt-1/PlGF and sNGAL levels in the first trimester; and in the second trimester,  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (between the first and second trimesters) and sFlt-1/PlGF as well as levels of PlGF, S-endoglin, uKIM-1, urinary podocalyxin, and sNGAL. In both subgroups of patients with PE, there were critical hemodynamic disruptions in the fetal-placental-maternal system: six (20%) and eight (22.2%) cases in subgroups 1 and 2, respectively. Pre-term delivery in patients with pre-existing intrauterine growth retardation led to the necessity of putting 22 (73.3%) newborns from the first subgroup and seven (19.4%) newborns from the second subgroup on mechanical ventilation ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Some weeks before the clinical onset of PE, at weeks 16-24 of pregnancy, patients develop placental dysfunction, decreases or slight increases in PlGF levels, and elevation of sFlt-1 levels, reflecting an imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors; there is also an increase in the levels of markers of ARI (sNGAL, uKIM-1,  $\beta_2$ - and  $\alpha_1$ -microglobulins, and urinary podocalyxin). The clinical information obtained about perinatal outcomes indirectly confirms the role of the cascade of pathogenic events in chronic placental insufficiency, in the development of generalized endothelial dysfunction.

**Keywords:** pre-eclampsia, predictive diagnosis, chronic kidney disease, sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin,  $\alpha_1$ -microglobulin,  $\beta_2$ -microglobulin.

**Contributions:** Dr. V.F. Bezhenar and Dr. A.V. Smirnov designed the study and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. R.R. Temirbulatov and Dr. K.A. Gabelova collected clinical material, followed up patients during pregnancy, and did statistical analysis of study data. Dr. V.A. Shapkaits and Dr. I.M. Nesterov collected clinical material and described the study groups.

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

**For citation:** Bezhenar V.F., Smirnov A.V., Temirbulatov R.R., Gabelova K.A., Shapkaits V.A., Nesterov I.M. Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 2. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 7–13. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-7-13

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одной из главных причин материнской смертности во всем мире. Существует сходство основной симптоматики ПЭ и хронической болезни почек (ХБП) — это развитие гипертензии как одного из ключевых клинических симптомов. Фиксация ранних признаков нарушения функции почек и, как следствие, своевременная терапия гипертензивных расстройств, обусловленных ХБП, могут служить профилактикой и улучшить текущий и отдаленный прогноз ПЭ в I и II триместрах беременности.

Дифференциальная диагностика между ПЭ и первичной почечной патологией у беременных на основании клинической картины сложна, поэтому исследование биомаркеров ангиогенеза (растворимой FMS-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF), S-эндоглина) позволяет уже в ранние сроки беременности выявить на основании изменений их содержания риски возникновения эндотелиальной дисфункции как ключевого патогенетического механизма развития ПЭ.

Таким образом, изучение раннего патологического изменения функции почек во время беременности при помощи био-

Шапкайтс Владимир Александрович — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», д. м. н., профессор. 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, Малая Балканская ул., д. 54А. E-mail: shapkaits@mail.ru

Нестеров Игорь Михайлович — к. м. н., доцент, заведующий учебной работой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ignester@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 7.)

<sup>1</sup> Part 1 of this article was published in Doctor.Ru Gynecology. Vol. 19, No. 8 (2020), pp. 23–29.

маркеров в сыворотке крови (далее — биомаркеры) является актуальным направлением как для акушерства и гинекологии, так и для нефрологии. Оно поможет понять патофизиологические процессы в почках во время беременности при различных состояниях и будет способствовать ранней диагностике ПЭ.

**Цель исследования:** оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии ПЭ во II триместре беременности.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Настоящее исследование проведено в период с сентября 2015 г. по сентябрь 2018 г. в акушерском отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. Специальные исследования проводились в подразделениях ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ: центральной межклинической лаборатории, лаборатории гомеостаза НИИ нефрологии.

Критерии включения и исключения из исследования, описание пациенток на первом–третьем этапах приведены в части 1 настоящей статьи. Задачами четвертого этапа исследования, представленного в настоящей статье, стали ретроспективный анализ уровней биомаркеров в сыворотке крови, сравнение с полученными в I триместре результатами (см. часть 1 данной статьи) и оценка их прогностической значимости в развитии ПЭ у беременных с ХБП и без нее.

На четвертом этапе (ретроспективно) критерием включения в I (основную) группу стало пороговое значение соотношения sFlt-1/PlGF  $\geq 150,25$ , в группу сравнения — исключение гипертензивных расстройств при беременности на основании дифференциально-диагностического критерия соотношения sFlt-1/PlGF  $< 150,25$ .

Участницы исследования были родоразрешены в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Проведены также клинико-лабораторное обследование всех включенных в исследование пациенток, измерение АД, уровней sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, uKIM-1, подокаликсина,  $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-микроглобулинов, выполнены фето- и доплерометрия. Прослежены акушерские и перинатальные исходы.

Статистическая обработка выполнялась на персональном компьютере с применением специального статистичес-

кого программного обеспечения SPSS Statistics 22.0 для операционных систем Windows. Для оценки и сравнения средних величин использовался коэффициент корреляции по Спирмену. Для большинства показателей при оценке достоверности различий между средними значениями выборок, а также для определения степени корреляции рассчитывалась вероятность ошибки р.

Подготовка данных для проведения дальнейшего анализа выполнялась с помощью SNP\_tools версии 1.61 — свободно распространяемого расширения для MS Excel. Статистическая обработка определенных данных также проводилась в свободно распространяемом программном продукте WINPEPI версии 10.8. Для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна — Уитни для несвязанных совокупностей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

*Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в сыворотке крови во II триместре беременности у пациенток основной группы, группы сравнения и контрольной группы, их прогностическое значение в диагностике преэклампсии.* С целью прогнозирования ПЭ и ее клинических форм у пациенток всех групп в сыворотке крови определены концентрации биомаркеров ОПП и ангиогенных факторов в сроки второго пренатального скрининга (II триместр — 16–24 недели) (табл. 1). У пациенток основной группы концентрация PlGF в среднем снизилась в 2,5 раза по сравнению с показателем в I триместре беременности (см. часть 1 статьи), концентрация sFlt-1 выросла в 2,3 раза в 1-й подгруппе и в 2,1 раза во 2-й по сравнению с таковой в контрольной группе, соотношение sFlt-1/PlGF в 1-й и 2-й подгруппах увеличилось в 2,3 и 1,5 раза по сравнению с показателями в I триместре беременности.

Сравнение динамики уровней маркеров в I и II триместрах показало, что в группе пациенток с ПЭ не происходит увеличение концентрации PlGF к 16–24 неделям в отличие от показателей в контрольной группе и группе сравнения.  $\Delta$ PlGF (разница между показателями PlGF во II и I триместре) в 1-й подгруппе (17,5 пг/мл) была в 3 раза меньше, чем в группе сравнения (58,3 пг/мл), при значении в контрольной группе 62,2 пг/мл. В то же время уровень sFlt-1 многократно увеличился (почти в 2,4 раза по сравнению с таковым в контрольной группе), соотношение sFlt-1/PlGF было 5 раз выше, чем в контрольной группе, изменение соотношения sFlt-1/PlGF в динамике ( $\Delta$ sFlt-1/PlGF) повышено

Таблица 1 / Table 1

**Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 16–24 недели беременности, Me (25-й и 75-й перцентили)**  
**Serum concentrations of biomarkers at weeks 16-24 of pregnancy, Me (25th percentile, 75th percentile)**

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) <sub>3</sub>	Контрольная группа / Control group (n = 40) <sub>4</sub>	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) <sub>1</sub>	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) <sub>2</sub>			
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	18,9 (16–21)	37,3 (33,5–48,8)	55,1 (50,8–61)	68,9 (59,5–79)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,005$
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	3700,5 (3210–4500)	2896,5 (2775–3150)	1950,5 (1530–1990)	1573,5 (1100–1800)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,005$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) <sub>3</sub>	Контрольная группа / Control group (n = 40) <sub>4</sub>	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) <sub>1</sub>	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) <sub>2</sub>			
sFlt-1/PlGF	182 (168–210)	85 (73–96)	33 (20–41)	36 (18–26)	p <sub>1-2</sub> < 0,005 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
ΔPlGF, пг/мл / ΔPlGF, pg/ml	17,5 (14,9–19,4)	35,1 (30,5–41,1)	58,3 (56,7–60,1)	62,2 (52,4–73,3)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
ΔsFlt-1, пг/мл / ΔsFlt-1, pg/ml	1440,5 (1190–1910)	1546 (1381–1945,5)	746,5 (775–721,2)	206,5 (111,5–656)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,005 p <sub>3-4</sub> < 0,05
ΔsFlt-1/PlGF	105 (85–115)	35 (30–39)	11 (8–15)	8 (5–11)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,005 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,005
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	9,96 (9,7–10,12)	8,12 (7,94–8,3)	5,32 (4,91–5,73)	5,41 (5,28–5,54)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	1,09 (1,06–1,12)	0,93 (0,91–0,95)	0,58 (0,57–0,59)	0,53 (0,51–0,55)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	1,21 (0,67–1,75)	1,18 (1,0–1,36)	1,21 (0,96–1,46)	0,61 (0,4–0,82)	p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> < 0,05
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	211,18 (195,97–226,39)	183,31 (170,93–195,69)	82,51 (71,29–93,73)	51,18 (32,17–70,19)	p <sub>1-3</sub> < 0,005 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
β2-микроглобулин, нг/мл / β2-microglobulin, ng/ml	3,13 (1,63–4,63)	2,15 (1,84–2,46)	1,81 (0,41–3,21)	1,39 (1,15–1,63)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
α1-микроглобулин, нг/мл / α1-microglobulin, ng/ml	3,42 (3,39–3,44)	2,15 (2,12–2,19)	2,2 (2,15–2,25)	1,9 (1,79–1,91)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	45,3 (33,5–57,1)	40,2 (38,49–41,91)	35,3 (30,6–40)	30,3 (29–31,6)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05

в 9,5 и 13,1 раза по сравнению с данным параметром в группе сравнения и контрольной группе соответственно (см. табл. 1).

Во II триместре беременности во 2-й подгруппе отмечался рост концентраций sFlt-1 и S-эндоглина по сравнению с I триместром. Их уровни статистически значимо отличались от показателей в группе сравнения и контрольной группе.

Выявлено также нарастание по сравнению со значениями в I триместре концентраций маркеров ОПП (sNGAL, uKIM-1, β2- и α1-микроглобулина, подокаликсина мочи) в 1-й подгруппе во II триместре и превышение этих показателей в группе сравнения и контрольной группе: sNGAL — в 2,6 и 4,1 раза; uKIM-1 — в 1,9 и 2,1 раза; β2-микроглобулина — в 1,5 и 1,8 раза; α1-микроглобулина — в 1,7 и 2,2, раза; подо-

каликсина мочи — в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Наиболее выраженные изменения уровней биомаркеров определялись у пациенток с ранним появлением первых симптомов ПЭ, манифестирующих до 34 недель беременности.

Согласно данным проведенного анализа, наибольшей прогностической значимостью при определении риска развития ПЭ (процент истинно положительных и истинно отрицательных результатов) во II триместре беременности (рис. 1, 2) обладает измерение уровней PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%), ΔPlGF (93,3%), ΔsFlt-1 (92%), ΔsFlt-1/PlGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%). Чувствительность метода определения отношения sFlt-1/PlGF на этих сроках беременности составила 89,1%, что свидетельствует о перспективности

применения показателя в качестве маркера-предиктора ПЭ. В отношении прогноза развития ПЭ, при которой происходит манифестация симптомов до 34 недель (ранняя ПЭ), значимость совокупности исследуемых маркеров более показателна: отмечена более высокая точность прогноза при определении уровней всех исследуемых биомаркеров.

Среди маркеров ОПП наибольшую прогностическую значимость во II триместре беременности в отношении риска развития ПЭ имеет метод определения сывороточной формы NGAL (чувствительность — 89,3%, специфичность — 92,1%).

По данным логистического регрессионного анализа, в I триместре наиболее обосновано измерение sFlt-1/PlGF

(при sFlt-1/PlGF  $\geq 50$  относительный риск (ОР) равен 19,7), а также уровня sNGAL (ОР = 19 при sNGAL  $\geq 70,87$  мг/мл). Во II триместре наиболее перспективна оценка показателей  $\Delta$ sFlt-1/PlGF и sFlt-1/PlGF, содержания PlGF, S-эндоглина, uKIM-1, подокаликсина мочи, sNGAL (табл. 2).

Таким образом, выявление женщин из групп высокого риска развития ПЭ должно быть основано не только на анамнестических и клинично-инструментальных характеристиках, но и на измерении уровней маркеров, свидетельствующих о развитии эндотелиальной дисфункции и обладающих максимальной чувствительностью и специфичностью в ее диагностике.

Рис. 1. ROC-кривая: ангиогенные факторы (II триместр беременности)

Fig. 1. ROC curve: angiogenic factors (2nd trimester of pregnancy)

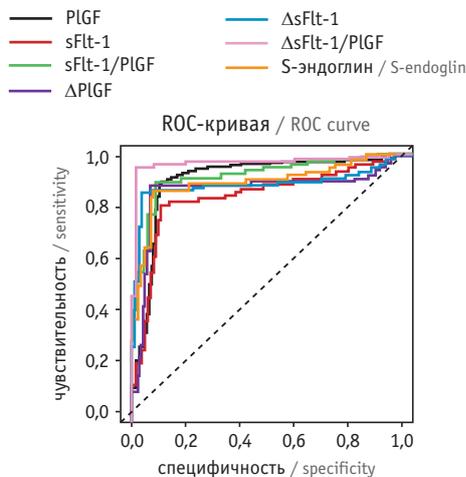


Рис. 2. ROC-кривая: маркеры острого повреждения почек (II триместр беременности)

Fig. 2. ROC curve: markers of acute renal injury (2nd trimester of pregnancy)

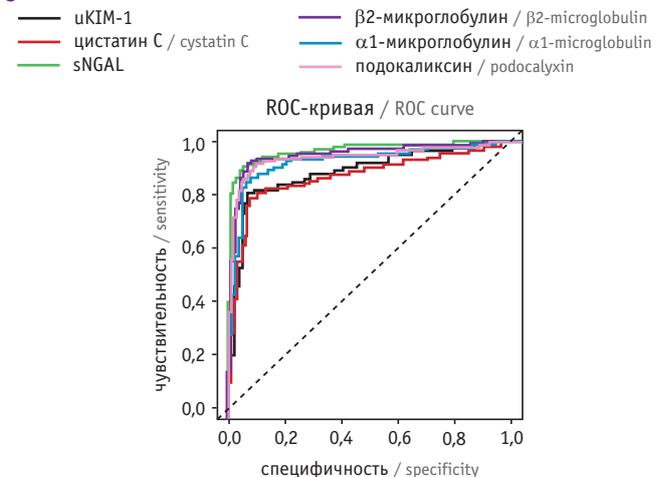


Таблица 2 / Table 2

Результаты логистического регрессионного анализа концентраций биомаркеров для прогнозирования развития преэклампсии

Concentrations of predictive biomarkers of pre-eclampsia: Logistic regression analysis

Биомаркеры / Biomarker	Диагностический порог / Cut-off point	Относительный риск / Relative risk	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	10–14 недель беременности / Weeks 10–14 of pregnancy (n = 138)			16–24 недели беременности / Weeks 16–24 of pregnancy (n = 138)		
				≤	≥	≤	≥	≤	≥
				OR	OR	OR	OR	OR	OR
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	≤ 32	<b>9,1</b>	4,95–16,75	≤ 48,8	<b>19,7</b>	8,3–46,6	≤ 48,8	<b>19,7</b>	8,3–46,6
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	≥ 1570	<b>7,9</b>	4,55–13,79	≥ 2484	<b>12,5</b>	6,4–24,6	≥ 2484	<b>12,5</b>	6,4–24,6
sFlt-1/PlGF	≥ 50	<b>19,7</b>	8,3–46,6	≥ 52	<b>19,6</b>	8,3–46,6	≥ 52	<b>19,6</b>	8,3–46,6
$\Delta$ sFlt-1/PlGF	–	–	–	≥ 19	<b>25,3</b>	9,6–66,3	≥ 19	<b>25,3</b>	9,6–66,3
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	≤ 7,0	12,3	4,46–15,42	≤ 86,0	<b>19</b>	8,0–51,1	≤ 86,0	<b>19</b>	8,0–51,1
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	≥ 0,6	10,1	4,0–12,23	≥ 1,82	<b>19,5</b>	8,8–48,8	≥ 1,82	<b>19,5</b>	8,8–48,8
Цистатин C, мг/л / Cystatin C, mg/l	≥ 1,0	9	3,4–28,2	≥ 3,79	13,4	9,0–51,2	≥ 3,79	13,4	9,0–51,2
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	≥ 70,87	<b>19</b>	8,5–51,2	≥ 210,1	<b>24,9</b>	9,2–65,4	≥ 210,1	<b>24,9</b>	9,2–65,4
$\beta$ 2-микроглобулин, нг/мл / $\beta$ 2-microglobulin, ng/ml	≥ 2,0	8,1	3,2–10,11	≥ 4,5	18,8	6,6–38,8	≥ 4,5	18,8	6,6–38,8
$\alpha$ 1-микроглобулин, нг/мл / $\alpha$ 1-microglobulin, ng/ml	≤ 3,1	8,7	4,1–19,0	≤ 12,5	16,3	8,8–40,23	≤ 12,5	16,3	8,8–40,23
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	≥ 35,0	10	3,9–18,6	≥ 52,0	<b>19,1</b>	7,7–48,2	≥ 52,0	<b>19,1</b>	7,7–48,2

*Течение беременности и перинатальные исходы.* Причиной того, что масса новорожденных ( $1271 \pm 531,9$  г) в 1-й подгруппе женщин была меньше, чем во 2-й подгруппе, группе сравнения и контрольной группе, являлась не только высокая частота преждевременных родов — 25 (83,3%), но и такое проявление хронической плацентарной недостаточности, как синдром задержки роста плода (СЗРП), который встречался при каждой второй беременности в 1-й подгруппе. Обращает на себя внимание, что частота СЗРП во 2-й подгруппе пациенток (47,2%) была сопоставима с таковой в 1-й. Исходя из этого возможно предположить, что наличие хронической почечной патологии у пациенток с ПЭ не влияет на степень плацентарных нарушений.

В обеих подгруппах женщин с ПЭ наблюдались критические нарушения гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод»: 6 (20%) и 8 (22,2%) случаев в 1-й и 2-й подгруппах соответственно.

Досрочное родоразрешение у пациенток с исходным СЗРП послужило причиной развития респираторного дистресс-синдрома плода с последующей ИВЛ у 22 (73,3%) новорожденных в 1-й и 7 (19,4%) во 2-й подгруппе ( $p < 0,0001$ ). Стоит отметить, что в основной группе отсутствовали такие осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные тенденции диагностики большинства заболеваний в настоящее время заключаются в прогнозировании их развития и выявлении ранних доклинических форм. Целесообразность использования уровней маркеров прогнозирования риска ПЭ в качестве инструментов скрининга обоснована данными исследований об эффективности профилактики [1], а также первыми успехами в разработке патогенетической терапии, направленной на восполнение дефицита проангиогенных факторов [2, 3]. В настоящее время разработано множество математических моделей, основанных на совокупности сразу нескольких предикторов и факторов риска ПЭ, однако прогностическая ценность этих моделей недостаточно высока (44–68%) [4–6].

Наиболее успешным оказался метод, предложенный F. Audibert и соавт., показавшими практически 100%-ную прогностическую ценность при небольшом количестве ложноположительных результатов [7]. Несмотря на это, ВОЗ говорит об отсутствии клинически достоверных и воспроизводимых тестов для определения ПЭ у женщин с предрасположенностью к синдрому и без нее [8].

И.С. Сидорова и соавт. разработали двухэтапную систему обследования беременных для выделения степеней риска развития ПЭ с учетом превентивности, персонифицированного и партнерского подхода. Однако авторы признают, что в практическом акушерстве еще нет официально рекомендованного маркера, занимающего центральное место в патогенезе ПЭ, определяющегося до ее клинической манифестации, коррелирующего с тяжестью течения и отсутствующего при нормально протекающей беременности [9].

Полученная нами частота встречаемости ранней ПЭ (данные представлены в части 1 настоящей статьи) несколько превышает литературные данные [10]: за изучаемый период 27 (19,6%) беременностей протекали на фоне ранней ПЭ разной степени тяжести. Высокую частоту ранней формы ПЭ мы объясняем профилем клиники, ориентированной на экстрагенитальную патологию. В структуре экстрагенитальных

заболеваний у беременных с ПЭ основную долю составили заболевания сердечно-сосудистой системы (47,6%), среди которых преобладала гипертоническая болезнь, что согласуется с результатами многих исследований, посвященных обсуждаемой проблеме.

Сердечно-сосудистые заболевания приводят к срыву адаптации, преобладанию нагрузочных факторов гемодинамического и механического характера, что при действии предрасполагающих факторов находит свое отражение в клинике ПЭ. Кроме того, при хронической АГ, как первичной, так и вторичной, изначально имеет место эндотелиальная дисфункция, которая прогрессирует при нарушении имплантации и иммунопатологическом воспалении и некрозе эндотелиоцитов, которые наблюдаются при ПЭ [11].

Почти у половины (45,5%) пациенток основной группы анамнез был отягощен заболеваниями почек, что свидетельствует об их участии в качестве одного из основных патогенетических звеньев в развитии ранней ПЭ.

Анализ акушерского анамнеза показал, что первые роды предстояли 50 (75,8%) беременным с развитием в последующем ПЭ. В настоящее время этот показатель относят к независимым основным факторам развития ПЭ, у таких пациенток риск ПЭ возрастает от 2,4 до 5,4 раза по сравнению с таковым у рожавших ранее женщин. Это объясняется разным ангиогенным профилем перво- и повторнородящих и отличающейся у них иммунной адаптацией к качественно новому состоянию, которым является беременность [12].

При исследовании определено, что у 20% ранее рожавших беременных с тяжелой ПЭ в анамнезе было обсуждаемое осложнение. Данный факт можно объяснить тем, что, несмотря на завершение прошлой патологической беременности, эндотелиальные структуры восстанавливаются не полностью. Кроме того, известно, что концентрации в крови ангиогенных факторов у них превышает таковые у женщин с физиологической беременностью в анамнезе [13, 14]. Таким образом, эти факторы с самого начала беременности препятствуют адекватной инвазии и нормальному ангиогенезу.

Наши результаты совпадают с данными других исследователей о частоте кесарева сечения при тяжелой ПЭ до 80% [15]. Следует отметить, что причиной повышения частоты оперативного родоразрешения при умеренной степени ПЭ являлось наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Ключевым этапом нашего исследования стало определение уровней главных факторов, инициирующих (PlGF, S-эндотелин), сдерживающих (sFlt-1) ангиогенез и имплантацию, а также маркеров ОПП (sNGAL, uKIM-1,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -микроглобулина, подокаликсина мочи, цистатина С). В литературе в основном приводятся результаты исследований изолированного содержания отдельных проангиогенных агентов и их антагонистов, маркеров клеточного воспаления, факторов инвазии трофобласта. Работы, посвященные изучению маркеров ОПП, совместного их действия в комплексе с ангиогенными факторами, не найдены.

Интересно рассмотреть связь sFlt-1/PlGF с молекулами ОПП. Повышенные уровни этих молекул отражают изменение свойств эндотелия и могут являться маркером эндотелиальной дисфункции, что на ранних сроках гестации проявляется в минимальных нарушениях функции почек. По нашему мнению, указанные взаимоотношения связаны с участием sFlt-1 в сосудистом воспалении, эндотелиозе сосудов почечных клубочков, повышении внутрисосудистого свертывания, имеющем место при ПЭ. Почки как орган с наибольшим объемом микроциркуляторного русла при всех

характерных для ПЭ сосудистых изменениях становятся наиболее рано реагирующим органом.

Минимальные нарушения функции повышают концентрации маркеров ОПП. При наличии же предсуществующей почечной патологии в нашем исследовании на фоне ПЭ отмечалось нарастание содержания всех маркеров ОПП, что свидетельствует о прогрессировании почечной дисфункции.

Нами получены значимые различия в концентрациях sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулина в сыворотке крови, подокаликсина в моче беременных между основной, контрольной группой и группой сравнения, уровни цистатина С в группах также различались, однако статистически незначимо.

Обращает на себя внимание высокая прямая взаимосвязь между этими маркерами ОПП, она объясняется повреждением эндотелия почечных клубочков, имеющим место из рассматриваемых групп только при ПЭ. Подобная связь ранее в литературе не описана.

В то же время другие значимые отношения sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулина, подокаликсина с остальными клинико-лабораторными характеристиками не найдены, поэтому, вероятно, стоит рассматривать данные маркеры только как вспомогательные, например в соотношении с показателем sFlt-1/PLGF.

Не обнаружена также значимая взаимосвязь данных факторов с критериями тяжелой ПЭ, но выявлена их корреляция с частотой возникновения наименее благоприятной ранней формы ПЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные динамического анализа концентраций ангиогенных факторов и маркеров острого повреждения почек (ОПП)

свидетельствуют о прогрессировании как эндотелиальной, так и почечной дисфункции в виде гломерулопатии, заключающейся в эндотелиозе почечных гломерул, вторичном развитии тубулопатии на этапе отсутствия клинических признаков преэклампсии (ПЭ). Предшествуя клинической манифестации ПЭ, в сроки 16–24 недели беременности имеют место изменения функции плаценты в виде возникновения ангиогенного дисбаланса, представленного снижением либо несущественным нарастанием уровня PLGF и повышением концентрации sFlt-1; увеличивается содержание маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулинов, подокаликсина мочи. Полученные клинические данные о перинатальных исходах косвенно подтверждают роль патологического каскада реакций при генерализованной эндотелиальной дисфункции в развитии хронической плацентарной недостаточности, гломеруло- и тубулопатии.

Мы предполагаем, что у пациенток с хронической болезнью почек декомпенсация функции эндотелия происходит быстрее, чем у беременных без исходной почечной патологии, что приводит к более агрессивному течению ПЭ, ранней манифестации заболевания и высокой частоте критических нарушений гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод». При оценке прогностической значимости, чувствительности и специфичности ангиогенных факторов и биомаркеров ОПП во II триместре беременности наибольшая точность метода выявлена при определении уровней PLGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PLGF (94%),  $\Delta$ PLGF (93,3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PLGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%), что свидетельствует о перспективности применения данных показателей в качестве маркеров-предикторов ПЭ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведев Б.И., Сундюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2017; 2. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. Ways to prevent pre-eclampsia. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 2. (in Russian)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26296> (дата обращения — 14.01.2020).
2. Gunnarsson R., Åkerström B., Hansson S.R., Gram M. Recombinant alpha-1-microglobulin: a potential treatment for preeclampsia. *Drug Discov. Today*. 2017; 22(4): 736–43. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.12.005
3. Spradley F.T., Tan A.Y., Joo W.S. et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(4): 740–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06783
4. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(1): 66–74. DOI: 10.1002/pd.2660
5. Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R. et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011; 32(8): 598–602. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.05.006
6. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al., eds. *Williams Obstetrics*. N.Y.: McGraw Hill; 2014. 1376 p.
7. Audibert F., Boucoiran I., An N. et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(4): 383.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.014
8. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. et al. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(3): 250–3. DOI: 10.3109/14767058.2012.733771

9. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. и др. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 11–18. [Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A. et al. Causes of maternal mortality associated with pre-eclampsia and eclampsia in Russia in 2013. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 4: 11–18. (in Russian)]
10. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 4–11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late pre-eclampsia: paradigms of pathological biology and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 4–11. (in Russian)]
11. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др., ред. *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1088 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. *Obstetrics: national guide*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 1088 p. (in Russian)]
12. Taylor R., Roberts J., Cunningham F. et al. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Amsterdam: Academic Press; 2014. 484 p.
13. Andersgaard A.B., Acharya G., Mathiesen E.B. et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 143.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032
14. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2019; 23(1): 45–50. [Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2019; 23(1): 45–50. (in Russian)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
15. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. *Гестоз: теория и практика*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с. [Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. *Pre-eclampsia: theory and practice*. М.: MEDpress-Inform; 2008. 272 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 04.06.2020



# Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия в анамнезе: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов

С.В. Баринов<sup>1</sup>, О.В. Островская<sup>1, 2</sup>, И.В. Шамина<sup>2</sup>, Ю.И. Тирская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Омск

<sup>2</sup> АО «Группа компаний «Медси»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оптимизировать ведение беременности и улучшить исход родов у пациенток с эндокринным фактором бесплодия, в отношении которых были применены ВРТ.

**Дизайн:** аналитическое проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 120 пациенток с одноплодной беременностью: 74 женщины с эндокринным фактором бесплодия, перенесшие ЭКО (группа I), и 46 женщин с самостоятельно наступившей беременностью (группа II). Основная группа (I) была разделена на подгруппы IA (n = 44) с комплексным подходом к ведению беременности (акушерский пессарий и микронизированный прогестерон) и IB (n = 30) с применением только микронизированного прогестерона.

**Результаты.** Группы I и II статистически значимо различались по частоте угрозы прерывания беременности: 60,8% (IA — 21/44; IB — 24/30) и 30,4% соответственно. Наиболее часто это осложнение отмечалось в подгруппе IB — в 80,0% случаев, что в 2,6 раза чаще, чем в группе II ( $\chi^2 = 5,700$ ;  $p = 0,029$ ).

Обнаружены также статистически значимые различия групп по частоте преждевременных родов (ПР): в основной группе она была в 5,6 раза выше, чем в контрольной, — 24,3% (IA — 6/44; IB — 12/30) против 4,3% ( $\chi^2 = 4,915$ ;  $p = 0,027$ ). При этом наибольшее превышение контрольного показателя — в 9,3 раза ( $\chi^2 = 10,156$ ;  $p = 0,004$ ) отмечено в подгруппе IB.

**Заключение.** Комплексный подход позволяет пролонгировать беременность, снизить частоту ПР в 2,9 раза и получить доношенную беременность в 86,4% случаев.

**Ключевые слова:** беременность, ЭКО, ВРТ, акушерские осложнения, перинатальные исходы, акушерский пессарий Dr. Arabin.

**Вклад авторов:** Баринов С.В. — разработка идеологии и дизайна исследования, научное редактирование и утверждение рукописи для публикации; Островская О.В. — сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шамина И.В. — разработка идеологии и дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Тирская Ю.И. — разработка дизайна исследования, статистический анализ, подбор литературы.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Баринов С.В., Островская О.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И. Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 14–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-14-19



# Optimizing Pregnancy Management in Women with Infertility of Endocrine Origin: Clinical Course of Pregnancy after the Use of Assisted Reproductive Technologies and Delivery Outcomes

S.V. Barinov<sup>1</sup>, O.V. Ostrovskaya<sup>1, 2</sup>, I.V. Shamina<sup>2</sup>, Yu.I. Tirskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 12 Lenin St., Omsk, Russian Federation 644043

<sup>2</sup> AO Medsi Group of Companies; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow, Russian Federation 111674

## ABSTRACT

**Study Objective:** To optimize pregnancy management and improve delivery outcomes in women with infertility of endocrine origin after the use of assisted reproductive technologies (ART).

Баринов Сергей Владимирович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 4143-6460. <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>. E-mail: barinov\_omsk@mail.ru

Островская Ольга Васильевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, врач — акушер-гинеколог АО «ГК «Медси». 111674, Россия, г. Москва, ул. Солянка, д. 12, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8251-5968. <https://orcid.org/0000-0001-8917-6560>. E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

Шамина Инна Васильевна — к. м. н., врач — акушер-гинеколог АО «ГК «Медси». 111674, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4670-4866. <https://orcid.org/0000-0002-9983-4296>. E-mail: innadocsever@rambler.ru

Тирская Юлия Игоревна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 5608-4182. <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

**Study Design:** This was an analytical prospective study.

**Materials and Methods:** One hundred and twenty patients with singleton pregnancy were observed: 74 women with infertility of endocrine origin who had undergone *in vitro* fertilization (IVF) (Group I) and 46 women who became pregnant spontaneously (Group II). The main group (Group I) was divided into subgroup IA (n = 44), in which a comprehensive approach to pregnancy was applied (obstetric pessary and micronized progesterone), and subgroup IB (n = 30) consisting of patients for whom micronized progesterone alone was used.

**Study Results:** Groups I and II differed significantly in miscarriage risk rates: 60.8% and 30.4%, respectively. This complication was most often observed in subgroup IB (80.0%), 2.6 times more often than in Group II ( $\chi^2 = 5.700$ ;  $p = 0,029$ ).

There were also statistically significant differences between the groups in the rate of preterm delivery (PD), which was 5.6 times higher in the main group than in the control group (24.3% vs. 4.3%,  $\chi^2 = 4.915$ ;  $p = 0.027$ ). The greatest difference from the control group (9.3 times higher rate) was observed in subgroup IB ( $\chi^2 = 10.156$ ;  $p = 0.004$ ).

**Conclusion:** A comprehensive approach makes it possible to prolong pregnancy, reduce rates of PD by a factor of 2.9 and achieve full-term pregnancies in 86.4% of cases.

**Keywords:** pregnancy, IVF, ART, obstetric complications, perinatal outcomes, Arabin pessary.

**Contributions:** Dr. S.V. Barinov participated in developing the idea of the study and its design, was a scientific co-editor, and approved the final version submitted for publication. Dr. O.V. Ostrovskaya collected clinical material, did statistical processing, analysis and interpretation of data, and wrote the paper. Dr. I.V. Shamina participated in developing the idea of the study and its design and was a scientific co-editor of the manuscript. Dr. Yu.I. Tirskeya participated in developing the design of the study, did statistical analysis of data, and selected sources from the literature.

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

**For citation:** Barinov S.V., Ostrovskaya O.V., Shamina I.V., Tirskeya Yu.I. Optimizing Pregnancy Management in Women with Infertility of Endocrine Origin: Clinical Course of Pregnancy after the Use of Assisted Reproductive Technologies and Delivery Outcomes. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 14–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-14-19

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современного акушерства является профилактика осложненного течения беременности и репродуктивных потерь в группах высокого риска [1–4]. В последнее десятилетие во многих странах мира отмечается все большее количество бесплодных браков. По данным литературы, в мире насчитывается более 70 млн человек, страдающих бесплодием и нуждающихся в лечении. В России бесплодны 4,0–4,5 млн супружеских пар [5–8]. Несмотря на успехи современной медицины, бесплодие остается острой медико-социальной проблемой [9, 10].

Среди методов лечения бесплодия наиболее эффективны ВРТ. Однако наступление беременности в программах ЭКО является лишь начальным этапом, перед акушерами стоит задача обеспечить благоприятное течение беременности и рождение здоровых детей. Беременность, наступившая в результате ЭКО, нередко бывает многоплодной и имеет высокий риск развития, невынашивания и преждевременных родов, преэклампсии, плацентарной недостаточности и низкой массы тела новорожденного [11–13]. Данные акушерские осложнения, как правило, связывают с поздним репродуктивным возрастом женщин, с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, влиянием стимуляции суперовуляции на гормональный фон и параметры гемостаза [14–17]. Несмотря на значительные успехи в области прогнозирования, лечения и профилактики акушерских осложнений беременности после ВРТ, вопросы, связанные с развитием и коррекцией многих из них, требуют дальнейших исследований [11].

Один из путей снижения частоты преждевременных родов состоит в своевременном выявлении и устранении симптомов угрозы прерывания беременности. Исследования, посвященные этой проблеме, в основном проводятся на этапе с 18–19 до 23 недель гестации с акцентированием внимания на укорочении шейки матки по данным трансвагинальной цервикометрии. Между тем уменьшение длины шейки матки может начинаться с 14–16 недель, то есть с первой половины второго триместра, особенно при наличии истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), характеризующейся бессимптомным укорочением шейки матки [18].

**Цель исследования:** оптимизировать ведение беременности и улучшить исход родов у пациенток с эндокринным фактором бесплодия, в отношении которых были применены ВРТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии № 2 Омского государственного медицинского университета Минздрава России (заведующий кафедрой — Баринов С.В.) на базе Омской областной клинической больницы, отделения репродуктивной и перинатальной медицины (главный врач — Полежаев К.Л.) в период 2016–2018 гг. и на базе Группы компаний «Медси», КДЦ на Солянке, отделения урогинекологии (главный врач — Евдокимова Н.В.) в период 2018–2019 гг.

Под наблюдением находились 120 женщин с одноплодной беременностью. Основную группу (группу I) составили 74 женщины с эндокринным фактором бесплодия, перенесшие ЭКО. В контрольную группу (группу II) были включены 46 практически здоровых женщин с самостоятельно наступившей беременностью.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–45 лет;
- беременность после ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия;
- отягощенный акушерский и гинекологический анамнез;
- одноплодная беременность.

Критерии исключения:

- мужской и трубный факторы бесплодия;
- внематочная беременность после ВРТ;
- беременность с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода;
- наследственные тромбофилии в анамнезе;
- многоплодная беременность;
- пролабирование плодного пузыря;
- дородовое излитие околоплодных вод;
- признаки острой инфекции;
- злоупотребление алкоголем и наркотиками.

В процессе исследования в зависимости от тактики ведения беременности основная группа была разделена на две подгруппы: IA (n = 44) с комплексным подходом (все беременные этой подгруппы получали микронизированный прогестерон при формировании ИЦН, а при укорочении шейки матки до 15–25 мм накладывался акушерский пессарий Dr. Arabin с целью ее коррекции) и IB (n = 30) с применением только микронизированного прогестерона. В нашем исследовании ИЦН сформировалась у 59,4% (44/74) беременных основной группы.

Перфорированный силиконовый пессарий Dr. Arabin для коррекции ИЦН в подгруппе IA вводили в сроки 14–24 недель. Для каждой пациентки размер пессария подбирался индивидуально в соответствии с инструкцией. Микронизированный прогестерон беременные основной группы получали вагинально согласно клиническим рекомендациям: с 5-й по 8-ю неделю гестации по 600 мг/сут, с 8-й по 12-ю неделю по 400 мг/сут, далее до 32-й недели беременности в суточной дозе 200 мг [19].

В исследовании изучали данные анамнеза, особенности течения беременности и родов, лабораторные показатели и клинические признаки, результаты УЗИ и доплерометрии. УЗИ выполняли на аппарате Voluson TME8/E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Австрия), при этом оценивали состояние шейки матки (цервикометрия), состояние плода, околоплодных вод и плаценты.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Для выявления статистической взаимосвязи между факторами применяли непараметрические методы с использованием коэффициента Спирмена. Сравнение относительных величин проводили с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Статистически значимые различия констатировали при значениях  $\chi^2 \geq 3,84$ . Для парного сравнительного анализа по качественным переменным использовали критерий Манна — Уитни.

*Этические принципы.* Работа выполнена на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании в соответствии с Правилами клинической практики (англ. Good Clinical Practice) в Российской Федерации<sup>1</sup> и одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава России (выписка из протокола № 46/1 от 18.11.2019).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реализации поставленной цели проведен анализ течения беременности и исходов родов у пациенток исследуемых групп. Все женщины имели одноплодную беременность, находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст составил  $32,1 \pm 5,6$  года (в подгруппе IA — 31,1 года, IB — 31,8, в группе контроля — 33,3 года). Большинство пациенток основной группы были первородящими — 82,4% (61/74). Среди беременных группы контроля преобладали повторнородящие — 69,6% (32/46). Статистически значимых различий в социальном статусе между группами не выявлено, преобладали работающие пациентки с высшим образованием: 73,0% (54/74) в основной группе, 76,1% (35/46) — в контрольной.

Показаниями для проведения процедуры ЭКО в основной группе были факторы эндокринных нарушений: синдром поликистозных яичников наблюдался у 68,9% (51/74) женщин, гиперандрогенемия надпочечникового генеза — у 10,8% (8/74), гиперандрогенемия смешанного генеза — у 20,3% (15/74). Сочетанный фактор бесплодия (сочетание с эндометриозом, хроническим эндометритом) отмечался в 35,1% (26/74) случаев.

Все пациентки основной группы имелиотягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез: преждевремен-

ные роды были зарегистрированы в 9,4% (7/74) случаев; частота рубцов на матке от предыдущих оперативных вмешательств составила 10,8% (8/74); миома матки больших размеров выявлена у 10,8% (8/74) женщин; воспалительные заболевания женских половых органов страдали 40,5% (30/74) обследуемых. В группе контроля осложненный акушерско-гинекологический анамнез встречался значительно реже: преждевременные роды были зарегистрированы в 6,5% (3/46) случаев; воспалительными заболеваниями женских половых органов страдали 17,4% (8/46) женщин, эндометриозом — 4,3% (2/46); в 6,5% (3/46) наблюдений беременность сочеталась с миомой матки малых размеров.

Группы I и II были сопоставимы по экстрагенитальной патологии. В структуре последней ведущее место занимали хроническая железодефицитная анемия (31,1% (23/74) в группе I и 30,4% (14/46) в группе II), болезни мочевыделительной системы (40,5% (30/74) и 34,8% (16/46) соответственно) и сердечно-сосудистой системы (50,0% (37/74) и 30,4% (14/46) соответственно). Признаки инфицирования герпес-вирусами встречались у 29,7% (22/74) женщин основной группы и 19,6% (9/46) — контрольной. Патология органов пищеварительной системы у пациенток основной группы отмечалась в 16,2% (12/74) случаев, а в группе контроля — в 15,2% (7/46). Заболевания щитовидной железы выявлены у 18,9% (14/74) и 15,2% (7/46) женщин соответственно.

Анализ частоты осложнений беременности в группах (*табл. 1*) показал отсутствие статистически значимых различий в частоте возникновения внутриутробных инфекций во время беременности, умеренной и тяжелой преэклампсии, неспецифического вагинита. В то же время выявлены статистически значимые отличия от группы контроля обеих подгрупп основной группы по частоте угрозы прерывания беременности (IA:  $\chi^2 = 5,704$ ,  $p = 0,017$ ; IB:  $\chi^2 = 5,700$ ,  $p = 0,029$ ) и подгруппы IB по частоте кровотечений во время беременности ( $\chi^2 = 7,163$ ;  $p = 0,008$ ). В целом в группе I кровотечения наблюдались у 9,4 (7/74) беременных, в группе II кровотечений во время беременности не было.

Как видно из *таблицы 1*, в подгруппе IB частота угрозы прерывания беременности была максимальной — 80,0%, что в 2,6 раза больше, чем в группе контроля (30,4%), и на 67,7% больше, чем в подгруппе IA (47,7%). В подгруппе IB отмечена также наибольшая частота кровотечений во время беременности — 13,3%. По нашему мнению, высокие показатели по этим нозологиям в подгруппе IB связаны с особенностью течения беременности после ЭКО. В данной подгруппе беременных не проводилась коррекция ИЦН акушерским пессарием Dr. Arabin.

Как отмечено выше, группы не имели статистически значимых различий в частоте возникновения умеренной и тяжелой преэклампсии. При этом данная патология чаще наблюдалась в основной группе исследования, а наибольший ее процент отмечен в подгруппе IA — 11,4% против 10,0% в подгруппе IB и 8,7% в группе контроля (см. *табл. 1*). Полагаем, что повышенная частота преэклампсии в основной группе связана с тем, что формирование плацентации в ней часто происходило на фоне характерных для пациенток после ЭКО пониженных значений плацентарного фактора роста (англ. Placental Growth Factor, PlGF) [20].

<sup>1</sup> Утверждены Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. — Прим. авт.

Осложнения беременности у женщин сравниваемых групп  
Complications of pregnancy in the groups studied

Осложнения / Complication	Подгруппа IA / Subgroup IA (n = 44)		Подгруппа IB / Subgroup IB (n = 30)		Группа II / Group II (n = 46)		$\chi^2, p$		
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	IA/IB	IA/II	IB/II
Угроза прерывания беременности / Miscarriage risk	21	47,7	24	80,0	14	30,4	5,031; 0,025	5,704; 0,017	5,700; 0,029
Признаки внутриутробной инфекции во время беременности / Signs of intrauterine infection during pregnancy	8	18,2	7	23,3	9	19,6	0,466; 0,495	0,076; 0,784	0,648; 0,421
Умеренная и тяжелая преэклампсия / Moderate or severe pre-eclampsia	5	11,4	3	10,0	4	8,7	1,339; 0,248	0,353; 0,553	0,215; 0,643
Кровотечения во время беременности / Bleeding during pregnancy	3	6,8	4	13,3	0	0,0	2,102; 0,148	3,243; 0,072	7,163; 0,008
Неспецифический вагинит / Non-specific vaginitis	2	4,5	5	16,7	6	13,0	1,989; 0,159	0,768; 0,381	0,170; 0,681

Анализ частоты кровотечений в родах в основной и контрольной группах (табл. 2) выявил, что в основной группе данную патологию диагностировали у 8,1% (6/74) женщин. Показатель в основном сформирован за счет подгруппы IA — на эту подгруппу пришлось 5 из 6 случаев кровотечения, а частота кровотечений в ней составила 11,4%, что в 3,45 раза чаще, чем в подгруппе IB (3,3%). В группе контроля кровотечений в родах отмечено не было (при сравнении с подгруппой IA:  $\chi^2 = 5,535$ ;  $p = 0,019$ ). В подгруппе IA обнаружен также высокий процент оперативного родоразрешения — 38,6% в сравнении с 13,0% в группе контроля ( $\chi^2 = 6,257$ ;  $p = 0,013$ ).

Предполагаем, что высокие показатели частоты кровотечений в родах и оперативных родов в подгруппе IA связаны с особенностями анамнеза беременных и осложнениями течения беременности после ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия.

Беременность закончилась срочными родами у 75,7% (56/74) пациенток в основной группе и 95,7% (44/46) в группе контроля. Преждевременные роды регистрировались у 24,3% (18/74) женщин в основной группе и статистически значимо реже — у 4,3% (2/46) в контрольной ( $\chi^2 = 4,915$ ;  $p = 0,027$ ). Наибольшая разница отмечена между

Таблица 2 / Table 2

Осложнения в родах у женщин сравниваемых групп  
Complications during labor in the groups studied

Осложнения / Complication	Подгруппа IA / Subgroup IA (n = 44)		Подгруппа IB / Subgroup IB (n = 30)		Группа II / Group II (n = 46)		$\chi^2, p$		
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	IA/IB	IA/II	IB/II
Кровотечение в родах / Bleeding during labor	5	11,4	1	3,3	0	0,0	1,544; 0,215	5,535; 0,019	1,554; 0,213
Преждевременный разрыв плодных оболочек / Premature membrane rupture	2	4,5	4	13,3	7	15,2	1,849; 0,174	2,846; 0,092	0,052; 0,820
Преждевременные роды / Premature delivery:									
• всего / total	6	13,6	12	40,0	2	4,3	6,108; 0,027	0,002; 0,964	10,156; 0,004
• 22 нед., 0 дней — 27 нед., 6 дней / between 22 weeks and 0 days and 27 weeks and 6 days	1	2,3	2	6,7	0	0,0	0,885; 0,347	1,057; 0,304	3,150; 0,076
• 28 нед., 0 дней — 33 нед., 6 дней / between 28 weeks and 0 days and 33 weeks and 6 days	1	2,3	4	13,3	0	0,0	3,864; 0,043	1,057; 0,304	6,474; 0,011
• 34 нед., 0 дней — 36 нед., 6 дней / between 34 weeks and 0 days and 36 weeks and 6 days	4	9,1	6	20,0	2	4,3	1,816; 0,178	0,813; 0,368	4,723; 0,030
Оперативные роды / Operative delivery	17	38,6	6	20,0	6	13,0	2,892; 0,090	6,257; 0,013	0,661; 0,417

подгруппой IB и группой II: 40,0% и 4,3% соответственно, показатель подгруппы IB превысил контрольный в 9,3 раза ( $\chi^2 = 10,156$ ;  $p = 0,004$ ). Частота преждевременных родов в разные сроки гестации представлена в *таблице 2*. Средний срок родоразрешения в группах I и II составил  $31,4 \pm 3,64$  и  $30,2 \pm 3,94$  недели соответственно.

При анализе отношения шансов (ОШ) срочных родов в группах в зависимости от способа получения беременности выявлено, что ОШ срочных родов в группе контроля в 7,2 раза выше, чем в основной группе. ОШ рождения доношенных новорожденных в подгруппе А основной группы (с коррекцией ИЦН акушерским пессарием Dr. Arabin) в 4,2 раза выше, чем в подгруппе В (с применением только микронизированного прогестерона), но в 3,5 раза ниже, чем в группе контроля (*рис.*).

Обнаружена отрицательная корреляция между использованием пессария в сочетании с микронизированным прогестероном и вероятностью возникновения преждевременных родов ( $r = 0,6$ ).

Анализ состояния новорожденных выявил статистически значимые различия между основной и контрольной группами по показателям как доношенных, так и недоношенных детей. Средний вес доношенного новорожденного в основной группе составил  $3210,4 \pm 744,5$  г, в группе контроля —  $3276,0 \pm 413,2$  г ( $p = 0,009$ ). Средний вес недоношенного новорожденного в группах I и II равнялся  $1428 \pm 531,5$  г и  $1953,8 \pm 305,9$  г соответственно ( $p = 0,003$ ).

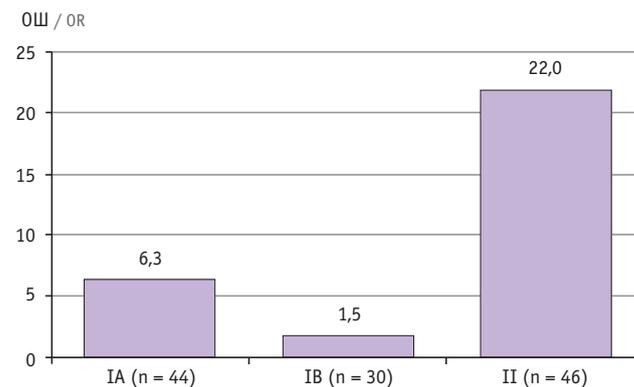
В основной группе исследования живыми родились 73 ребенка. В одном случае (1,4%) произошла антенатальная гибель плода (весом 3150 г), причиной явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в сроке 38 недель. Ранняя неонатальная смерть в основной группе зарегистрирована в 2,7% (2/73) случаев, причинами были внутриутробная инфекция и врожденный порок сердца. В группе контроля ни одного случая антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти не было.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Девятова Е.А. Аномалии расположения и прикрепления плаценты — факторы риска недонашивания беременности, кесарева сечения и неблагоприятных исходов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016; 3(13): 17–24. [Devyatova E.A. Anomalies in the location and attachment of the placenta are risk factors for miscarriages, caesarean sections and adverse perinatal outcome. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016; 3(13): 17–24. (in Russian)]
2. Liu L., Johnson H., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2151–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1
3. Баринов С.В., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Белинина А.А. и др. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного пессария и серкляжа. *Акушерство и гинекология*. 2019; 1: 140–8. [Barinov S.V., Artyumuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaia Y.I., Belinina A.A. et al. Experience in managing pregnant women at high risk for preterm birth, by using a dome-shaped obstetric pessary and cerclage. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 1: 140–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.1.140-148
4. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека. Берлин, 18–21 марта 2015 года. [Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council in the framework of the 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18–21 2015. (in Russian)]

Рис. Отношение шансов срочных родов в исследуемых группах

Fig. Odds ratio for term delivery in the groups studied



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что беременность и роды после ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия сопряжены с такими осложнениями, как угроза прерывания беременности, преэклампсия умеренной и тяжелой степени, кровотечения во время беременности.

У 59,4% (44/74) беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия происходило формирование истмико-цервикальной недостаточности. В сравнении с использованием только вагинального микронизированного прогестерона комплексный подход к ведению беременных с применением также акушерского пессария Dr. Arabin позволил пролонгировать беременность, снизить частоту преждевременных родов в 2,9 раза (в том числе ранних преждевременных родов в 5,8 раза) и получить доношенную беременность в 86,4% (38/44) случаев, что на 26,4% чаще, чем в подгруппе беременных с назначением только микронизированного прогестерона (60,0%).

5. Долбина А.Ю. Вспомогательные репродуктивные технологии: особенности течения беременности и исходы родов. *Сибирский медицинский журнал*. 2005; 1: 20–3. [Dolbina A.Yu. Assisted reproductive technologies: features of the course of pregnancy and outcomes of childbirth. *Siberian Medical Journal*. 2005; 1: 20–3. (in Russian)]
6. Назаренко Т.А., Лысяя Т.Н., Смирнова А.А., Байбарина Г.В. Ведение ранних сроков беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий. [Nazarenko T.A., Lysaya T.N., Smirnova A.A., Baybarina G.V. Management of early pregnancy after the use of assisted reproductive technologies. (in Russian)]. URL: <http://www.nycomed.ru/> (дата обращения — 30.04.2020).
7. Сосновская Т.С. Бесплодие как социально-демографическая проблема России. В кн.: Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования. Электронный сборник статей по материалам XXXII Студенческой международной научно-практической конференции. 2017: 34–7. [Sosnovskaya T.S. Infertility as socially and demographic problem of Russia. In the book: Scientific community of students. Cross-disciplinary researches the Electron collection of articles on materials XXXII of a student's international scientific and practical conference. 2017: 34–7. (in Russian)]
8. Янгуразова У.Р. Востребованность репродуктивных технологий. Вестник БГПУ им. М. Акумулы. 2015; 4: 145–8. [Yangurazova U.R. The demand for reproductive technology. *Bulletin of the Belarusian State Pedagogical University named after M. Akmulla*. 2015; 4: 145–8. (in Russian)]
9. Тихомирова К.Г., Максимов П.А. Экстракорпоральное оплодотворение — основной вид вспомогательных репродук-

- тивных технологий. Молодой ученый. 2017; 14(2): 50–3. [Tikhomirova K.G., Maksimov R.A. In vitro fertilization is the main type of assisted reproductive technology. Young scientist. 2017; 14(2): 50–3. (in Russian)]
10. Гонtareва А.В., Каленова М.Ю., Кнышова Л.П. Бесплодие как медико-демографическая и социальная проблема. Материалы XIX Международной научно-практической конференции. В сб.: Научные исследования и разработки. Москва, 2017: 376–7. [Gontareva A.V., Kalenova M.Yu., Knyshova L.P. Infertility as a medical demographic and social problem. Materials of the XIX International scientific-practical conference. In the collection: Research and development. Moscow, 2017: 376–7. (in Russian)]
  11. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Полетова Т.Н., Прилуцкая С.Г. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: особенности клинического течения и исходы. Проблемы репродукции. 2017; 23(1): 103–9. [Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Poletova T.N., Prilutskaya S.G. Pregnancy after in vitro fertilization: clinical features and outcomes. Problems of reproduction. 2017; 23(1): 103–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro2017231103-109
  12. Шелаева Е.В., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Особенности ведения беременности высокого риска после процедуры экстракорпорального оплодотворения (описание и обсуждение клинического наблюдения). Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(6): 112–8. [Shelaeva E.V., Musina E.V., Yarmolinskaya M.I. Features of high-risk pregnancy after the in vitro fertilization procedure (description and discussion of clinical observation). Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018; 67(6): 112–8. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD676112-118
  13. Баринов С.В., Шамина И.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Дикке Г.Б., Ледовских И.О. и др. Применение акушерского силиконового пессария куполообразной формы у беременных с предлежанием плаценты как метод профилактики ранних преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 54–60. [Barinov S.V., Shamina I.V., Lazareva O.V., Tirskaia Yu.I., Dikke G.B., Ledovskikh I.O. The use of obstetric silicone pessary dome-shaped in pregnant women with placenta previa as a method of prevention of early preterm birth. Obstetrics and gynecology. 2018; 1: 54–60. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.1.54-60
  14. Marianowski P., Dąbrowski F.A., Zyguła A., Wielgoś M., Szymusik I. Do We Pay Enough Attention to Culture Conditions in Context of Perinatal Outcome after In Vitro Fertilization Up-to-Date Literature Review. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 1–6. DOI: 10.1155/2016/3285179
  15. Буранова Ф.В. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2011; 6: 9–16. [Buranova F.V. Actual aspects of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of placental insufficiency in pregnant women after in vitro fertilization. Obstetrics and gynecology. 2011; 6: 9–16. (in Russian)]
  16. Алехина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2018; 1: 22–6. URL: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-22-26> (дата обращения — 30.04.2020). [Alekhina A.G., Petrov Yu.A., Blesmanovich A.E. Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of our time. Medical and pharmaceutical magazine "Pulse". 2018; 1: 22–6. URL: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-22-26> (Accessed April 30, 2020) (in Russian)]
  17. Маясина Е.Н., Обоскалова Т.А. Синдром гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения. Уральский медицинский журнал. 2010; 3: 74–6. [Mayasina E.N., Oboskalova T.A. Ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization programs. Ural Medical Journal. 2010; 3: 74–6. (in Russian)]
  18. Астраханцева М.М. Угроза прерывания беременности во втором триместре. Диагностика. Прогнозирование. Терапия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 166 с. [Astrakhanцева M.M. The threat of termination of pregnancy in the second trimester. Diagnostics. Forecasting. Therapy. Astrakhanцева: Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical Sciences. Moscow, 2018. 166 s. (in Russian)]
  19. Серов В.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2018. 169 с. [Serov V.N. Assisted reproductive technologies and artificial insemination: clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2018. 169 s. (in Russian)]
  20. Баринов С.В., Шамина И.В., Островская О.В., Фрикель Е.А., Тирская Ю.И., Лазарева О.В. и др. Роль трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста в развитии осложнений беременности у женщин после применения экстракорпорального оплодотворения. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 4: 1–8. [Barinov S.V., Shamina I.V., Ostrovskaya O.V., Frikel E.A., Tirskaia Yu.I., Lazareva O.V. et al. The role of trophoblastic beta-1-glycoprotein and placental growth factor in the development of pregnancy complications in women after the application of in vitro fertilization. Trans-Baikal Medical Bulletin. 2018; 4: 1–8. (in Russian)] D

Поступила / Received: 12.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 17.06.2020



# Анемизирующий синдром у современных женщин — нерешенная мировая проблема. Врачебная тактика

В.Е. Радзинский, А.В. Соловьёва, Н.Г. Федотов

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить частоту и распространенность анемизирующего синдрома вне и во время беременности, пути его преодоления. **Основные положения.** Анемизирующий синдром — самое частое нарушение здоровья у современных женщин. Основной причиной дефицита железа у женщин репродуктивного возраста являются аномальные маточные кровотечения (АМК). Анемизация женщин значительно снижает производительность труда и качество жизни, увеличивает частоту и тяжесть осложнений у беременных и рожениц, вносит существенный вклад в структуру причин материнской смертности, а также заболеваемости плода и новорожденного. Лечение анемии во время беременности представляет определенные трудности: от первого триместра к моменту родов потребность в железе увеличивается 8-кратно, поэтому нормализация уровня гемоглобина происходит медленно. Железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек) представляет собой трехвалентное железо — гидроксид-полимальтозный комплекс, по эффективности эквивалентный препаратам железа сульфата, но отличающийся от них значительно лучшей переносимостью и удобством приема. Контролируемая абсорбция железа из полимальтозного комплекса посредством активного транспорта позволяет минимизировать риск повышения концентрации сывороточного железа, не связанного с трансферрином, что обеспечивает высокую безопасность, отсутствие риска передозировки и отравлений.

**Заключение.** Поскольку анемизирующий синдром — это самое распространенное нарушение гомеостаза у женщин репродуктивного возраста и наиболее частой его причиной являются частые и обильные менструации (АМК), приоритетна роль акушера-гинеколога в выявлении нарушений менструального цикла, подборе терапии с целью уменьшения объема теряемой крови. Гинеколог также совместно с терапевтом (гематологом) принимает участие в лечении ЖДА.

**Ключевые слова:** анемизирующий синдром, железодефицитная анемия, аномальные маточные кровотечения, железа (III) гидроксид полимальтозат.

**Вклад авторов:** Радзинский В.Е. — разработка концепции статьи, сбор материала, оформление и утверждение статьи для публикации; Соловьёва А.В. — сбор материала, написание обзора, оформление статьи; Федотов Н.Г. — сбор материала.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Федотов Н.Г. Анемизирующий синдром у современных женщин — нерешенная мировая проблема. Врачебная тактика. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 20–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-20-24



# The Anemia Syndrome in Contemporary Women: an Unsolved Worldwide Problem. A Therapeutic Approach

V.E. Radzinsky, A.V. Solovyeva, N.G. Fedotov

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

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To set forth the frequency and prevalence of the anemia syndrome in non-pregnant and pregnant women and approaches to treating this disorder.

**Key Points:** Anemia syndrome is the most common health problem in contemporary women. The leading cause of iron deficiency in women of reproductive age is abnormal uterine bleeding (AUB). Anemia in women significantly reduces their ability to work and quality of life, and increases the rates and severity of complications in pregnant women and parturients. It is also a significant contributor to maternal mortality and fetal and neonatal morbidity. Treating anemia in pregnant women presents certain challenges. In the period between the first trimester and delivery, there is an 8-fold increase in the requirement for iron; therefore, hemoglobin levels return to normal slowly. The active ingredient of Ferrum Lek is a ferric hydroxide polymaltose complex, which is as effective as medications containing ferrous sulfate, but is significantly better tolerated by patients and easier to use. The active transport of iron allows its controlled absorption from the polymaltose complex, minimizing the risk of an increase in serum levels of iron not bound to transferrin. This ensures that this medication is very safe and eliminates the risk of overdose or poisoning.

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Соловьёва Алина Викторовна (автор для переписки) — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 4961-4466. <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>. E-mail: av\_soloveva@mail.ru

Федотов Николай Григорьевич — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: nk.fedotov@mail.ru

**Conclusion:** Anemia syndrome is the most common type of homeostatic imbalance in women of reproductive age. It most often results from frequent and abundant uterine bleeding (AUB). Therefore, an obstetrician-gynecologist plays the leading role in identifying menstrual disorders and choosing therapies to reduce blood loss. A gynecologist will also work with an internist (hematologist) in treating iron deficiency anemia.

**Keywords:** anemia syndrome, iron deficiency anemia, abnormal uterine bleeding, ferric hydroxide polymaltose complex.

**Contributions:** Dr. V.E. Radzinsky developed the concept of the article, collected information, and participated in composing the article, approved the final version submitted for publication. Dr. A.V. Solovyeva collected information, wrote the review, and participated in composing the article. N.G. Fedotov collected information.

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

**For citation:** Radzinsky V.E., Solovyeva A.V., Fedotov N.G. The Anemia Syndrome in Contemporary Women: an Unsolved Worldwide Problem. A Therapeutic Approach. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 20–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-20-24

Анемизирующий синдром, т. е. дефицит железа и связанная с этим железodefицитная анемия (ЖДА), с 1985 года определен ВОЗ как одна из основных проблем мирового здравоохранения. Анемия до настоящего времени — самое частое наряду с ожирением заболевание, пандемически, глобально распространенное: эти болезни поразили 25% населения мира [1]. В 2012 году преодоление ЖДА вошло в Цели тысячелетия ООН, однако до настоящего времени ЖДА лидирует в списке 38 самых частых заболеваний человечества<sup>1</sup>.

Железо — один из самых распространенных металлов в организме человека. Оно обнаруживается практически у всех свободноживущих видов [2]. Невозможно представить его роль во всех биологических процессах — и в силу недостаточной изученности, и вследствие многогранности его функций. Основная — связывание кислорода в составе гема и его доставка к органам и тканям. Недостаток железа, гемоглобина, повышенное разрушение эритроцитов и др. приводят к «кислородной недостаточности» — гипоксии органов и тканей.

Железосодержащий белок миоглобин выполняет роль депо кислорода и внутриклеточного переносчика кислорода в мышцах, где потребность в нем часто носит моментальный и буквально «взрывной» характер [3]. Ионы железа задействованы и в специализированных системах: функционировании нейронов и в иммунной системе. Железodefицит неблагоприятно влияет практически на все основные метаболические процессы, включая синтез АТФ в клетках [4].

Железо, поступающее с пищей, представлено двумя вариантами. Гемовое (Fe<sup>2+</sup>) содержится в мясе, рыбе и птице. Оно в высшей степени биодоступно, и, несмотря на небольшое содержание в рационе, его доля в общем количестве абсорбированного железа является основной [5]. Негемовое (Fe<sup>3+</sup>) входит в продукты растительного происхождения и составляет большую часть железа в пищевом рационе (более 90%) [6].

Его биодоступность, в отличие от таковой у гемового железа, в значительной степени зависит от наличия подавляющих или усиливающих факторов. Оксалаты, полифенолы, кальций, различные белки молока, яиц, сои и некоторые препараты подавляют абсорбцию негемового железа. Витамин С, наоборот, усиливает ее [7]. Количество абсорбируемого железа напрямую зависит от характера и количества потребляемой пищи [8].

Несмотря на сложнейшие механизмы всасывания железа в кишечнике, основную часть железа организм получает за счет системной рециркуляции путем возвращения ионов металла из стареющих эритроцитов со стимулированной в конце их жизни фагоцитарной активностью макрофагов селезенки [5]. Гемоглобин распадается на две составляющие — гем (соеди-

нение порфирина и ионов железа), который используется повторно, и белки, подлежащие утилизации [9]. Основной причиной железodefицита и ЖДА у современных женщин следует считать избыточные (в том числе менструальные), обильные кровопотери [10, 11].

Анемизация женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и другие нарушения здоровья (от умеренных до тяжелых) значительно снижают производительность труда и качество жизни, увеличивают частоту и тяжесть осложнений у беременных и рожениц, вносят существенный вклад в структуру причин материнской смертности [12], а также заболеваемости плода и новорожденного [13].

Метаболические нарушения, обусловленные дефицитом железа, затрагивают ткань эндометрия. Активируются реакции свободно-радикального и перекисного окисления липидов, что влечет за собой дестабилизацию мембран клеток, изменение возбудимости и функциональной активности ткани. Беременность развивается в неполноценном эндометрии с формирующейся недостаточностью плацентарного ложа матки [14]. Во втором триместре к нарушениям трофических процессов прибавляются циркуляторные нарушения в плаценте. Кислород напрямую активирует сосудистые факторы роста, регулирующие ангиогенез, а гипоксия стимулирует их гиперэкспрессию, приводя к неполноценности второй волны инвазии трофобласта [15]. Поэтому у беременных женщин с анемизирующим синдромом чаще регистрируют плацентарную недостаточность и преэклампсию [16].

Пациентки с анемизирующим синдромом почти в 3 раза чаще рожают раньше срока, чем женщины с нормальным содержанием железа в организме, о чем свидетельствуют результаты когортного исследования 2015 года [17]. Связано это со сниженной кислород-транспортной функцией крови и дефицитом железа в тканях, которые формируют системные нарушения, затрагивая иммунные реакции, белковый обмен, функции вегетативной нервной системы [18]. Гипоксия на фоне анемизирующего синдрома вызывает стрессорное влияние, провоцируя избыточный синтез кортикотропин-рилизинг-гормона у матери, и стимулирует выброс кортизола, в том числе надпочечниками плода, что тормозит его рост и повышает риск преждевременных родов [19].

Для рождения интеллектуально полноценного и здорового ребенка [11, 20] крайне важно нормальное обеспечение кислородом фетоплацентарной системы. При дефиците железа в организме женщины возрастают риски неправильного формирования структур нервной системы у плода, гипоксии в родах, ante- и интранатальной гибели, рождения маловесных детей, анемии, ретинопатии недоношенных. Дети таких матерей на 28% чаще нуждаются в интенсивной терапии [17]. Доказано, что отдаленные неблагоприятные последствия

<sup>1</sup> WHO. The Global Anaemia Prevalence in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015 43 p.

у детей (особенно когнитивные нарушения) могут быть следствием недостаточности железа в раннем возрасте [21].

Наличие ЖДА во время беременности нередко приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, увеличению риска акушерских кровотечений и необходимости переливания крови в родах и послеродовом периоде [13]. Анемия — значительный фактор риска массивного послеродового кровотечения (500 мл и более) в течение первых 24 часов после родов: риск смерти почти в 7 раз выше среди анемизированных с ранних сроков беременности женщин, чем среди здоровых<sup>2</sup>. Связано это с отсутствием прироста эритроцитов, т. е. «подушки» безопасности при отделении плаценты и кровотечении. Материнская смертность среди беременных с ЖДА выше на 20% [22].

Анемизирующий синдром у беременных (вместе с чрезмерной кровопотерей при родах) является основной причиной послеродовой анемии, которая регистрируется у 50% рожениц в Европе и у 50–80% женщин в развивающихся странах. Гипогалактия и, как следствие, укорочение лактационного периода также связаны с анемизирующим синдромом при беременности и в послеродовом периоде. В послеродовом периоде у женщин с ЖДА повышается риск послеродовой депрессии по сравнению с таковым у женщин без нее [23].

Лечение анемии во время беременности представляет определенные трудности: от первого триместра к моменту родов потребность в железе увеличивается 8-кратно [10], поэтому нормализация уровня гемоглобина происходит медленно.

ЖДА и железодефицит (анемизирующий синдром) не являются заболеванием как таковым. Они проявляются как симптом, сопутствующий ряду болезней, которые могут быть связаны с первичным поражением системы кроветворения или не зависеть от него. У большинства женщин репродуктивного возраста железодефицит и ЖДА обусловлены аномальными или обильными маточными кровотечениями. Поэтому несомненна роль акушера-гинеколога: восстановить нормальный уровень гемоглобина и депо железа возможно только при условии нормализации менструального цикла и уменьшении объема теряемой крови.

АМК в репродуктивном возрасте оказывают значительное влияние на здоровье женщин и встречаются с частотой от 3% до 30%. Разные страны имеют различную распространенность АМК, что, возможно, связано с уровнем жизни пациенток, особенностями рациона, материально-технической оснащённостью медучреждений и уровнем подготовки специалистов. Примерно одна треть женщин страдает в определенный период своей жизни от АМК, но только около половины из них обращаются за медицинской помощью [13].

Однозначно одно — женщины с обильными маточными кровотечениями чаще имеют анемизирующий синдром (ЖДА или железодефицит), чем женщины с нормальным менструальным циклом [24]. Распространенность ЖДА и железодефицита среди пациенток с АМК составляет около 63% [23, 25]. Большинство пациенток не догадываются о наличии у них АМК, дефицита железа или ЖДА [26] и не обращаются за медицинской помощью [26].

У многих женщин с АМК и анемией не диагностируются кровотечения [13, 27]. Поэтому важно при установлении диагноза ЖДА прежде всего определить объем теряемой менструальной крови. Имеющиеся данные неутешительны — около половины больных женщин с АМК, как уже

было отмечено, не обращаются за медицинской помощью, даже если она доступна [23].

Прогресса в решении проблемы железодефицита нет — как и 30 лет назад, ЖДА страдает каждая третья женщина на Земле. Новый мировой консенсус (ВОЗ, 2015) определил, что все женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) должны 3 месяца в году восполнять потери железа организмом. В странах, в том числе и в РФ, где распространенность анемий достигает 30%, предшествующий ей железодефицит испытывают около 50% населения. В связи с вышеизложенным ВОЗ рекомендует в зависимости от распространенности анемии в регионе профилактический прием железа ежедневно в дозе 30–60 мг 3 месяца в году всем менструирующим женщинам, в прегравидарный период (3 месяца), на протяжении всей гестации и в первые 3 месяца лактационного периода [1].

В 2011 году, признавая назревшую необходимость, Международная федерация гинекологии и акушерства опубликовала классификацию PALM-COEIN, клинические рекомендации с целью оказания помощи клиницистам в установлении диагноза, диагностических мероприятий и терапии АМК в репродуктивном возрасте [20]. В 2018 году данная система была дополнена [12].

Алгоритм обследования пациентки с АМК в репродуктивном возрасте включает сбор анамнеза, осмотр и использование соответствующих вспомогательных исследований (УЗИ, гистероскопии, биопсии, МРТ и др.). Данные, свидетельствующие о нарушении овуляции, являются показанием к обследованию на эндокринные заболевания. Все женщины с обильными менструальными кровотечениями и АМК подлежат клинико-лабораторному обследованию (общий анализ крови, определение содержания ферритина в сыворотке крови).

Терапия АМК включает большой арсенал лекарственных средств. Используются негормональные средства: транексамовая кислота, НПВП, а после дообследования — гормональная коррекция выявленных нарушений/заболеваний: КОК, препараты прогестерона, агонисты гонадотропинов и др. [12].

Своевременная диагностика и эффективное лечение анемии оказывают положительное влияние на перинатальные исходы [17]. Диагностика и лечение ЖДА не относятся к компетенции акушера-гинеколога, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (Приказ Минздрава России № 572н от 12.11.2012 г.). Он требует лечения экстрагенитальных заболеваний в профильных отделениях или у профильных специалистов. Однако с целью экономии времени и недопущения отсрочки лечения обследовать женщину может и акушер-гинеколог.

Диагностика ЖДА или дефицита железа в амбулаторных условиях проста и доступна и включает общий анализ крови с определением уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов: MCV (среднего объема эритроцита), MCH (содержания гемоглобина в отдельном эритроците), а также концентрации ферритина сыворотки крови [28, 29].

Оптимальным выбором у женщин с железодефицитом (латентным или уже сформировавшим анемию) являются пероральные формы лекарственных средств. В соответствии с клиническими рекомендациями [28], лечение ЖДА независимо от тяжести анемии начинают с пероральных препаратов (можно использовать препараты как двух-

<sup>2</sup> Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М.; 2015. 43 с.

так и трехвалентного железа) с учетом противопоказаний: острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастрита, невозможности использования или неэффективности пероральных форм.

Лечебная доза пероральных препаратов — 100–200 мг элементарного железа в сутки. Сроки лечения при использовании пероральных препаратов железа зависят от тяжести анемии и составляют от 1 до 6 месяцев. Эффективность терапии препаратами железа определяют по приросту уровня гемоглобина через месяц после начала лечения (не менее 10 г/л за месяц).

Основание для прекращения терапии — нормализация содержания железа в депо (содержание ферритина сыворотки — 30–50 мкг/л). Лечение анемизирующего синдрома всегда длительное, а его эффективность напрямую зависит от переносимости препарата пациенткой.

В настоящее время имеется большой выбор препаратов железа в различных лекарственных формах с различным составом и свойствами, количеством содержащегося железа, наличием дополнительных компонентов, влияющих на фармакокинетику препарата. Это монокомпонентные и комбинированные ионные соединения двухвалентного железа (сульфаты, хлориды, глюконаты и fumarаты) и препараты трехвалентного железа (сукциниллат и гидроксид в комплексе с полимальтозой).

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН участвовала в клинических пострегистративных исследованиях железа (III) гидроксид полимальтозата (Феррум Лек) у 150 женщин в возрасте от 24 до 42 лет с АМК и ЖДА. Он представляет собой трехвалентное железо — гидроксид-полимальтозный комплекс, по эффективности эквивалентный препаратам железа сульфата, но отличающийся от них значительно лучшей переносимостью, высокой безопасностью (даже при случайной передозировке не описаны признаки интоксикации, отравления) и удобством приема. Он не взаимодей-

ствует с компонентами пищи, поэтому его можно принимать во время еды, не опасаясь снижения эффективности.

Практически отсутствующее раздражающее действие на ЖКТ позволяет принимать суточную дозу препарата в один прием. В отличие от ионных (солевых) препаратов железа гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа является неионным соединением, близким по структуре к естественному соединению железа — ферритину. Контролируемая абсорбция железа из полимальтозного комплекса посредством активного транспорта позволяет минимизировать риск повышения концентрации сывороточного железа, не связанного с трансферрином, что обеспечивает высокую безопасность, отсутствие риска передозировки и отравлений [30–32].

Около трети женщин отказываются от приема препаратов железа в связи с побочными эффектами: болями в животе, диареей, запором и др. [33]. Исследование, проведенное на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, по применению железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса (Феррум Лек) побочных эффектов у женщин не выявило. Отсутствие нежелательных реакций на прием препарата Феррум Лек особенно важно, так как лечение ЖДА и восполнение дефицита железа (нормальные показатели ферритина) занимает не менее 3–6 месяцев [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемизирующий синдром является самым распространенным нарушением гомеостаза у женщин репродуктивного возраста и наиболее часто связан с менструальным циклом, избыточными и обильными менструациями, аномальными маточными кровотечениями. Приоритетна роль акушера-гинеколога в выявлении нарушений менструального цикла, подборе терапии с целью уменьшения объема теряемой крови. Гинеколог также совместно с терапевтом (гематологом) принимает участие в лечении анемизирующего синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kassebaum N.J., GBD 2013 Anemia Collaborators. *The Global Burden of Anemia*. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2016; 30(2): 247–308. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.002
2. Toyokuni S. Mysterious link between iron overload and CDKN2A/2B. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011; 48(1): 46–9. DOI: 10.3164/jcfn.11-001FR
3. Van der Veen B.S., De Winther M.P.J., Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11(11): 2899–937. DOI: 10.1089/ars.2009.2538
4. Crichton R., Danielson B.G., Geisser P. et al. *Iron therapy with special emphasis on intravenous administration*. London — Boston: Uni-Med Verlag AG; 2008. 96 p.
5. Silverberg D.S., ed. *Anemia*. Croatia: In-Tech; 2012. 440 p.
6. Hurrell R., Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(5): S1461–7. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674F
7. Crichton R. Iron absorption in Mammals, with particular reference to man, and regulation of systemic iron balance. In: *Iron metabolism — from molecular mechanisms to clinical consequences*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2009: 271–7.
8. Hurrell R., Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. P. 1461S–1467S
9. Beaumont C. Multiple regulatory mechanisms act in concert to control ferroportin expression and heme iron recycling by macrophages. *Haematologica*. 2010; 95(8): 1233–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.025585
10. Соловьёва А.В., Стуров В.Г.; Радзинский В.Е., ред. *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Status Praesens; 2019. 200 с.
11. [Soloviova A.V., Sturov V.G., Radzinsky V.E., eds. *Anemias and reproductive health*. M.: Status Praesens; 2019. 200 p. (in Russian)]
11. 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
12. Napolitano M., Dolce A., Celenza G. et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood loss and women with normal menses. *Ann. Hematol.* 2014; 93(4): 557–63. DOI: 10.1007/s00277-013-1901-3
13. Breyman C., Bian X.M., Blanco-Capito L.R. et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J. Perinat. Med.* 2011; 39(2): 113–21. DOI: 10.1515/jpm.2010.132
14. Drukker L., Hants Y., Farkash R. et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015; 55(12): 2799–806. DOI: 10.1111/trf.13252
15. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M. et al. Growth and growth hormone-insulin like growth factor-I (GH-IGH-I) axis in chronic anemias. *Acta Biomed.* 2017; 88(1): 101–11. DOI: 10.23750/abm.v88i1.5744
16. Xu K., Zhang C.M., Huang L.H. et al. Risk factors for iron deficiency anemia in infants aged 6 to 12 months and its effects on neuropsychological development. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015; 17(8): 830–6.

17. Dai A.I., Demiryurek S., Aksoy S.N. et al. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr. Neurol.* 2015; 53(2): 146–50.
18. Soares M.J., Iqbal K., Kozai K. Hypoxia and placental development. *Birth Defects Res.* 2017; 109(17): 1309–29. DOI: 10.1002/bdr2.1135
19. Lelic M., Bogdanovic G., Ramic S. et al. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborn. *Med. Arch.* 2014; 68(3): 184–7. DOI: 10.5455/medarh.2014.68.184-187
20. Fraser I.S., Mansour D., Breyman C. et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 128(3): 196–200. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.09.027
21. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160(11): 1108–13. DOI: 10.1001/archpedi.160.11.1108
22. Khaskheli M.N., Baloch S., Sheeba A. et al. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pak. J. Med. Sci.* 2016; 32(3): 630–4. DOI: 10.12669/pjms 323.9557
23. Tort J., Rozenberg P., Traoré M. et al. Factors associated with postpartum hemorrhage maternal death in referral hospitals in Senegal and Mali: a cross-sectional epidemiological survey. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 235. DOI: 10.1186/s12884-015-0669-y
24. Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breyman C. et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert. Rev. Hematol.* 2018; 11(9): 727–36. DOI: 10.1080/17474086.2018.1502081
25. Knol H.M., Mulder A.B., Bogchelman D.H. et al. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(3): 202.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.059
26. Bernardi L.A., Ghant M.S., Andrade C. et al. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2016; 16(1): 50. DOI: 10.1186/s12905-016-0329-z
27. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. et al. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil. Steril.* 2011; 95(7): 2204–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079
28. Breyman C., Honegger C., Hösl I. et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296(6): 1229–34. DOI: 10.1007/s00404-017-4526-
29. Чернов В.М., Тарасова И.С. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии. *Лечащий врач.* 2013; 8. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435779> (дата обращения — 15.10.2020). [Chernov V.M., Tarasova I.S. The efficacy and safety of products containing ferric iron in treating iron deficiency anemia. *Lechaschi Vrach.* 2013; 8. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435779> (Accessed October 15, 2020). (in Russian)]
30. Di Francesco T., Delafontaine L., Philipp E. et al. Iron polymaltose complexes: could we spot physicochemical differences in medicines sharing the same active pharmaceutical ingredient? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020; 143: 105180. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105180
31. Siabani S., Arya M.M., Babakhani M. et al. Determinants of adherence to iron and folate supplementation among pregnant women in West Iran: a population based cross-sectional study. *Quality in Primary Care.* 2017; 25(3): 157–63.
32. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017; 72(2): 233–47. DOI: 10.1111/anae.13773
33. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D. et al. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnancy women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(11): 1347–52. DOI: 10.3109/14767058.2011.599080 ■

Поступила / Received: 09.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.10.2020

# Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики

Б.М. Гасанова<sup>1, 2</sup>, М.Л. Полина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, г. Махачкала

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Медицинский центр женского здоровья; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить влияние особенностей феррокинетики и цитокинового профиля сыворотки крови на исходы беременности в зависимости от генеза анемии.

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** У беременных с железодефицитной анемией (ЖДА,  $n = 34$ ) и инфект-анемией ( $n = 28$ ) выполнен общий анализ крови, оценены концентрация сывороточного железа, СРБ, общего белка, ферритина и цитокиновый профиль (IL-1 $\beta$ , -4, -8, -10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ).

**Результаты.** Показатели гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците при ЖДА снижались статистически значимо больше, чем при инфект-анемии ( $p < 0,05$ ). Маркеры инфект-анемии — повышенные показатели ферритина (у 82,2% женщин), СРБ — указывали на необходимость противовоспалительной и антиоксидантной терапии.

Содержание провоспалительных цитокинов в группе с инфект-анемией оказалось выше, чем с ЖДА ( $p < 0,05$ ): IL-1 $\beta$  — в 1,7 раза, IL-8 — в 1,4 раза, IFN- $\gamma$  — в 1,8 раза, TNF- $\alpha$  и IL-10 — в 2,3 и 2,0 раза соответственно.

Определена связь инфект-анемии с риском развития различных гестационных осложнений (OR = 1,1–3,5), плацентарной недостаточности (100,0% против 63,8% при ЖДА).

**Заключение.** Для снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов требуется дифференцированный подход к ведению беременных с ЖДА и инфект-анемией. Оптимальная тактика при анемии любого генеза: прегравидарное оздоровление и профилактика акушерских осложнений с ранних сроков беременности.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, инфект-анемия, ферритин.

**Вклад авторов:** Гасанова Б.М. — разработка идеологии и дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка и анализ данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Полина М.Л. — разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Гасанова Б.М., Полина М.Л. Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 25–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-25-31

## Pregnancy and Anemia of Various Origin: Effectiveness of a Differentiated Approach

B.M. Gasanova<sup>1, 2</sup>, M.L. Polina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dagestan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Science and Higher Education; 1 Lenin Square, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russian Federation 367000

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

<sup>3</sup> Medical Center for Women's Health; 10 Zarevy Proyezd, Moscow, Russian Federation 127282

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the impact of ferrokinetics and serum cytokine profiles on pregnancy outcomes in patients with anemia of various origin.

**Study Design:** This was a prospective study.

**Materials and Methods:** A complete blood count was done and levels of serum iron, C-reactive protein (CRP), total protein, and ferritin, as well as cytokine profiles (interleukin [IL]-1 $\beta$ , -4, -8, -10, tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$ , and interferon [IFN]- $\gamma$ ), were assessed in pregnant women with iron deficiency anemia (IDA) ( $n = 34$ ) and infection-related anemia ( $n = 28$ ).

**Study Results:** In patients with IDA, hemoglobin concentration, red blood cell (RBC) count, mean corpuscular volume (MCV), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were significantly lower ( $p < 0.05$ ) than in patients with infection-related anemia. Markers

Гасанова Бахтыкей Мусалавовна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, докторант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 367000, Россия, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0001-6871-7102>. E-mail: bchm75@mail.ru

Полина Мирослава Леонидовна (автор для переписки) — к. м. н., врач-гинеколог Медицинского центра женского здоровья. 127282, Россия, г. Москва, Заревый пр-д, д. 10. <https://orcid.org/0000-0003-3883-3967>. E-mail: polina.ml@mail.ru



of infection-related anemia—increased levels of ferritin (in 82.2% of the women) and CRP—suggested the need for anti-inflammatory and antioxidant treatment.

Women with infection-related anemia had higher levels of pro-inflammatory cytokines than women with IDA ( $p < 0.05$ ): IL-1 $\beta$  levels were 1.7 times higher; those of IL-8 and IFN- $\gamma$  were 1.4 and 1.8 times higher, respectively, and those of TNF- $\alpha$  and IL-10 were 2.3 and 2.0 times higher, respectively.

The study revealed a relationship between infection-related anemia and various gestational complications (OR = 1.1–3.5) and placental insufficiency (100.0% vs. 63.8% in IDA).

**Conclusion:** To reduce the frequency of unfavorable perinatal outcomes, differentiated management is required for pregnant women with IDA and infection-related anemia. An optimal approach for women with anemia of any origin includes improvement of the woman's general health before conception and preventive measures against obstetric complications starting in the early stages of pregnancy.

**Keywords:** iron deficiency anemia, infection-related anemia, ferritin.

**Contributions:** Dr. B.M. Gasanova participated in developing the idea of the study and its design, collected clinical material, processed and analyzed data, wrote the paper, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. M.L. Polina designed the study, analyzed data, and was scientific editor of the manuscript.

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

**For citation:** Gasanova B.M., Polina M.L. Pregnancy and Anemia of Various Origin: Effectiveness of a Differentiated Approach. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 25–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-25-31

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов в Дагестане неразрывно связана с ухудшением за последние десятилетия соматического здоровья матерей, возрастанием частоты осложненного течения беременности и нарушений антенатального развития плода [1]. Расширение представлений о генезе анемии беременных позволяет более детально обсуждать возможности сокращения ее встречаемости в Республике Дагестан на фоне региональных особенностей питания, высокого паритета, короткого интергенетического интервала.

Снижение частоты гестационных осложнений и сохранение здоровья новорожденных достигаются посредством уточнения последствий влияния анемии на организм матери и плода в зависимости от ее генеза, сроков и объема оказываемой медицинской помощи.

Дефицит железа (ДЖ) является наиболее распространенным гипомикроэлементозом в мире и значимой причиной анемии [2].

Согласно мировым данным, анемия встречается у 40–50% женщин репродуктивного возраста [3], ее частота среди беременных составляет от 5,4% в экономически развитых странах до более чем 80% — в развивающихся [4]. В России около трети женщин фертильного возраста страдает железодефицитной анемией (ЖДА), латентный ДЖ как предстadium анемии наблюдают почти у половины всего населения [5].

Развитие анемии связывают с влиянием социально-экономических факторов (дефицита питания, образа жизни и поведенческих реакций), гиповитаминоза (по витаминам А, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоте) и хронической кровопотери на фоне инфекций [6]. Большинство беременных страдает заболеванием до зачатия [7]. В период беременности для развития эмбриона и плацентации требуется 300–350 мг железа, для роста количества эритроцитов у матери — 500 мг, для компенсации кровопотери при деторождении — 250 мг [5, 8].

Ионное железо — минерал, который обеспечивает окислительно-восстановительные реакции, антиоксидантную защиту, функционирование нервной и иммунной систем [9].

Актуальность совершенствования лечения анемии обусловлена ростом ее распространенности и неблагоприятным влиянием на течение и исход беременности. Анемия ведет к развитию тканевой гипоксии беременных, а в последующем — гемической гипоксии и вторичных метаболических

расстройств [10]. Метаанализ (2000) показал возрастание частоты осложнений при уровне гемоглобина ниже 100–110 г/л в течение первых двух триместров беременности [11]. Невозможность удовлетворения потребности в кислороде, возрастающей в ходе беременности на 15–33%, сопряжена с развитием на фоне длительной анемии нарушения функций плаценты (трофической, метаболической и газообменной), плацентарной недостаточности (ПН), вплоть до задержки роста плода [10]. Следствием влияния хронической гипоксии при ЖДА считают развитие гипотрофии плода, асфиксии и патологической незрелости новорожденных [12]. Согласно мнению S. Parks и соавт., высокий риск неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного реализуется только при анемии тяжелой степени [13].

Неэффективность терапии железосодержащими препаратами указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с анемией хронических заболеваний (АХЗ, D63.8 по МКБ-10), однако данные о частоте и способах коррекции АХЗ при беременности малочисленны.

АХЗ — патогенетический ответ организма на длительный инфекционный, воспалительный или аутоиммунный процесс с нарушением пролиферации эритроидных предшественников [14]. Термином «инфект-анемия» обозначается частный вариант АХЗ, резистентной к препаратам железа, выделенный с целью акцентирования инфекционного генеза анемии. На инфект-анемию приходится порядка 4% от всех анемий у беременных [10].

Использование современных методов диагностики ЖДА и других анемий дает возможность понять основные механизмы регуляции метаболических процессов в организме. Указания на низкие уровни чувствительности и специфичности маркеров общего анализа крови (среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH), цветового показателя) нивелируют их изолированную диагностическую значимость [8].

Основными критериями ЖДА, отличающими ее от других вариантов анемии, являются гипохромия эритроцитов, уменьшение MCH, снижение концентрации сывороточного железа (СЖ) до значений менее 15 нг/мл, тенденция к лейкопении, увеличение СОЭ [15].

В отсутствие значимого снижения показателя СЖ «золотым стандартом» диагностики ЖДА считают снижение уровня ферритина в сыворотке крови до значений менее 15 мкг/л независимо от концентрации гемоглобина [8]. Однако

диапазон референсных значений ферритина (10–90 мкг/л) свидетельствует о том, что на его концентрацию влияют воспалительные и аутоиммунные факторы, что отрицает его значимость только как индикатора запасов железа в организме [16]. Поэтому при АХЗ допустима вариабельность уровня ферритина от нормального до повышенного [17].

Применение других маркеров оценки запасов железа в организме — трансферрина, его растворимого рецептора, гепсидина и др. — в широкой практике не распространено, однако признается, что они имеют диагностическую ценность при воспалительных процессах в организме на фоне анемии [8, 18].

Сочетание ДЖ с хроническим воспалением, затрудняющим оценку феррокинетики, вносит весомый вклад в увеличение частоты акушерских и перинатальных осложнений. Необоснованное назначение препаратов железа при АХЗ (инфект-анемии) приводит к конкуренции за микроэлемент между клетками патогенов и хозяина. Именно поэтому эффективное снижение частоты неблагоприятных исходов беременности при анемии связывают с дифференцированной тактикой ведения в зависимости от генеза заболевания.

**Цель исследования:** оценить влияние особенностей феррокинетики и цитокинового профиля сыворотки крови на исходы беременности в зависимости от генеза анемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингент исследования составили беременные с ЖДА ( $n = 34$ ) и АХЗ (инфект-анемией) ( $n = 28$ ), обратившиеся в клинику кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Дагестанского государственного медицинского университета (родильный дом № 2 г. Махачкалы, заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Хашаева Т.Х.) для обследования и лечения. Беременные без анемии представляли группу контроля ( $n = 34$ ).

Критерии включения:

- одноплодная прогрессирующая беременность;
- указание на наличие анемии до планирования беременности;
- информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях.

Группы с анемией выделяли на основании рекомендуемых критериев: с ЖДА — по уровням ферритина и СЖ; с АХЗ — по уровням ферритина и СРБ. Принадлежность к группе с высоким инфекционным риском определяли по высокой соматической и гинекологической заболеваемости, подтвержденной в дальнейшем лабораторными данными (СРБ, лейкоцитарная формула).

Методы исследования включали проведение общего анализа крови, в ходе которого, помимо традиционных показателей (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, СОЭ), анализировали MCV, MCH, уровни СЖ, СРБ (с целью подтверждения активности воспалительного процесса в организме), ферритина. Концентрацию ферритина определяли с помощью тест-системы «ИФА-ферритин» (г. Санкт-Петербург).

Оценивали цитокиновый профиль в сыворотке крови у беременных с анемией различного генеза (уровни IL-1 $\beta$ , -4, -8, -10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) методом ИФА.

Терапию железосодержащими препаратами (двухвалентное железо в дозе 100–300 мг/сут, сульфат железа + аскорбиновая кислота) дополняли сапплементацией фолатами (400–800 мкг/сут), витаминами и микроэле-

ментами, диетой (полноценный белок, олигопептиды). Коррекция инфект-анемии достигалась лечением бактериальных вагинозов, ИППП.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи прикладной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку выборки на соответствие нормальному распределению проводили с применением критерия Шапиро — Уилка. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали оценку среднего арифметического ( $M$ ) и средней ошибки среднего значения ( $m$ ) для признаков, имевших непрерывное распределение, определение частоты признаков с дискретными значениями. Для выявления различий признаков с непрерывным распределением применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при числе наблюдений менее пяти — точного двустороннего теста Фишера. Рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR), 95%-й доверительный интервал (ДИ). Уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Представления о неблагоприятном влиянии анемии на развитие плода и дальнейшее здоровье ребенка определили интерес к клинико-anamnestическим характеристикам групп беременных с ЖДА ( $n = 34$ ; 54,8%) и инфект-анемией ( $n = 28$ ; 45,2%) на фоне хронического воспалительного процесса.

Среди беременных с инфект-анемией возрастная подгруппа 18–24 лет оказалась втрое больше, чем среди женщин с ЖДА (35,7% и 11,8% соответственно;  $\chi^2 = 5,0$ ;  $p = 0,025$ ). Доля женщин в возрасте 25–30 лет в обеих группах составила в среднем 48,2%. Беременные в возрасте от 31 года до 35 лет и 36–40 лет в группе с истинным ДЖ встречались в 2 и 4 раза чаще, чем с инфект-анемией, но различия не имели статистической значимости: 23,5% против 11,8% ( $p = 0,08$ ) и 14,7% против 3,6% ( $p = 0,14$ ) соответственно.

Принадлежность беременных с инфект-анемией к группе с высоким инфекционным риском определяло наличие у них болезней органов пищеварения в 1,8 раза чаще, чем у женщин с ЖДА (57,1% и 32,3% соответственно;  $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,033$ ), болезней мочевыделительной системы — в 4,1 раза чаще (60,7% и 14,7%;  $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,001$ ), двух и более самопроизвольных выкидышей — в 3,0 раза чаще (35,7% и 11,8%;  $\chi^2 = 5,0$ ;  $p = 0,025$ ). Бактериальные вагинозы имели 71,4% беременных с АХЗ и 47,0% — с ЖДА ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ), вагиниты — 57,1% и 32,3% женщин соответственно ( $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,01$ ). В группе с инфект-анемией внутриматочные вмешательства выполнялись вдвое чаще, чем при ЖДА (60,7% против 29,4%;  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p = 0,01$ ), и отмечалась более низкая частота лечебно-восстановительных мероприятий после опорожнения матки по поводу репродуктивных потерь (32,1% против 47,0%;  $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,013$ ).

Проявления сидеропенического синдрома (изменения кожных и слизистых покровов, вкусовых и обонятельных ощущений) в обеих группах отмечали со II триместра беременности, во второй половине гестации присоединилась симптоматика гипоксии: снижение работоспособности, гипотония, слабость, одышка.

При сравнении гематологических параметров в группе с ЖДА выявлено более значительное снижение показателей гемоглобина, эритроцитов, MCV, MCH, чем у беременных с инфект-анемией (табл. 1).

Гематологические параметры беременных с анемией различного генеза (M ± m)  
Hematological parameters of pregnant women with anemia of various origin (M ± m)

Группы / Groups	Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л / RBC, × 10 <sup>12</sup> /L	Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л / Platelets, × 10 <sup>9</sup> /L	MCV <sup>1</sup> , фл / MCV <sup>1</sup> , fL	MCH <sup>2</sup> , пг / MCH <sup>2</sup> , pg	Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л / WBC, × 10 <sup>9</sup> /L
Беременные с железодефицитной анемией / Pregnant women with iron deficiency anemia (1)	3,37 ± 0,05	95,4 ± 6,4	248,5 ± 11,6	83,5 ± 1,2	28,4 ± 0,5	5,3 ± 0,5
Беременные с инфекционной анемией / Pregnant women with infection-related anemia (2)	3,44 ± 0,04	106,8 ± 5,4	218,5 ± 9,6	92,5 ± 1,1	31,3 ± 0,5	6,4 ± 0,4
Беременные без анемии / Pregnant women without anemia (3)	3,90 ± 0,05	136,6 ± 5,3	248,5 ± 11,6	98,5 ± 1,4	33,3 ± 0,4	4,8 ± 0,6
Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	P <sub>1-2</sub> = 0,005; P <sub>1-3</sub> = 0,03; P <sub>2-3</sub> = 0,005	P <sub>1-2</sub> = 0,01; P <sub>1-3</sub> = 0,002; P <sub>2-3</sub> = 0,03	P <sub>1-2</sub> > 0,05; P <sub>1-3</sub> > 0,05; P <sub>2-3</sub> > 0,05	P <sub>1-2</sub> = 0,005; P <sub>1-3</sub> = 0,03; P <sub>2-3</sub> = 0,02	P <sub>1-2</sub> = 0,04; P <sub>1-3</sub> = 0,03; P <sub>2-3</sub> = 0,001	P <sub>1-2</sub> > 0,05; P <sub>1-3</sub> > 0,05; P <sub>2-3</sub> > 0,05

<sup>1</sup> Средний объем эритроцитов.

<sup>2</sup> Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците.

<sup>1</sup> Mean corpuscular volume.

<sup>2</sup> Mean corpuscular hemoglobin concentration.

По содержанию лейкоцитов и тромбоцитов группы с анемией не имели статистически значимых различий с контрольной группой.

Уровень белка у беременных с ЖДА и инфекционной анемией составил 70,6 ± 4,2 и 76,4 ± 5,3 г/л соответственно (p < 0,05). Содержание СЖ оказалось сниженным при ЖДА (7,8 ± 2,6 мкмоль/л) и, в меньшей степени, при инфекционной анемии (10,4 ± 2,4 мкмоль/л; p < 0,05).

Результаты исследований гемограмм и биохимических маркеров беременных с анемией различного генеза представлены на рисунке.

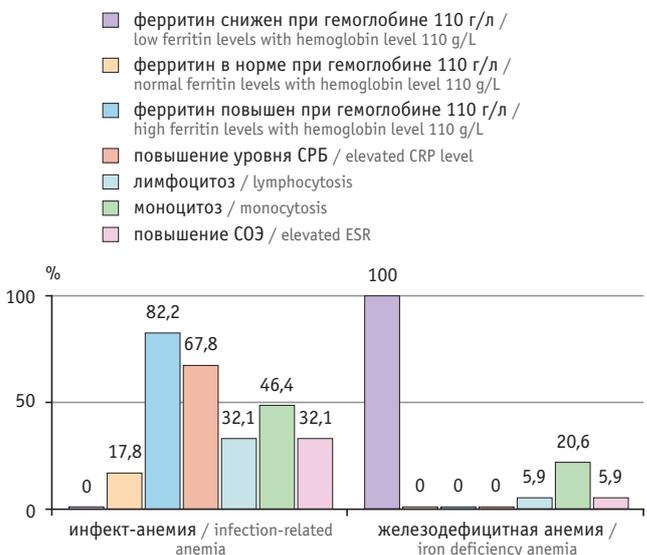
Содержание ферритина в выборке с инфекционной анемией варьировало: у 17,8% женщин было нормальным, у 82,2% — повышенным (при гемоглобине 110 г/л). Лечение железосодержащими препаратами при инфекционной анемии требуется только после ликвидации причины перераспределения железа и при подтверждении низкого уровня СЖ. О необходимости противовоспалительной и антиоксидантной терапии у беременных с инфекционной анемией свидетельствовали повышение уровня СРБ (у 67,8% женщин) и СОЭ (у 32,1%), моноцитоз (у 46,4%) и лимфоцитоз (у 32,1%).

Маркером истинного ДЖ являлся пониженный уровень ферритина (у 100,0% женщин) при низкой частоте воспалительных заболеваний вирусного генеза (моноцитоз обнаружен у каждой пятой женщины, повышение СОЭ — у 5,9%, что в 5,4 раза реже, чем в группе с инфекционной анемией).

Исследование цитокинового статуса беременных с анемией различного генеза показало статистически значимые различия между беременными с инфекционной анемией и женщинами контрольной группы (табл. 2).

Выявлены повышенные значения провоспалительных цитокинов в выборке с инфекционной анемией в сравнении с ЖДА. Содержание белка острой фазы IL-1β у беременных с АХЗ оказалось выше в 1,7 раза, IL-8 — в 1,4 раза, IFN-γ — в 1,8 раза, IL-10 и TNF-α — в 2,0 и 2,3 раза соответственно (p < 0,05). Уровень IL-4 у беременных с ЖДА превышал

Рис. Гематологические параметры беременных с анемией различного генеза, %  
Specific changes in hematological parameters of pregnant women with anemia of various origin, %



таковой в группе с инфекционной анемией в 2,9 раза (p < 0,05). Средние показатели цитокинового профиля беременных с ЖДА и физиологической беременностью (ФБ) оказались сопоставимыми (p > 0,05).

Признаки ПН встречались у всех беременных выборки с инфекционной анемией и в 1,6 раза реже в отсутствие воспалительной составляющей (100,0% против 63,8%). Роль инфекционной анемии в генезе осложнений беременности подтверждается тем, что в этой группе в сравнении с женщинами с ЖДА рецидивирующие вирусные инфекции наблюдались в 2 раза чаще (OR = 2,9; 95%-й ДИ: 1,7–4,8), частота преждевременного созревания плаценты была выше в 2 раза (OR = 2,1;

Особенности цитокинового профиля беременных с анемией различного генеза ( $M \pm m$ ), пг/мл  
Cytokine profiles of pregnant women with anemia of various origin ( $M \pm m$ ), pg/mL

Группы / Groups	IL-1 $\beta$ ,	IL-4	IL-8	IL-10	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$
Беременные с железодефицитной анемией / Pregnant women with iron deficiency anemia (1)	26,4 $\pm$ 1,2	9,2 $\pm$ 0,6	43,2 $\pm$ 1,3	9,0 $\pm$ 1,1	12,4 $\pm$ 1,2	22,1 $\pm$ 1,2
Беременные с инфект-анемией / Pregnant women with infection-related anemia (2)	45,2 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 0,4	58,6 $\pm$ 2,4	18,5 $\pm$ 1,8	28,7 $\pm$ 2,2	40,2 $\pm$ 3,2
Беременные без анемии / Pregnant women without anemia (3)	21,8 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 0,3	42,4 $\pm$ 3,9	7,9 $\pm$ 0,8	12,2 $\pm$ 0,6	16,3 $\pm$ 1,2
Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	$P_{1-2} = 0,02$ ; $P_{2-3} = 0,04$ ; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,01$ ; $P_{2-3} = 0,03$ ; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,03$ ; $P_{2-3} = 0,01$ ; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,002$ ; $P_{2-3} = 0,04$ ; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,002$ ; $P_{2-3} = 0,04$ ; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,04$ ; $P_{2-3} = 0,002$ ; $P_{1-3} > 0,05$

95%-й ДИ: 1,1–3,9), признаков внутриутробных инфекций — в 3 раза (OR = 3,5; 95%-й ДИ: 1,0–12,1), неблагоприятных перинатальных исходов — в 1,5 раза (OR = 2,4; 95%-й ДИ: 1,4–3,9).

Показатели родоразрешения в группах с анемией статистически значимо не различались: частота срочных родов составила 82,3%, преждевременных — 17,7%, методом кесарева сечения — 12,9%.

Причиной более неблагоприятного влияния инфект-анемии на здоровье новорожденных считают значительное снижение адаптационных ресурсов плаценты на фоне выраженной смешанной (гемической, циркуляторной и тканевой) гипоксии, особенно при отсроченной медикаментозной коррекции ПН или неадекватности лечения генезу заболевания.

Новорожденные от матерей с АХЗ отличались несколько меньшей массой тела (2850  $\pm$  140 г против 2970  $\pm$  280 г в группе с ЖДА), межгрупповые различия не имели статистической значимости ( $p = 0,07$ ).

Доля новорожденных, нуждавшихся в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, у женщин с анемией в целом составила 16,1%, в группе с АХЗ она была в 2,8 раза выше, чем с ЖДА (25,0% против 8,8%;  $p > 0,05$ ). Перевод на второй этап выхаживания потребовался 17,7% новорожденных групп с анемией против 5,9% при ФБ.

В группе с инфект-анемией в выхаживании нуждалось несколько большее количество детей, чем при ЖДА, но различие не имело статистической значимости (25,0% и 11,8% соответственно;  $p > 0,05$ ).

Снижение компенсаторных ресурсов в группе с инфект-анемией объясняло большую, чем у женщин с ЖДА, заболеваемость новорожденных: в 2,1 раза более высокую частоту гипотрофии (42,8% против 20,6%;  $\chi^2 = 5,9$ ;  $p = 0,015$ ) и в 3,3 раза — инфекционно-воспалительных заболеваний — длительного заживления пупочной ранки, конъюнктивита, везикулеза (28,6% против 8,8%;  $\chi^2 = 4,1$ ;  $p = 0,04$ ). Признаки морфофункциональной незрелости выявлены практически у половины новорожденных в группе с АХЗ и у каждого шестого — в группе с ЖДА ( $p = 0,06$ ).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденных как следствие гемодинамических нарушений в системе «мать — плацента — плод» и недоношенность новорожденных в 1,8 раза чаще отмечали в группе с инфект-анемией, однако в обоих случаях отличия от беременных

с ЖДА не имели статистической значимости: 32,1% против 17,6% ( $p = 0,2$ ) и 10,7% против 5,9% ( $p = 0,5$ ) соответственно.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Причины неудовлетворительных исходов гестации у женщин с анемией представляются преодолимыми за счет совершенствования лечебно-диагностических подходов. Очевидно, что оптимальным является прегравидарное оздоровление женщин с анемией, поскольку даже при высоких компенсаторных ресурсах плаценты прогрессирование беременности в условиях ангиопатии сосудов матки определяет аномальный тип ее развития [1, 10]. Поэтому нельзя согласиться с мнением об отсутствии предикторной значимости гематологических и биохимических индексов в отношении развития плацентарной дисфункции или потерь беременности. Невосполненный к моменту беременности ДЖ угрожает развитием неблагоприятных исходов для матери и плода, а сокращение рисков достигается при понимании различий в генезе анемии и адекватной лечебно-диагностической тактике [19, 20].

Совокупность тестов, позволяющих диагностировать анемию, подтвердила необоснованность ориентации при ее выявлении исключительно на показатели гемоглобина и СЖ: в выборке беременных с ЖДА наряду со снижением MCV и MCH критерием истинного ДЖ выступал пониженный уровень ферритина [21]. Наши заключения соответствуют данным об анемии, выявленным при MCV менее 80 фл, распределении эритроцитов по объему более 15,0%, концентрации железа менее 40 мкг/дл, ферритина менее 12 нг/мл наряду с высоким средним уровнем лейкоцитов [22]. Низкий гемоглобин (не ниже 100 г/л) в отсутствие других доказательств анемии не является индикатором потребности в ферротерапии [17].

Следует указать на необходимость расширения объема обследования у беременных с высоким инфекционным риском, поскольку неверное заключение о генезе анемии определяет стойкую резистентность к традиционной терапии железосодержащими препаратами.

Вариабельность уровня ферритина у беременных с инфект-анемией, эталонным маркером которой является повышенное содержание СРБ, связывают с перераспределением железа при хроническом воспалительном процессе [23]. Эффективность выявления очагов воспаления в организме возрастает при исследовании уровней цитокинов, информативность которых доказана с позиций прогнозирования

гестационных осложнений — ПН, недонашивания [24]. Повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов следует считать ключевым звеном патогенеза АХЗ ввиду потенцирования нарушений захвата железа эритроидными предшественниками, угнетения синтеза эритропоэтина [25].

Повреждающее влияние избытка TNF- $\alpha$  заключается в сокращении длительности жизни эритроцитов за счет стимуляции макрофагов. IFN- $\gamma$  способствует депонированию СЖ в активированных макрофагах посредством стимуляции экспрессии ферритина [26].

Получено подтверждение стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) на фоне развития сопутствующей ДЖ гипоксии с формированием синдрома системного воспалительного ответа [27].

Доказано, что избыток провоспалительных цитокинов способствует ограничению инвазии цитотрофобласта, активации прокоагулянтного звена гемостаза с возникновением тромбозов, инфарктов и отслойки трофобласта / «ранней» плаценты, вплоть до потерь беременности [28].

Нарушения иммуногенеза с дисбалансом цитокинов в условиях хронического воспалительного процесса и инфект-анемии определяли кризис ангиогенеза плаценты на фоне метаболических сдвигов, некорректируемых на этапе планирования беременности. Нарушение молекулярных механизмов биосинтеза белка в плаценте в выборке с инфект-анемией определялось не только дефицитом СЖ, но и маркерами инфекционно-воспалительного процесса, истощающего запасы сывороточных протеинов.

Результаты нашего исследования подтверждают отрицательное влияние анемии различного генеза на состояние плода и новорожденного вследствие как изолированного нарушения обмена железа, так и истощения его запасов наряду с активацией иммунных факторов [29]. Высокая частота гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, детерминированная молекулярно-клеточным стрессом в условиях хронического воспаления и ДЖ, убеждает в значимости рационального ведения беременных с ранних сроков гестации [30].

Таким образом, микроокружение эмбриона на фоне анемии любого генеза несостоятельно в отсутствие прегравидарного оздоровления; без профилактики ранней ПН в дальнейшем нарушается активность фетоплацентарного комплекса.

Совершенствование лечебно-диагностических подходов у беременных с анемией предполагает комплексное микробиологическое обследование в группе высокого инфекционного риска (с внутриматочными вмешательствами и заболеваниями мочеполового тракта в анамнезе) с целью уточнения наличия вирусных и бактериальных инфекций латентного и субклинического течения. Лечение ИППП, воспалительных процессов органов малого таза и экстрагенитальной сферы на прегравидарном этапе не только способствует сохранению репродуктивной функции, но и снижает риск развития инфект-анемии и, соответственно, неблагоприятных исходов беременности. Вовлеченность в обмен железа ключевых медиаторов воспаления указывает на целесообразность исследования цитокинового профиля в группах женщин с высоким инфекционным риском.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При железодефицитной анемии в организме беременных обнаружено сниженное содержание депонированного железа, сывороточного железа (СЖ), рутинных гематологических показателей обмена железа (среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците); анемия хронических заболеваний при снижении уровня СЖ характеризовалась нормальными или повышенными значениями отрицательного белка ферритина и СРБ.

Комплексное биохимическое и иммунологическое исследование позволяет утверждать, что предсуществующая анемия любого генеза оказывает системное отрицательное влияние на течение беременности.

Необходимы выявление и оздоровление женщин с анемией любого генеза на прегравидарном этапе, ранняя профилактика акушерских осложнений как стратегия снижения перинатальной заболеваемости в Республике Дагестан.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., испр. и доп. М.: StatusPraesens; 2018. 800 с. [Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation. 3-e izd., ispr. i dop. M., Status Praesens; 2018. 800 p. (in Russian)]
2. Rabinrakumar M.S.K., Pujitha Wickramasinghe V., Gooneratne L., Arambepola C., Senanayake H., Thoradeniya T. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. BMC Hematol. 2018; 18: 37. DOI: 10.1186/s12878-018-0131-2
3. New S., Wirth M. Anaemia, pregnancy, and maternal mortality: the problem with globally standardized haemoglobin cut offs. BJOG. 2015; 122(2): 166–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13225
4. Sun D., McLeod A., Gandhi S., Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. Obstet. Gynecol. Surv. 2017; 72(12): 730–7. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000510
5. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии. Медицинский совет. 2015; 20: 58–63. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015; 20: 58–63. (in Russian)]
6. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толочков Б.О., Манзюк Л.В., Никулин М.П., Юрьева Т.В. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2012; 17: 1–7. [Sel'chuk V.Y.U., Chistyakov S.S.,

- Toloknov B.O., Manzyuk L.V., Nikulin M.P., Yur'eva T.V. et al. Iron deficiency anemia: the current state of the problem. RMJ. 2012; 17: 1–7. (in Russian)]
7. Freeman A.M., Morando D.W. Anemia Screening StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
8. Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. Blood. 2017; 129: 940–9. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246
9. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018; 2(1): 59–64. [Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. RMJ. 2018; 2(1): 59–64. (in Russian)]
10. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 536 с. [Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases / pod red. V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. 536 s. (in Russian)]
11. Rahman M.M., Abe S.K., Rahman M.S., Kanda M., Narita S., Bilano V. et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2016; 103(2): 495–504. DOI: 10.3945/ajcn.115.107896
12. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2013; 21: 346. DOI: 10.1136/bmj.f3443

13. Parks S., Hoffman M.K., Goudar S.S., Patel A., Saleem S., Ali S.A. et al. Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG*. 2019; 126(6): 737–43. DOI: 10.1111/1471-0528.15585
14. Рукавицын О. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5(4): 296–304. [Rukavitsyn O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anaemia in chronic diseases. *Clinical Oncohematology*. 2012; 5(4): 296–304. (in Russian)]
15. Таупова И.М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности. *Вестник Башкирского университета*. 2015; 20(3): 1100–4. [Таупова И.М. Medical and social aspects of iron deficiency anemia in pregnancy. *Vestnik bashkirskogo universiteta*. 2015; 20(3): 1100–4. (in Russian)]
16. Otto J.M., Plumb J.O.M., Clissold E., Kumar S.B., Wakeham D.J., Schmidt W. et al. Hemoglobin concentration, total hemoglobin mass and plasma volume in patients: implications for anemia. *Haematologica*. 2017; 102: 1477–85. DOI: 10.3324/haematol.2017.169680
17. Kaestel P., Aaby P., Ritz C., Friis H. Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea Bissau. *Br. J. Nutr.* 2015; 114(7): 1072–9. DOI: 10.1017/S0007114515001993
18. Abioye A.I., Park S., Ripp K., McDonald E.A., Kurtis J.D., Wu H. et al. Anemia of inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment. *J. Nutr.* 2018; 148(3): 427–36. DOI: 10.1093/jn/nxx052
19. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102(6): 1585–94. DOI: 10.3945/ajcn.114.103366
20. Figueiredo A., Gomes-Filho I.S., Silva R.B., Pereira P.P.S., Mata F., Lyrio A.O. et al. Maternal anemia and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10(5): E601. DOI: 10.3390/nu10050601
21. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021): 907–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0
22. Suryanarayana R., Chandrappa M., Santhuram A.N., Prathima S., Sheela S.R. Prospective study on prevalence of anemia of pregnant women and its outcome: A community based study. *J. Family Med. Prim. Care*. 2017; 6(4): 739–43. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_33\_17
23. Mburu A.S., Thurnham D.I., Mwaniki D.L., Muniu E.M., Alumasa F., de Wagt A. The influence and benefits of controlling for inflammation on plasma ferritin and hemoglobin responses following a multi-micronutrient supplement in apparently healthy, HIV+ Kenyan adults. *J. Nutr.* 2008; 138(3): 613–9. DOI: 10.1093/jn/138.3.613
24. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А., Черешнев В.А. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(1): 3–8. [Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdanceva G.A., Chereshev V.A. Evaluation of cytokine profile in physiological and pathological pregnancy. *Cytokines and inflammation*. 2007; 6(1): 3–8. (in Russian)]
25. Tang Y.M., Chen X.Z., Li G.R., Zhou R.H., Ning H., Yan H. Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006; 35(1): 79–81.
26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. *Cytokines*. St. Petersburg: 000 "Izdatel'stvo Foliant"; 2008. 552 s. (in Russian)]
27. Есаян Р.М., Прозоровская Е.Н., Балушкина А.А. Профилактика осложнений гестационного периода при железодефицитных состояниях. *Русский медицинский журнал*. 2015; 20: 1213–7. [Esayan R.M., Prozorovskaya E.N., Balushkina A.A. Prevention of gestational complications in iron deficiency conditions. *RMJ*. 2015; 20: 1213–7. (in Russian)]
28. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов. *Иммунология*. 2013; 34(4): 193–8. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Tarasova M.N. Spontaneous and mitogeninduced products of tsitokin in early terms of pregnancy depending on its outcomes. *Immunologiya*. 2013; 34(4): 193–8. (in Russian)]
29. Петров Ю.А., Горяева А.Э. Железодефицитная анемия у беременных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; 5–1: 240–4. [Petrov Yu.A., Goryaeva A.E. Iron deficiency anaemia in pregnant women. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; 5–1: 240–4. (in Russian)]
30. Lin L., Wei Y., Zhu W., Wang C., Su R., Feng H. et al.; Gestational diabetes mellitus Prevalence Survey (GPS) study Group. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018. 23; 18(1): 111. DOI: 10.1186/s12884-018-1739-8

Поступила / Received: 09.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2020



# Заболелания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин

Т.Н. Бебнева<sup>1, 2</sup>, Г.Б. Дикке<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить частоту заболеваний шейки матки (ЗШМ) и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Дизайн:** открытое неинтервенционное сравнительное когортное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 330 беременных женщин. Они были разделены на четыре группы: I (n = 73) — без ЗШМ и с отрицательными результатами теста на ВПЧ; II (n = 75) — с ЗШМ, но без ВПЧ; III (n = 96) — без ЗШМ и с наличием ВПЧ; IV (n = 86) — с ЗШМ и ВПЧ. Проведены тестирование на ВПЧ с определением серотипов, цитологическое исследование мазков по Папаниколау, кольпоскопическое исследование.

**Результаты.** ВПЧ-положительный статус выявлен у 55,2% пациенток (182/330), присутствие ВПЧ 16-го/18-го типов — у 44,5% из них (81/182). Распространенность поражений ШМ I и II степени (слабовыраженных и выраженных) на фоне ВПЧ составила 17,5% (15/86) по данным кольпоскопии и 9,3% (8/86) по данным цитологического исследования (p = 0,06). Общая их частота независимо от инфицированности ВПЧ — 9,3% (15/161) и 5,6% (9/161) соответственно (p = 0,29). Интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин иногда была затруднена из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ, в связи с чем частота несовпадений результатов кольпоскопии и цитологии в выявлении поражений ШМ составила 3,7%.

**Заключение.** Определение ВПЧ может быть первым скрининговым тестом у беременных женщин с последующим цитологическим тестированием у ВПЧ-положительных пациенток. Кольпоскопия может быть рекомендована только пациенткам с high-grade squamous intraepithelial lesions для исключения инвазивного рака.

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, факторы риска, кольпоскопия.

**Вклад авторов:** Бебнева Т.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, получение клинических данных и формирование электронной базы результатов, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Дикке Г.Б. — корректировка дизайна исследования и электронной базы полученных данных, анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Заболелания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 32–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-32-39



# Disorders of the Cervix and Characteristics of Colposcopy in Pregnant Women

T.N. Bebneva<sup>1, 2</sup>, G.B. Dikke<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 21 Miklouho-Maclay St., Bldg. 3, Moscow, Russian Federation 117198

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, Russian Federation 115478

<sup>3</sup> F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education (a Private Educational Institution of Advanced Professional Education); 22M Moskovsky Prospect, St. Petersburg, Russian Federation 190013

## ABSTRACT

**Study Objective:** To determine the frequency of disorders of the cervix and identify characteristics of colposcopy specific to pregnant women infected with the human papillomavirus (HPV).

**Study Design:** This was an open-label, non-interventional, comparative, cohort clinical study.

**Materials and Methods:** Three hundred and thirty pregnant women participated in the study. They were divided into four groups: Group I (n = 73) was made up of women without any disorders of the cervix and with a negative test for human papillomavirus (HPV); Group II (n = 75)

Бебнева Тамара Николаевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. <https://orcid.org/0000-0003-1095-2008>. E-mail: [bebn@mail.ru](mailto:bebn@mail.ru)  
Дикке Галина Борисовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М. <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>. E-mail: [galadikke@yandex.ru](mailto:galadikke@yandex.ru)

consisted of women with disorders of the cervix who did not have HPV; Group III (n = 96) comprised those who did not have disorders of the cervix, but had HPV; and Group IV (n = 86) consisted of patients with disorders of the cervix and HPV. Examinations performed included HPV testing with serotyping, cervical cytology (Pap smear), and colposcopy.

**Study Results:** HPV was detected in 55.2% of the patients (182/330), 44.5% of whom (81/182) had types 16/18 HPV. The prevalence of grades I and II disorders of the cervix (mild and moderate) in women who had HPV as well as disorders of the cervix was 17.5% (15/86) according to colposcopy data and 9.3% (8/86) detected by cytology (p = 0.06). The total frequency of these disorders, irrespective of HPV status, was 9.3% (15/161) and 5.6% (9/161), respectively (p = 0.29). Interpretation of the colposcopy data in pregnant women was difficult in some cases due to changes in the cervix, which explains the 3.7% discrepancy between colposcopy and cytology in detecting disorders of the cervix.

**Conclusion:** HPV screening may be done first in pregnant women, followed by cytology in HPV-positive patients. Colposcopy may be reserved for women with high-grade squamous intraepithelial lesions to exclude invasive cancer.

**Keywords:** pregnancy, human papillomavirus, disorders of the cervix, risk factors, colposcopy.

**Contributions:** Dr. T.N. Bebneva developed the concept and design of the study, collected clinical data and created an electronic database of results, checked critically important content, and approved the final version of the manuscript before submission for publication. Dr. G.B. Dikke fine-tuned the design of the study and the electronic database of results, analyzed and interpreted the results of statistical processing of clinical data, drafted the paper and edited it after review, and approved the final version of the manuscript before submission for publication.

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

**For citation:** Bebneva T.N., Dikke G.B. Disorders of the Cervix and Characteristics of Colposcopy in Pregnant Women. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 32–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-32-39

## ВВЕДЕНИЕ

Признание того факта, что инфицирование ВПЧ — необходимое условие развития рака шейки матки (ШМ), имеет большое практическое значение, так как привело к пересмотру концепции групп риска, стратегий скрининга и профилактики этого заболевания [1, 2]. Кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и режим наблюдения пациенток с папилломавирусной инфекцией и заболеваниями ШМ (ЗШМ). Однако интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин затруднена из-за изменений, обусловленных беременностью, которые недостаточно описаны и могут приводить к гипо- или гипердиагностике интраэпителиальных поражений, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** — определить частоту ЗШМ и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин, инфицированных ВПЧ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое неинтервенционное сравнительное когортное клиническое исследование. Оно было выполнено с 2014 по 2019 г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (женская консультация филиала «Родильный дом № 25» Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, женская консультация № 3 ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы).

Общее количество участниц — 330. При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАУ ВО РУДН. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор женщин производился в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст 18–45 лет, беременность в сроке 10–22 недели. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, отрицательный резус-фактор крови, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства.

Участницы были разделены на четыре группы: I (n = 73) — без ЗШМ и с отрицательными результатами теста на ВПЧ; II (n = 75) — с ЗШМ, но без ВПЧ; III (n = 96) — без ЗШМ и с наличием ВПЧ; IV (n = 86) — с ЗШМ и ВПЧ.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ с определением серотипов методом ПЦР в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2014 г.) [3], функциональные — кольпоскопическое исследование по общепринятому протоколу с оценкой кольпоскопической картины по классификации, предложенной Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, принятой в 2011 г. [4] и рекомендованной российскими клиническими рекомендациями (протоколом лечения) от 02.11.2017 г. «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака».

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 12. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), качественных — фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали при помощи непарного t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони, различия качественных признаков анализировали с использованием критерия  $\chi^2$  (различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 1* представлена общая клиническая характеристика обследованных женщин. Средний возраст пациенток составил  $29 \pm 2$  года, большинство из них находилось в среднем репродуктивном возрасте (25–35 лет — 68,8%). Выявлено, что среди пациенток с ВПЧ и ЗШМ было больше всего курящих или куривших до беременности и употребляющих алкогольные напитки (54,5% против 24,7% среди здоровых женщин (p = 0,0004) и 24,4% против 5,5% соответственно, p = 0,006).

Беременные с ВПЧ статистически значимо чаще были незамужними, чем ВПЧ-отрицательные, а пациентки с ЗШМ — чаще, чем женщины без них.

Общая клиническая характеристика обследованных женщин (n = 330), n (%)  
Overall clinical characteristics of study participants (n = 330), n (%)

Параметры / Parameter	Группа I / Group I (n = 73)	Группа II / Group II (n = 75)	Группа III / Group III (n = 96)	Группа IV / Group IV (n = 86)
<i>Возраст, годы / Age, years</i>				
< 25	23 (31,5)	15 (20,0)	10 (10,4)*	8 (9,3)*, **
25–30	20 (27,4)	22 (29,3)	38 (39,6)	26 (30,2)
31–35	21 (28,8)	30 (40,0)	40 (41,7)	30 (34,9)
> 35	9 (12,3)	8 (10,7)	8 (8,3)	22 (25,6)*, **, ***
<i>Наличие вредных привычек / Risky behaviors</i>				
Курение / Smoking	18 (24,7)	29 (38,7)	42 (43,8)	46 (53,5)*
Употребление ранее алкоголя / Previous alcohol consumption	4 (5,5)	10 (13,3)	18 (18,8)*	21 (24,4)*
<i>Семейное положение / Marital status</i>				
Замужем / Married	38 (52,1)	19 (25,3)*	27 (28,1)	19 (22,1)*
Не замужем / Unmarried	18 (24,7)	30 (40,0)	37 (38,6)	38 (44,2)
Разведена / Divorced	17 (23,2)	26 (34,7)	32 (33,3)	29 (33,7)
<i>Наличие детей / Children</i>				
Дети есть / Yes	43 (58,9)	43 (57,3)	40 (41,7)	46 (53,5)
Детей нет / No	30 (41,1)	32 (42,7)	56 (58,3)	40 (46,5)
<i>Паритет / Parity</i>				
Первобеременные / Primigravida	32 (43,8)	21 (28,0)	29 (30,2)	29 (33,7)
Повторно беременные / Multigravida	41 (56,2)	54 (72,0)	67 (69,8)	57 (66,3)
<i>Инфекционные заболевания полового тракта в анамнезе / History of genital infections</i>				
Трихомониаз / Trichomoniasis	8 (11,0)	26 (34,7)*	29 (30,2)*	30 (34,9)*
Хламидийная инфекция / Chlamydial infection	14 (19,2)	20 (26,7)	38 (39,6)*	37 (43,0)*
Микоплазменная инфекция / Mycoplasma infection	23 (31,5)	42 (56,0)*	56 (58,3)*	48 (55,8)*
Аэробный вагинит / Aerobic vaginitis	11 (15,1)	27 (36,0)	34 (35,4)	49 (57,0)*
Кандидозный вульвовагинит / Candida vulvovaginitis	16 (21,9)	23 (30,7)	36 (37,5)	38 (44,2)*
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	8 (11,0)	25 (33,3)	38 (39,6)*	57 (66,3)*

\* Отличия от группы I статистически значимы (при  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

\*\* Отличия от группы II статистически значимы (при  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

\*\*\* Отличия от группы III статистически значимы (при  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

\* Differences from Group I were statistically significant ( $p < 0.05$ , using the  $\chi^2$  test).

\*\* Differences from Group II were statistically significant ( $p < 0.05$ , using the  $\chi^2$  test).

\*\*\* Differences from Group III were statistically significant ( $p < 0.05$ , using the  $\chi^2$  test).

Разницы в количестве перво- и повторно беременных не было. Каждая участница исследования имела в анамнезе не менее двух инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз (38,8%, 128/330). Среднее количество инфекций на одну беременную составило  $2,8 \pm 0,6$ .

ВПЧ-положительный статус был выявлен у 182 (55,2%) пациенток из 330. Генотипирование ВПЧ продемонстрировало присутствие вирусов 16-го/18-го типов у 44,5% из них (81/182).

Частота и структура поражений ШМ у беременных женщин, по данным кольпоскопии, приведены в таблице 2.

У ВПЧ-отрицательных женщин ЗШМ представлены только воспалительными изменениями (28%), у остальных

кольпоскопическая картина была нормальной. При наличии ВПЧ воспалительные заболевания отмечались у 80,2% ( $p < 0,0001$ ; ОШ = 10,4; 95%-ный ДИ: 5,02–21,7). Интраэпителиальные поражения ШМ I и II степени встречались с частотой 17,5% ( $p < 0,001$  при сравнении с ВПЧ-отрицательными пациентками, у которых кольпоскопических признаков поражения ШМ не было). Нормальная кольпоскопическая картина у ВПЧ-инфицированных пациенток IV группы отсутствовала.

Наличие йод-негативных зон отмечалось с равной частотой в обеих группах с ЗШМ (5,3 и 2,3% соответственно,  $p = 0,56$ ). Цитологическое исследование ШМ подтвердило наличие LSIL у 5,8% (5/86) пациенток с ВПЧ, HSIL — у 3,5% (3/86), суммарно — у 9,3% (8/86), что оказалось

**Частота и структура поражений шейки матки у беременных женщин, по данным кольпоскопического исследования (n = 330), n (%)**

Frequency and types of disorders of the cervix in the pregnant women as evidenced by colposcopy (n = 330), n (%)

Характеристики / Characteristic	Группа I / Group I (n = 73)	Группа II / Group II (n = 75)	Группа III / Group III (n = 96)	Группа IV / Group IV (n = 86)
Поражение I ст., ЗТ 1-го типа / Grade I lesion, type 1 TZ	0	0	0	7 (8,1)*
Поражение I ст., ЗТ 2-го типа / Grade I lesion, type 2 TZ	0	0	0	4 (4,7)
Поражение II ст., ЗТ 1-го типа / Grade II lesion, type 1 TZ	0	0	0	3 (3,5)
Поражение II ст., ЗТ 2-го типа / Grade II lesion, type 2 TZ	0	0	0	1 (1,2)
Суммарное количество поражений I–II ст. / Total number of grade I-II lesions	0	0	0	14 (17,5)**
Йод-негативная зона / Iodine non-uptake area	0	4 (5,3)	0	2 (2,3)
Воспаление, ЗТ 1-го типа / Inflammation, type 1 TZ	0	14 (18,7)	0	46 (53,5)***
Воспаление, ЗТ 2-го типа / Inflammation, type 2 TZ	0	7 (9,3)	0	23 (26,7)***
Норма / Normal	73 (100,0)	50 (66,7)	96 (100,0)	0***

Примечания.

1. Здесь и в рисунках: ЗТ — зона трансформации.

2. Отличия от групп I–III статистически значимы (по критерию  $\chi^2$ ): (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,001$ ; (\*\*\*) —  $p < 0,0001$ .

Notes:

1. Here and in figures: TZ = transformation zone.

2. \* Differences from Groups I-III were statistically significant (using the  $\chi^2$  test): (\*) —  $p < 0.05$ ; (\*\*) —  $p < 0.001$ ; (\*\*\*) —  $p < 0.0001$ .

почти в 2 раза реже, чем по результатам кольпоскопии ( $p = 0,06$ ). У одной пациентки без ВПЧ обнаружено LSIL (1,3%, 1/75).

Таким образом, инфицированность ВПЧ оказывает существенное влияние на состояние ШМ у беременных женщин, способствуя развитию воспалительных заболеваний и интраэпителиальных поражений, характеризующихся различной интенсивностью (I и II степени).

Изучение кольпоскопических картин шейки матки у беременных женщин позволило выделить ряд особенностей.

**Отличительные особенности кольпоскопической картины у беременных женщин по сравнению с небеременными**

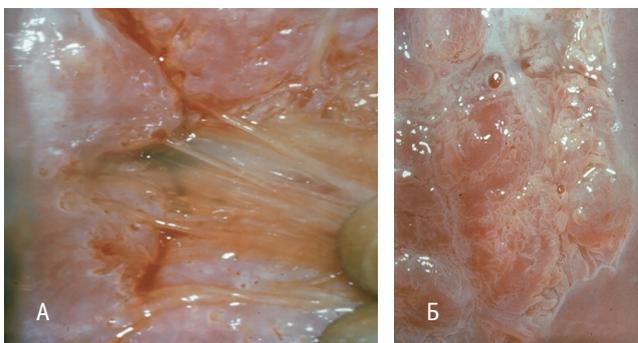
Повышенная васкуляризация эпителия и стромы обуславливали синюшную окраску ШМ (признак Чедвика), увеличение объема ШМ (за счет гипертрофии), отмечалось зияние цервикального канала, особенно у многорожавших, большое количество слизи, что иногда затрудняло визуализацию.

Усиленное кровоснабжение ШМ и выделение значительного количества слизи ослабляли выраженность ацетобелой реакции, маскируя тяжелые поражения, особенно у первобеременных, и давали кольпоскопическую картину легкой дисплазии (рис. 1А).

Физиологическое смещение зоны стыка на влагалищную часть ШМ. При беременности происходили эверсия («выворачивание») цервикального канала и формирование эктопии, что позволяло хорошо визуализировать зону стыка цилиндрического и плоского эпителиев (рис. 1Б).

Эверсия чаще всего наблюдалась и была наиболее выражена при первой беременности. Процесс эверсии эндоцервикса начинался с первых недель беременности и становился выраженным в начале второго триместра, при этом

Рис. 1. Пациентка Н., 32 г. Повторная беременность 14 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа. А — большое количество слизи, покрывающей шейку матки. Б — хорошо визуализируется зона стыка вследствие эверсии цервикального канала. *Здесь и далее в статье иллюстрации авторов*  
 Fig. 1. Patient N., age 32. Repeat pregnancy, 14 weeks. Adequate colposcopy, type 2 TZ. A — large amount of mucus covers the cervix. B. The squamocolumnar junction is well visualized because of eversion of the cervical canal. *All photos in the paper courtesy of the authors*



визуализировалась значительная по площади зона незрелой плоскоклеточной метаплазии. Физиологическая эктопия при беременности сопровождалась выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в них были видны извитые терминальные сосуды, которые имитировали малигнизацию.

Метаплазия эпителия. Указанные выше изменения ШМ во время беременности, способствуя усилению метапласти-

ческих процессов в области зоны стыка под влиянием кислой среды влагалища, в некоторых наблюдениях демонстрируют картину интраэпителиальных поражений и имитируют LSIL (рис. 2, 3) или даже HSIL (рис. 4А), что требует дифференциальной диагностики.

Рис. 2. А — пациентка Н., 32 г. Повторная беременность 21 неделя. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 3-го типа. Шейка матки цианотичная. После обработки уксусной кислотой хорошо визуализируется широкая зона метапластического эпителия (норма). Б — пациентка Р., 25 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа (в обоих случаях результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig. 2. A. Patient N., age 32. Repeat pregnancy, 21 weeks. Adequate colposcopy, type 3 TZ. The cervix is cyanotic. A large zone of the metaplastic epithelium is well visualized after acetowhitening (normal). Б. Patient R., age 25, not pregnant. Adequate colposcopy, type 1 TZ (in both cases cytology revealed no abnormalities)

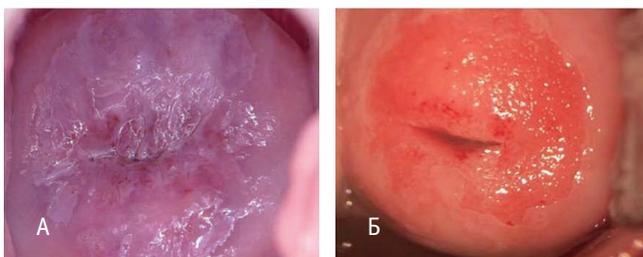
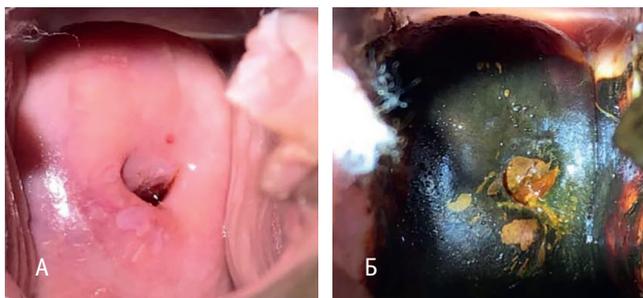


Рис. 3. Пациентка Ш., 29 лет. Первая беременность 21 неделя. Адекватная кольпоскопическая картина, стык полностью не визуализируется, ЗТ 3-го типа. А — выраженная реакция метапластического эпителия шейки матки на воздействие уксусной кислотой имитирует картину low-grade squamous intraepithelial lesions. Б — проба Шиллера с наличием йод-негативных зон небольшой площади (результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig 3. Patient Sh., age 29. First pregnancy, 21 weeks. Adequate colposcopy; the squamocolumnar junction is not fully visualized, type 3 TZ. A. A marked reaction of the cervical metaplastic epithelium to acetowhitening mimics low-grade squamous intraepithelial lesions. Б. Schiller's test shows small iodine non-uptake areas (cytology revealed no abnormalities)



Эти изменения были связаны со значительно выраженной реакцией метапластического эпителия на воздействие разбавленной уксусной кислотой. С другой стороны, обильное отделение слизи может ослаблять реакцию измененного эпителия на воздействие уксусной кислотой, маскируя их (рис. 4Б).

Обычно участки метаплазии выглядели более бледными и с менее четкими контурами, чем очаги истинной дисплазии. Однако обширные участки незрелой метаплазии иногда трудно отличить от предраковых поражений.

**Децидуализация стромы.** По мере прогрессирования беременности иногда наблюдалась децидуализация стромы. Макроскопическая картина децидуальной реакции ШМ — это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. При кольпоскопии децидуоз выглядел как плотные ацетобелые бляшкообразные очаги с паутинообразным поверхностным сосудистым рисунком, сопровождался эктопией и иногда кровотечением. Децидуальные изменения были похожи на HSIL и рак (рис. 5).

Согласно международной классификации кольпоскопических терминов, децидуоз при беременности относят к нормальной кольпоскопической картине.

Рис. 4. А — пациентка С., 27 лет. Повторная беременность 18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 3-го типа (стык полностью не визуализируется). Выраженная реакция метапластического эпителия шейки матки на уксусную пробу имитирует картину high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (цитологическое исследование — отсутствие изменений). Б — пациентка М., 35 лет. Повторная беременность 18–19 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. Слабая реакция на уксусную пробу имитирует картину low-grade squamous intraepithelial lesions (цитологическое исследование — HSIL)

Fig 4. A. Patient S., age 27. Repeat pregnancy, 18 weeks. Adequate colposcopy, type 3 TZ (the squamocolumnar junction is not fully visualized). A marked reaction of the cervical metaplastic epithelium to acetowhitening mimics high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (cytology revealed no abnormalities). Б. Patient M., age 35. Repeat pregnancy, 18-19 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. A slight reaction to acetowhitening mimics low-grade squamous intraepithelial lesions (cytology revealed HSIL)

Fig 4. A. Patient S., age 27. Repeat pregnancy, 18 weeks. Adequate colposcopy, type 3 TZ (the squamocolumnar junction is not fully visualized). A marked reaction of the cervical metaplastic epithelium to acetowhitening mimics high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (cytology revealed no abnormalities). Б. Patient M., age 35. Repeat pregnancy, 18-19 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. A slight reaction to acetowhitening mimics low-grade squamous intraepithelial lesions (cytology revealed HSIL)

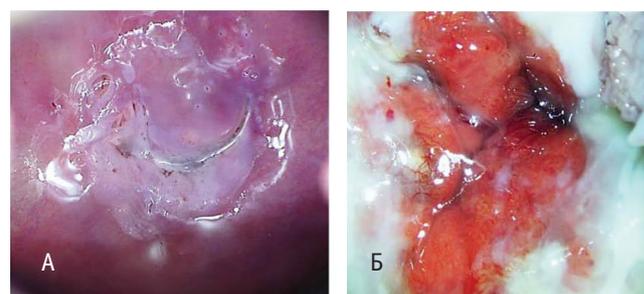
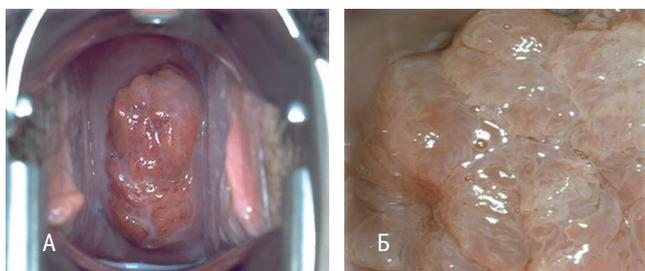


Рис. 5. Пациентка А., 27 лет. Первая беременность 16 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. А и Б — децидуоз шейки матки (результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig 5. Patient A., age 27. First pregnancy, 16 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. A and B. Deciduous of the cervix (cytology revealed no abnormalities)



**Кольпоскопическая картина патологических изменений шейки матки во время беременности и ее интерпретация**

*Интраэпителиальные поражения ШМ.* Выявляемые изменения, характерные для LSIL и HSIL, обычно имеют те же признаки, что и у небеременных женщин (рис. 6–8).

*Воспаление ШМ.* Кольпоскопическая картина при воспалении имела характерные признаки — рыхлость и отечность тканей ШМ, при этом цилиндрический эпителий был отечным, легко травмируемым, иногда незначительно кровоточил (рис. 9, 10).

Рис. 6. А — пациентка Н., 26 лет. Повторная беременность 14–15 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. Б — пациентка Р., 27 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. В обоих случаях после обработки уксусной кислотой имеет место тонкий ацетобелый эпителий с неровной географической границей (I степень/слабовыраженное поражение) (результат цитологического исследования — low-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 6. A. Patient N., age 26. Repeat pregnancy, 14-15 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. B. Patient R., age 27, not pregnant. Adequate colposcopy, type 1 TZ. Thin acetowhite epithelium with irregular, geographical border (grade I, mild lesion) is seen in both cases after acetowhitening (cytology revealed low-grade squamous intraepithelial lesions)



В некоторых случаях воспалительная реакция ШМ способствовала усилению реакции эпителия на воздействие уксусной кислотой с образованием плотного ацетобелого

Рис. 7. А — пациентка Н., 26 лет. Повторная беременность 17–18 недель. Неадекватная кольпоскопическая картина за счет кровянистых выделений, ЗТ 2-го типа. Б — пациентка С., 29 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа, однако стык полностью не визуализируется. В обоих случаях после обработки уксусной кислотой имеет место грубый ацетобелый эпителий (поражение II степени) (результат цитологического исследования — high-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 7. A. Patient N., age 26. Repeat pregnancy, 17-18 weeks. Inadequate colposcopy due to spotting, type 2 TZ. B. Patient S., age 29, not pregnant. Adequate colposcopy, type 2 TZ; however, the squamocolumnar junction is not fully visualized. Rough acetowhite epithelium (grade II lesion) is seen in both cases after acetowhitening (cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesions)

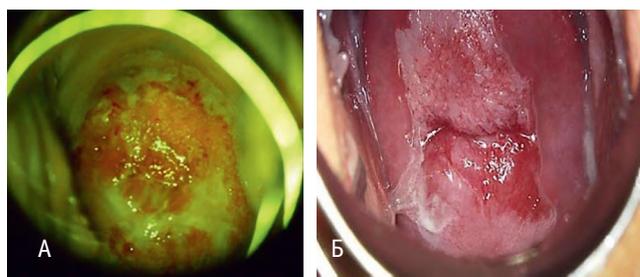


Рис. 8. Пациентка П., 29 лет. Повторная беременность 11–12 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа. А — после обработки уксусной кислотой имеет место грубый ацетобелый эпителий в области стыка (поражение II степени). Б — проба Шиллера (йод-негативное окрашивание эпителия в области стыка) (результат цитологического исследования — high-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 8. Patient P., age 29. Repeat pregnancy, 11-12 weeks. Adequate colposcopy, type 2 TZ. A. Rough acetowhite epithelium is seen in the squamocolumnar junction region after acetowhitening (grade II lesion). B. Schiller's test shows iodine non-uptake by the epithelium in the squamocolumnar junction region (cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesions)



Рис. 9. Пациентка С., 26 лет. Первая беременность 14–15 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа, стык визуализируется полностью. Поражение I степени. Воспаление.

А — проба с уксусной кислотой (участки ацетобелого эпителия с нечеткой границей). Б — проба Шиллера (слабое неравномерное окрашивание)

Fig 9. Patient S., age 26. First pregnancy, 14-15 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ; the squamocolumnar junction is fully visualized. Grade I lesion. Inflammation. A. Areas of acetowhite epithelium with poorly defined borders are seen after acetowhitenig. B. Schiller's test shows slight nonuniform staining

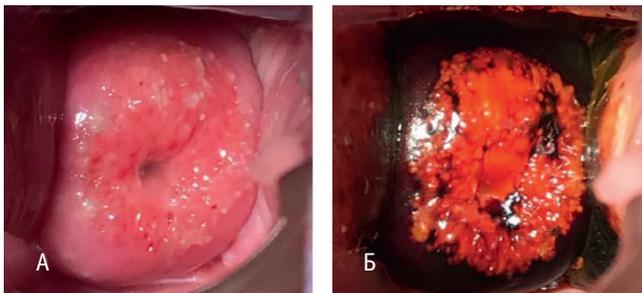
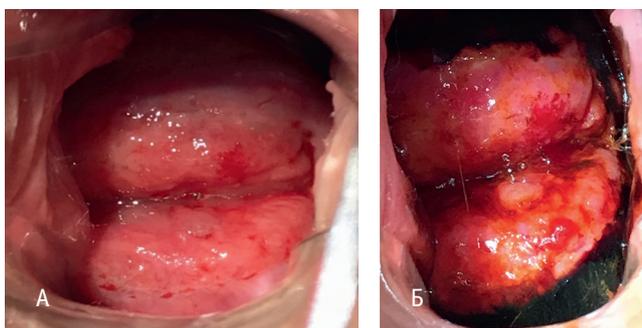


Рис. 10. Пациентка М., 36 лет. Повторная беременность 17–18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, стык визуализируется полностью, ЗТ 1-го типа. Воспаление (цилиндрический эпителий отечный, контактное кровотечение незначительное).

А — проба с уксусной кислотой (слабая реакция). Б — проба Шиллера (неравномерное слабое окрашивание)

Fig 10. Patient M., age 36. Repeat pregnancy, 17-18 weeks. Adequate colposcopy, the squamocolumnar junction is fully visualized, type 1 TZ. Inflammation (columnar epithelium is edematous, mild bleeding to the touch). A. Mild reaction to acetowhitenig. B. Schiller's test shows slight nonuniform staining



пласта эпителия и имитировала поражение II степени при нормальной цитологической картине (рис. 11).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что среди носительниц ВПЧ была больше доля беременных старшего возраста, аналогичные результаты получены М. Усук и соавт. [5]. Не обнаружено влияние паритета на частоту ВПЧ, однако

Рис. 11. Пациентка Н., 25 лет. Первая беременность 18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа, стык полностью не визуализируется.

Поражение II степени. Воспаление (участки с некротическим эпителием). А — проба с уксусной кислотой (имеются участки ацетобелого эпителия с четкой границей). Б — проба Шиллера (неравномерное окрашивание) (цитологическое исследование — воспаление)

Fig 11. Patient N., age 25. First pregnancy, 18 weeks.

Adequate colposcopy, type 2 TZ, the squamocolumnar junction is not fully visualized. Grade II lesion. Inflammation (areas with necrotic epithelium).

A. Areas of acetowhite epithelium with well-defined borders are seen after acetowhitenig. B. Schiller's test shows nonuniform staining (cytology revealed inflammation).



некоторые исследователи отмечают, что паритет имеет обратную связь с папилломавирусной инфекцией [6].

Выявлено, что носительство ВПЧ сопровождается значимо большей частотой воспалительных ЗШМ (80,2% (69/86) против 28% (21/75) среди неинфицированных женщин,  $p < 0,0001$ ). Статистически значимо выше была также частота интраэпителиальных поражений различной степени тяжести ( $p < 0,001$ ). Однако при цитологическом исследовании распространенность LSIL составила 5,8%, HSIL — 3,5% у пациенток с ВПЧ и 1,3% — без ВПЧ. По данным других авторов, аномальные результаты теста Папаниколау встречаются у беременных с частотой от 3,4% до 10% [7], HSIL — 0,7% [8].

О связи инфекционного процесса и персистенции ВПЧ может свидетельствовать тот факт, что практически каждая участница исследования имела не менее двух инфекционных заболеваний в анамнезе, среди них преобладающими были микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз (38,8%, 128/330). Исследование свидетельствует о высоком риске папилломавирусной инфекции среди женщин, ранее перенесших ИППП (ОШ = 3,4; 95%-ный ДИ: 1,1–12,4) и бактериальный вагиноз (ОШ = 4,0; 95%-ный ДИ: 1,4–12,6) [9].

У пациенток с одним-двумя половыми партнерами и отсутствием ИППП в анамнезе в 5,6 раза чаще наблюдалась элиминация папилломавируса через 6 месяцев, чем у женщин с тем же количеством партнеров, но с ИППП в анамнезе [10].

Особенности кольпоскопической картины у беременных женщин в литературе описаны недостаточно. Я.Э. Коган и соавт. (2017) отмечают, что кольпоскопия при беременности осложняется анатомическими особенностями ШМ, которые могут имитировать ее поражения [11]. А. Ciavattini и соавт. обнаружили совпадение результатов кольпоскопии и гистологического исследования в 68,1% случаев,

«кольпоскопическое завышение» — в 14,5% и «занижение» — в 17,4% [12]. В настоящем исследовании общая частота несовпадений результатов кольпоскопии и цитологии у пациенток с ЗШМ независимо от инфицированности ВПЧ была значительно ниже и составила 3,7%.

Исследователями обнаружена более высокая надежность кольпоскопии у женщин в первых двух триместрах, в частности при сроке менее 20 недель беременности (коэффициент каппа Коэна — 0,65) [12]. К аналогичному заключению пришли T. Freeman-Wang и соавт., указав, что кольпоскопия может быть более сложной в интерпретации при увеличении срока беременности [13], что совпадает с результатами настоящего исследования.

Современные данные о естественном течении интраэпителиальных неоплазий, подтвержденные гистологическим исследованием в послеродовом периоде (объединенный анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований), свидетельствуют о том, что регресс, устойчивость и прогрессирование CIN наблюдается у 46,8%, 43,6% и 9,6% беременных женщин соответственно [14]. В обзоре уточняется, что некоторые авторы сообщают о показателях регресса от 37% до 74% после родов и о прогрессии лишь в 5,9% и 14,3% случаев в группах CIN I и CIN II соответственно [14].

В исследовании M. Mailath-Pokorny и соавт. частота прогрессирования CIN была низкой (3,9%), прогрессирование до инвазивного рака не наблюдалось [14]. Л.И. Короленкова и соавт. на основании собственного исследования пришли к выводу, что при CIN II–III, включая преинвазивный рак, донашивание беременности не ухудшает прогноз заболева-

ния [15]. Эти данные позволили изменить тактику ведения беременных женщин на консервативную и отложить любые манипуляции на ШМ до послеродового периода, если инвазивный процесс исключен [16, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие статистически значимой разницы между результатами кольпоскопии и цитологического исследования в выявлении интраэпителиальных неоплазий, низкую частоту их прогрессирования во время беременности и отсутствие заболеваний шейки матки (ШМ) у большинства ВПЧ-отрицательных женщин, мы считаем достаточным выполнение ВПЧ-тестирования у всех беременных, теста Папаниколау — у ВПЧ-инфицированных. Кольпоскопическое исследование (опытным врачом) должно осуществляться только в случаях выявления HSIL и при подозрении на более тяжелое поражение, что позволит избежать ненужных манипуляций у беременных с низким риском рака ШМ.

Распространенность поражений на фоне ВПЧ составляет 17,5%, по данным кольпоскопии, и 9,3%, по данным цитологического исследования ( $p = 0,06$ ). Интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин иногда затруднена из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ в этот период. Определение ВПЧ может быть первым скрининговым тестом у беременных женщин с последующим цитологическим тестированием у ВПЧ-положительных. Кольпоскопия может быть рекомендована только пациенткам с HSIL для исключения инвазивного рака.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. *Global cancer observatory: cancer today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
2. Роговская С.И., Липова Е.В., ред. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция*. М.: изд-во журнала StatusPraesens; 2016. 308 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. (eds.). *The uterine cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic corrective procedures*. M: Publishing House of StatusPraesens; 2016. 308 p. (in Russian)]
3. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer; 2015.
4. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
5. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020; 16(3): e1008376. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008376
6. López-Hernández D., Beltrán-Lagunes L., Brito-Aranda L. et al. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: a cross-sectional study. *Med. Clin. (Barc.)*. 2016; 147(3): 101–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.04.018
7. Khaengkhor P., Mairaing K., Suwannaruk K. et al. Prevalence of abnormal cervical cytology by liquid, based cytology in the antenatal care clinic, Thammasat University Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94(2): 152–8.
8. Ciavattini A., Sopracordevole F., Di Giuseppe J. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol. Lett.* 2017; 13(1): 301–6. DOI: 10.3892/ol.2016.5441
9. Mbulawa Z.Z.A., van Schalkwyk C., Hu N.-C. et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190166. DOI: 10.1371/journal.pone.0190166
10. Туранова О.В., Белокрыницкая Т.Е., Белоцерцева Е.П. и др. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции. *Доктор.Ру.* 2019; 4(159): 31–5. [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P. et al. HPV infection: a prospective follow-up study of virus elimination with an assessment of risk factors for persistence. *Doctor.Ru.* 2019; 4(159): 31–5. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35
11. Коган Я.Э., Гафарова А.А. Кольпоскопические изменения шейки матки при беременности. *Практическая медицина.* 2017; 7(108): 18–21. [Kogan Ya.E., Gafarova A.A. Colposcopic changes in the cervix during pregnancy. *Practical Medicine.* 2017; 7(108): 18–21. (in Russian)]
12. Ciavattini A., Serri M., Di Giuseppe J. et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 229: 76–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.029
13. Freeman-Wang T., Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(5): 653–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.05.008
14. Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 74. DOI: 10.1186/s12884-016-0861-8
15. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II–III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 68–73. [Korolenkova L.I., Bryuzgin V.V. Severe cervical intraepithelial neoplasias (CIN II–III/carcinoma in situ) and microcarcinoma of the cervix uteri in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 5: 68–73. (in Russian)]
16. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 829–46. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34
17. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Современные и инновационные возможности кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки. М.; 2018. 72 с. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Contemporary and innovative potentials of colposcopy in the diagnosis of disorders of the cervix. М.; 2018. 72 с. (in Russian)]

Поступила / Received: 05.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 15.10.2020



# Клинический случай разрыва ангиомиолипомы почки при беременности

И.К. Мамонтова, Т.В. Шевлякова, И.Н. Девятова

ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр»; Россия, г. Рязань

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клинический случай разрыва ангиомиолипомы почки при беременности — этапы диагностики, тактику лечения с положительным клиническим исходом.

**Основные положения.** Спонтанный разрыв почки — редкое состояние, имеющее тяжелые последствия, особенно при беременности. Одной из его причин является разрыв опухоли (ангиомиолипомы) почки, причем именно беременность обуславливает рост опухоли данного типа. В силу своей редкой встречаемости ангиомиолипома чаще всего становится случайной находкой при обследовании. Основным методом ее диагностики — УЗИ почек.

В статье освещены основные характеристики ангиомиолипомы, представлен клинический случай данного состояния при беременности, а также рассмотрен предложенный иностранными авторами перспективный способ профилактики ангиомиолипомы.

**Заключение.** Целесообразно включение оценки состояния мочевыделительной системы в протокол одного из скрининговых пренатальных УЗИ с целью профилактики экстренных уропатологий у беременных женщин.

**Ключевые слова:** спонтанный разрыв почки, ангиомиолипома почки, беременность.

**Вклад авторов:** Мамонтова И.К. — обзор публикаций, сбор клинического материала, анализ данных, написание текста; Шевлякова Т.В. — обследование и лечение пациентки, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Девятова И.Н. — организация междисциплинарного взаимодействия, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Мамонтова И.К., Шевлякова Т.В., Девятова И.Н. Клинический случай разрыва ангиомиолипомы почки при беременности. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 40–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-40-43



# A Clinical Case of Renal Angiomyolipoma Rupture during Pregnancy

I.K. Mamontova, T.V. Shevlyakova, I.N. Devyatova

Regional Clinical Perinatal Center (a Government-funded Institution of Ryazan Region); 1i Internatsionalnaya St., Ryazan, Russian Federation 390039

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To present a clinical case of renal angiomyolipoma rupture during pregnancy and describe the steps in its diagnosis and a treatment approach that led to a favorable clinical outcome.

**Key Points:** Spontaneous rupture of the kidney is a rare condition with severe complications, especially during pregnancy. One possible cause of this condition is rupture of a renal tumor (angiomyolipoma), with pregnancy being a trigger for the tumor growth of this kind of neoplasm. Because it is rare, angiomyolipoma is most often detected incidentally during an examination. It is mainly diagnosed by renal ultrasound. This paper discusses the main characteristics of angiomyolipoma, describes a clinical case of this tumor in a pregnant woman, and provides information about a promising method for preventing angiomyolipoma proposed by foreign authors.

**Conclusion:** Assessment of the urinary tract should be done routinely during one of the prenatal ultrasound screenings, as a preventive measure against urinary tract emergencies in pregnant women.

**Keywords:** spontaneous rupture of the kidney, renal angiomyolipoma, pregnancy.

**Contributions:** Dr. I.K. Mamontova reviewed publications, collected clinical material, analyzed data, and wrote the paper. Dr. T.V. Shevlyakova was responsible for examination and treatment of the patient, developed the design of the study, and checked critically important content. Dr. I.N. Devyatova was responsible for multidisciplinary cooperation and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

**For citation:** Mamontova I.K., Shevlyakova T.V., Devyatova I.N. A Clinical Case of Renal Angiomyolipoma Rupture during Pregnancy. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 40–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-40-43

Спонтанный разрыв почки при беременности — редко встречающаяся патология, которая может иметь летальные последствия как для матери, так и для ребенка. Трудности в лечении усугубляются тем, что первоначально почка не рассматривается как вероятный источник кровотечения, диагноз разрыва почки, как правило,

Мамонтова Ирина Константиновна (автор для переписки) — заведующая родовым отделением ГБУ РО «ОКПЦ». 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1а. <https://orcid.org/0000-0001-9184-111X>. E-mail: [irinamamontova62@yandex.ru](mailto:irinamamontova62@yandex.ru)

Шевлякова Тамара Валерьевна — к. м. н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУ РО «ОКПЦ». 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1а. E-mail: [doc-tamara@mail.ru](mailto:doc-tamara@mail.ru)

Девятова Ирина Николаевна — главный врач ГБУ РО «ОКПЦ». 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1а. E-mail: [idevyatova@mail.ru](mailto:idevyatova@mail.ru)

ставится несвоевременно. Ведение женщины с болевым синдромом чаще осуществляют с диагнозом острого пиелонефрита, почечной колики. Сочетание болевого синдрома и геморрагического шока связывают с отслойкой плаценты, разрывом матки.

Основной причиной внезапного разрыва почки являются ее опухоли (по данным разных авторов, такие случаи составляют до 63%), из них реже всего встречается ангиомиолипома (на нее приходится 3–5% от всех новообразований почек и при этом 90–95% от всех доброкачественных опухолей почек). Среди населения заболеваемость ангиомиолипомой варьирует от 0,3 до 3%.

Ангиомиолипома — доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из кровеносных сосудов, гладкомышечных клеток и зрелой жировой ткани в разном соотношении [1, 2]. Причины ее развития в настоящее время до конца не ясны. Есть данные о высоком содержании в опухоли рецепторов к эстрогену, прогестерону [3]. Видимо, поэтому ангиомиолипома в 2,6–10 раз чаще поражает женщин, этим же объясняются быстрый рост опухоли во время беременности и высокая вероятность ее разрыва в этот период, причем нет корреляции между размерами и вероятностью разрыва опухоли [3]. Полагаем, что наличием прогестероновых рецепторов в ангиомиолипоме обусловлена также невозможность использовать препараты прогестерона, которые рекомендуются для сохранения беременности и широко назначаются на различных сроках гестации, — применение этих препаратов может стать причиной роста еще не диагностированной опухоли.

Ангиомиолипомы почек чаще бывают односторонними и единичными; есть данные, что множественные опухоли составляют до 30% случаев, двусторонние — 15%. Размеры образования могут варьировать от 5 мм до 20 см и более. В 40% случаев заболевание протекает бессимптомно и является случайной находкой при проведении УЗИ. До 50% случаев выявляют при жалобах пациенток, обусловленных разрывом опухоли и кровотечением, для такого образования характерны также болевой синдром, сдавление соседних органов и тканей. Механизм кровотечения связан с разрывом сосудов при несоответствии роста сосудистого и мышечно-жирового компонентов опухоли.

В мировой литературе описано около 200 случаев ангиомиолипом во время беременности [4]. Основной риск гестационных осложнений у данного контингента беременных представляет спонтанный разрыв опухоли с клиническими признаками кровопотери. В силу редкой встречаемости этой патологии о правильной дифференциальной диагностике ее акушеры-гинекологи могут подумать в последнюю очередь.

81% разрывов ангиомиолипом почек происходит именно во время беременности [3, 5]. За последние 30 лет в литературе были представлены описания 25 клинических случаев кровоизлияния ангиомиолипомы почки во время беременности. Четыре женщины были пролечены консервативно, у 12 была проведена нефрэктомия, в 9 случаях выполнялась ангиоэмболизация (в том числе у 2 женщин с дальнейшей нефрэктомией, у 2 — как следующий этап после консервативного лечения). У 15 пациенток была проведена операция кесарева сечения (у 10 женщин в сроке доношенной беременности, у 5 — в сроке недоношенной беременности), 5 женщин были родоразрешены путем вагинальных родов (о сроке гестации на момент родов не сообщается). В одном случае произошла антенатальная гибель плода, одной женщине был произведен медицинский аборт (забо-

левание дебютировало в 9 недель беременности, размер опухоли — 21 см, выполнена нефрэктомия), в трех случаях исход беременности авторами не указан.

Основным методом диагностики ангиомиолипом во время беременности является МРТ. В качестве скрининга на наличие новообразования почки применяют УЗИ. Оба метода не имеют противопоказаний для использования во время беременности (но МРТ разрешена только со второго триместра), безопасны для женщины и плода. МРТ может быть выполнена с использованием контраста, что позволяет получить информацию о распространении опухоли, выбрать дальнейшую тактику лечения.

Вопрос о хирургическом лечении чаще всего ставится *при больших (> 4 см в диаметре) размерах опухоли, развитии осложнений, клинических признаках злокачественной опухоли* [1, 6]. Теми же факторами обусловлен выбор объема оперативного вмешательства — от органосохраняющего до нефрэктомии. Беременность в случае диагностики ангиомиолипомы может быть пролонгирована [7]. Хотя при беременности приоритетом является сохранение здоровья женщины, выбор тактики лечения ангиомиолипомы осуществляется также с учетом гестационного возраста плода. Таких пациенток ведут коллегиально акушеры-гинекологи и урологи.

В ряде случаев особенностью хирургического лечения при беременности является проведение симультантной операции — родоразрешение посредством кесарева сечения с последующим урологическим лечением, которое может быть проведено в различном объеме. Возможно урологическое лечение на фоне гестации с последующим родоразрешением в сроке доношенной или ближе к доношенной беременности. Описаны также случаи консервативного наблюдения пациентки в стабильном состоянии с дальнейшим лечением в послеродовом периоде, при этом надо отметить, что в настоящее время вопрос о том, как долго можно консервативно наблюдать женщину с диагностированной ангиомиолипомой почки на фоне беременности, учитывая высокий риск разрыва, не решен [3].

Принимая во внимание высокий риск спонтанного разрыва опухоли при беременности, вероятно, следует отрицательно относиться к назначению таким беременным низкомолекулярных гепаринов, часто используемых в последнее время для профилактики гестационных и послеродовых осложнений. Сама по себе гепаринотерапия не вызовет кровотечения, но, она может повысить вероятность большей кровопотери в случае произошедшего спонтанного разрыва.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

17 апреля 2019 г. в Рязанский областной клинический перинатальный центр (ОКПЦ) поступила пациентка Н., 30 лет, с жалобами на боли в левой поясничной области.

Боль в поясничной области впервые появилась 12 апреля 2019 г. С диагнозом «обострение хронического пиелонефрита слева при беременности 33–34 недели» пациентка была госпитализирована в районный многопрофильный медицинский центр, где находилась с 12 по 15 апреля. Далее в связи с усилением болевого синдрома для дальнейшего обследования, наблюдения и лечения переведена в Рязанскую областную клиническую больницу (ОКБ) — многопрофильный стационар 3-го уровня, госпитализирована в урологическое отделение.

При госпитализации проведено УЗИ брюшной полости и почек. Из особенностей: левая почка размерами 144 × 61 мм, толщина слоя паренхимы — 64 мм, лоханка — 20 × 12 мм,

чашечки не расширены. Нижний полюс левой почки занимает образование 68 × 58 мм нечеткого контура с единичными сосудистыми локусами. Паранефрально по задне-боковой поверхности почки определяется неоднородное жидкостное образование 133 × 44 мм.

Выполнено МРТ забрюшинного пространства: в области нижнего полюса левой почки отмечено образование 134 × 63 × 71 мм, распространяющееся в задние отделы паранефральной клетчатки. Заключение: объемное образование левой почки (возможно, сосудистая опухоль с элементами кровоизлияния).

17 апреля бригадой дистанционного акушерского консультативного центра пациентка переведена из урологического отделения ОКБ в ОКПЦ с диагнозом: *Опухоль левой почки. Беременность четвертая, 34 недели. Роды вторые. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Анемия средней степени. Миопия высокой степени.*

Из анамнеза: со слов женщины, 10 лет назад, во время первой беременности, у нее была диагностирована гемангиома левой почки, по данному поводу в дальнейшем не обследовалась, не наблюдалась. Вредные привычки: курит по 5–7 сигарет в день. Гинекологический анамнез: эктопия шейки матки. Акушерский анамнез: первая беременность в 2009 г. завершилась плановым кесаревым сечением в связи с миопией высокой степени, родилась живая, доношенная девочка весом 2670 г, послеоперационный период протекал гладко; вторая беременность в 2013 г. завершилась малым кесаревым сечением в сроке 21 недели по поводу преждевременной отслойки плаценты и кровотечения, послеоперационный период протекал гладко; третья беременность в 2015 г. закончилась медицинским абортom на малом сроке. Данная беременность четвертая.

Течение данной беременности. В малом сроке — токсикоз легкой степени, стационарное лечение по поводу угрозы выкидыша. С 20 недель — анемия легкой степени, проводилась коррекция железосодержащими препаратами. В сроке 23 недель с диагнозом ОРВИ находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении районного многопрофильного медицинского центра, отмечалось повышение температуры тела до 40 °С, была проведена терапия антибактериальными, противовирусными препаратами.

При поступлении в ОКПЦ пациентка предъявляла жалобы на боли в поясничной области слева, общую слабость. Состояние средней тяжести. АД — 130/90 мм рт. ст. на обеих руках, пульс — 78 уд/мин, температура тела — 36,6 °С. Зрение не изменено, головной боли нет. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. В левой подвздошной области пальпируется объемное образование 10 × 14 см, безболезненное при пальпации. Матка в нормотонусе, безболезненная. Область рубца на матке пальпаторно также безболезненная. Положение плода продольное, головка плода предлежит над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 140 уд/мин. Симптом поколачивания отрицательный справа, положительный слева. Физиологические отправления в норме. Отеков нет. Выделения из влагалища светлые.

17 апреля проведено УЗИ почек. Из особенностей: левая почка размерами 140 × 59 мм, из нижнего полюса исходит образование повышенной эхоплотности, неоднородной внутренней структуры размерами 62 × 47 × 58 мм, контуры четкие, в режиме цветного доплеровского картирования с зонами диффузного кровотока. Заключение: объемное образование левой почки.

В общем анализе крови: снижение гемоглобина до 78 г/л, тромбоциты —  $107 \times 10^9$ /л. В общем анализе мочи: протеинурия — 0,02 г/л, ацетон +++, лейкоциты — 15–20–25 в п/зр., простой плоский эпителий — 10–15 в п/зр., эритроциты — 2–4 в п/зр. В мазке на флору обнаружены грибы рода *Candida*.

УЗИ плода: беременность акушерским сроком 34 недели 4 дня. Задержка роста плода I степени, симметричная форма.

17 апреля состоялся консилиум с приглашением главного внештатного специалиста — уролога Минздрава Рязанской области, выставлен диагноз: *Разрыв опухоли левой почки с образованием обширной урогематомы при четвертой беременности в сроке 34 недель. Роды вторые. Рубец на матке после двух кесаревых сечений. Плацентарные нарушения. Задержка роста плода I степени. Анемия средней степени тяжести. Гестационная тромбоцитопения. Миопия высокой степени. Вагинальный кандидоз.*

18 апреля проведено оперативное лечение в объеме кесарева сечения в нижнем маточном сегменте, стерилизации, левосторонней нефрэктомии, спленэктомии.

Объем кровопотери во время операции кесарева сечения составил 700 мл. Операция проведена типично. Извлечена живая недоношенная девочка весом 2010 г., ростом 45 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. С учетом третьего кесарева сечения и желаний пациентки была проведена стерилизация.

Вторым этапом операции являлось урологическое вмешательство в виде левосторонней нефрэктомии и спленэктомии. При осмотре левой почки определено, что последняя декапсулирована гематомой, в области ее нижнего полюса расположен опухолевый узел около 5 см в диаметре с участком разрыва. Левая почка удалена с участком мочеточника около 7 см. Отдельно удалены паранефральная клетчатка с почечной капсулой и сгустки крови. Примерный объем гематомы составил 800 мл. При ревизии раны выявлено кровотечение в области ворот селезенки. Остановка кровотечения прошиванием эффекта не дала. Визуально в селезенке, размеры которой соответствовали 15 × 10 × 8 см, по краю имелся участок кистозной ткани. С учетом продолжавшегося кровотечения, неэффективности стандартных мер гемостаза была произведена спленэктомия. По ходу аорты определялась цепочка лимфоузлов размерами 1,5 × 1 см, один из которых был взят на гистологическое исследование. В ложе левой почки были оставлены трубчатые дренажи. Кровопотеря при урологической операции составила 1500 мл, общая кровопотеря — 2200 мл. Интраоперационно использовался аппарат Cell Saver 5+ (Haemonetics Corp., США) с дальнейшей реинфузией аутокрови.

В послеоперационном периоде проводились трансфузии свежезамороженной плазмы, антибактериальная профилактика, сокращающая, обезболивающая, антисекреторная терапия, профилактика тромбозомболических осложнений, терапия препаратами железа. Дренажи были удалены на 3-и сутки. На 7-е сутки послеоперационного периода для дальнейшего лечения пациентка была переведена в гинекологическое отделение ОКПЦ. Выписана на 13-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача — акушера-гинеколога, уролога по месту жительства.

Гистологическое заключение: *Ангиомиолипома почки с преобладанием сосудистого компонента и прорастанием за пределы фиброзной капсулы. Разрыв опухоли в зоне массивных инфильтрирующих кровоизлияний, распространяющихся*

на паранефральную клетчатку. Кавернозная лимфангиома селезенки. Лимфоузел с сохраненным фолликулярным рисунком, умеренным расширением и гистиоцитозом синусов.

Ребенок выписан домой из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей на 15-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлено клиническое наблюдение разрыва ангиомиолипомы почки при беременности. Частота встречаемости данной опухоли почки низка в общей популяции, и, соответственно, эта патология редко встречается при беременности. При этом, согласно данным литературы, разрыв опухоли чаще происходит именно во время беременности, являясь жизнеугрожающим состоянием как для женщины, так и для плода.

**Благодарности:** авторы выражают благодарность за помощь в подготовке статьи главному внештатному урологу Министерства здравоохранения Рязанской области к. м. н. Котансу С.Я., врачу-урологу Караушеву А.Ю.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Костин А.А., Федотов Е.В., Семин А.В., Глебушкин Р.С., Нестеров П.В. и др. Ангиолипома почки (описание клинического случая). *Онкоурология*. 2013; 1: 77–81. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Fedotov E.V., Semín A.V., Glebushkin R.S., Nesterov P.V., Nechai V.V., Lupashko D.G. Renal angiomyolipoma (A case report). *Cancer Urology*. 2013; 9(1): 77–81. (in Russian)] DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-1-77-81
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю., ред. Российские клинические рекомендации. М.: Медфорум; 2017. 544 с. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (eds.). *Russian Clinical Guidelines*. M: Medforum; 2017. 544 p. (in Russian)]
- Çetin C., Büyükkurt S., Demir C., Evrüke C. Renal angiomyolipoma during pregnancy: case report and literature review. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 12(2): 118–21. DOI: 10.4274/tjod.32848
- Tupikowski K., Biały A., Dembowski J., Złotkiewicz M., Guziński M., Kołodziej A.K. et al. Kidney angiomyolipoma in pregnancy. *Cent. European J. Urol.* 2014; 66(4): 434–6. DOI: 10.5173/cej.2013.04.art11
- Ao L., Ogasahara E., Okuda Y., Hirata S. Spontaneous rupture of renal angiomyolipoma during pregnancy, *BMJ Case Report*. 2017: 1–3. DOI: 10.1136/bcr-2016-217284
- Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Казанцева И.А., Банина В.Б., Бычкова Н.В., Уренков С.Б. и др. Диагностика и лечение осложненной ангиомиолипомы почки. *Урология*. 2012; 3: 42–4. [Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Kazantseva I.A., Banina V.B., Bychkova N.V., Urenkov S.B. et al. The diagnosis and treatment of complicated renal angiomyolipoma. *Urology*. 2012; 3: 42–4. (in Russian)]
- Базаев В.В., Гегенава Б.Б., Сташук Г.А., Бычкова Н.В., Казанцева И.А. Успешная резекция почки у пациентки с разрывом ангиомиолипомы с предварительным выполнением суперселективной эмболизации почечных сосудов. *Анналы хирургии*. 2018; 23(4): 239–46. [Bazaev V.V., Gegenava B.B., Stashuk G.A., Bychkova N.V., Kazantseva I.A. Successful nephrectomy in a woman with ruptured angiomyolipoma after preliminary superselective renal arteries embolization. *Russian Journal of Surgery*. 2018; 23(4): 239–46. (in Russian)] DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-4-239-246

Поступила / Received: 24.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2020

Болевой синдром редко ассоциируют с разрывом ангиомиолипомы почки, и медицинские работники при первичном обращении, как правило, ставят диагноз других, более распространенных гестационных осложнений. Основным методом диагностики данной патологии почки является УЗИ с последующим проведением МРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ангиомиолипома почки — редкое заболевание, которое чаще всего бывает случайной находкой при ультразвуковом обследовании. Являясь гормонозависимым, рост опухоли происходит в основном при беременности. Включение оценки состояния мочевыделительной системы в протокол одного из скрининговых пренатальных УЗИ позволит предупредить развитие вышеописанных экстренных осложнений беременности.



# Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода

И.Ф. Фаткуллин<sup>1</sup>, Н.Р. Ахмадеев<sup>2</sup>, Е.В. Ульянина<sup>3</sup>, Л.Х. Исламова<sup>3</sup>, Л.С. Фаткуллина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, г. Казань

<sup>3</sup> ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить исходы родов у женщин с замедленным ростом плода (P05 по МКБ-10), изучить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови и его диагностическое значение при конституциональной маловесности и задержке роста плода (ЗРП) для выбора тактики ведения беременности.

**Дизайн:** ретроспективно-проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирована медицинская документация 782 женщин, родивших маловесного ребенка в 2013–2014 гг. Проспективно изучен уровень СЭФР в сыворотке крови у 150 беременных: с ЗРП (I группа, n = 50), с маловесным плодом без нарушений гемодинамики и изменений плаценты (II группа, n = 50) и с физиологической беременностью (III группа, n = 50). По сроку гестации при рождении группы подразделялись на подгруппы 1 (22 нед., 0 дней — 31 нед., 6 дней) и 2 (≥ 32 нед., 0 дней). Данные обработаны методами описательной статистики и сопоставлены с результатами оценки состояния плода другими методами.

**Результаты.** Уровень СЭФР у беременных с ЗРП был статистически значимо ( $p < 0,00001$ ) выше, чем во II и III группах: в подгруппах 1 его медиана составила 310 ( $Q_1-Q_3$ : 270–508), 33 ( $Q_1-Q_3$ : 31–38) и 36 ( $Q_1-Q_3$ : 32–40) пг/мл соответственно, в подгруппах 2 — 174 ( $Q_1-Q_3$ : 100–214), 78 ( $Q_1-Q_3$ : 73–86) и 82 ( $Q_1-Q_3$ : 78–88) пг/мл. Значения СЭФР ≥ 100 пг/мл ассоциировались с ЗРП ( $p = 0,0001$ ), а ≥ 200 пг/мл — с высоким риском антенатальной гибели плода ( $p = 0,026$ ) и ранней неонатальной смерти ( $p = 0,03$ ).

**Заключение.** При замедленном росте плода уровень СЭФР в сыворотке крови ≥ 200 пг/мл — дополнительный критерий риска неблагоприятного перинатального исхода, позволяющий оптимизировать акушерскую тактику.

**Ключевые слова:** маловесный плод, задержка роста плода, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

**Вклад авторов:** Фаткуллин И.Ф. — разработка идеи статьи и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ахмадеев Н.Р. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Ульянина Е.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание текста; Исламова Л.Х. — отбор, обследование и лечение пациенток, сбор клинического материала; Фаткуллина Л.С. — научное редактирование рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Ульянина Е.В., Исламова Л.Х., Фаткуллина Л.С. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-44-48



# The diagnostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Growth-Restricted Fetuses

I.F. Fatkullin<sup>1</sup>, N.R. Akhmadeev<sup>2</sup>, E.V. Ulyanina<sup>3</sup>, L.Kh. Islamova<sup>3</sup>, L.S. Fatkullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Republic of Tatarstan Ministry of Health (a State Autonomous Healthcare Institution); 138 Orenburgsky Highway, Kazan, Russian Federation 420064

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 7 (a State Autonomous Healthcare Institution), 56 Chuikov St., Kazan, Russian Federation 420103

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess delivery outcomes in women with slow fetal growth (ICD-10 code P05) and study serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its diagnostic value in patients with growth-restricted fetuses that have constitutional low weight, in order to choose an approach to pregnancy management.

**Study Design:** This was a prospective and retrospective comparative study.

Фаткуллин Ильдар Фаридович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6058-3137. <https://orcid.org/0000-0001-9673-9077>. E-mail: fatkullin@yandex.ru

Ахмадеев Нариман Рустэмович — к. м. н., заведующий акушерским отделением ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138. eLIBRARY.RU SPIN: 1969-3192. <https://orcid.org/0000-0003-0908-7256>. E-mail: akhmadeyevnr@gmail.com

Ульянина Елена Валерьевна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани. 420103, Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 56. E-mail: ualena87@yandex.ru

(Окончание на с. 45.)

**Materials and Methods:** The medical charts of 782 women who had given birth to low-weight babies in 2013 and 2014 were reviewed retrospectively. The prospective part of the study involved measuring serum levels of VEGF in 150 pregnant women: 50 women with growth-restricted fetuses (Group I), 50 women with low-weight fetuses without hemodynamic disruptions or placental abnormalities (Group II), and 50 women with healthy pregnancies (Group III). Based on the babies' gestational term at birth, the women in each group were divided into two subgroups: between 22 weeks and 0 days and 31 weeks and 6 days (subgroup 1) and  $\geq 32$  weeks and 0 days (subgroup 2). The data obtained were processed using descriptive statistics and compared with data obtained through other fetal assessments.

**Study Results:** The pregnant women with growth-restricted fetuses had higher VEGF levels by a statistically significant margin ( $p < 0.00001$ ) than the women in groups II and III: median levels were 310 ( $Q_1-Q_3$ : 270–508), 33 ( $Q_1-Q_3$ : 31–38), and 36 ( $Q_1-Q_3$ : 32–40) pg/mL, respectively, in subgroups 1 and 174 ( $Q_1-Q_3$ : 100–214), 78 ( $Q_1-Q_3$ : 73–86), and 82 ( $Q_1-Q_3$ : 78–88) pg/mL, respectively, in subgroups 2. VEGF levels  $\geq 100$  pg/mL were associated with fetal growth restriction (FGR) ( $p = 0.0001$ ) and levels  $\geq 200$  pg/mL with a high risk of antenatal fetal death ( $p = 0.026$ ) or early neonatal death ( $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** For women with growth-restricted fetuses, VEGF serum levels  $\geq 200$  pg/mL are an additional risk factor for unfavorable perinatal outcomes, which helps to optimize obstetrical management for these patients.

**Keywords:** low-weight fetus, fetal growth retardation, vascular endothelial growth factor.

**Contributions:** Dr. I.F. Fatkullin suggested the idea for the article, developed the design of the study, reviewed critically important content, and approved the final version submitted for publication. Dr. N.R. Akhmadeev developed the design of the study, processed, analyzed and interpreted data, and reviewed relevant publications. Dr. E.V. Ulyanina collected clinical material, processed, analyzed and interpreted data, did statistical analysis of results, and wrote the paper. Dr. L.Kh. Islamova was responsible for selection, examination, and treatment of patients and collected clinical material. Dr. L.S. Fatkullina was the scientific editor of the manuscript.

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

**For citation:** Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R., Ulyanina E.V., Islamova L.Kh., Fatkullina L.S. The diagnostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Growth-Restricted Fetuses. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 44–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-44-48

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром задержки роста плода (ЗРП) — это неспособность плода достичь генетически определенного потенциала роста, соответствующего сроку гестации.

Причинами ЗРП могут быть:

- аномалии развития плода — хромосомные, генетические, врожденные;
- болезни матери — хронические заболевания, нарушения плацентации;
- аномалии плаценты — мозаицизм, следствия аномалий развития матки (перегородки, удвоения, гипоплазии и пр.), патологическое прикрепление пуповины;
- воздействие внешних факторов (курения, инфекций и пр.).

В акушерской и неонатологической практике используются термины «плод, малый к сроку гестации», «маловесный плод», «задержка роста плода». Под терминами «плод, малый к сроку гестации» и «маловесный плод» следует понимать плод с расчетной массой менее 10-го перцентильного или стандартной нормы вследствие конституциональных особенностей, определенных генетически. ЗРП подразумевает невозможность реализации потенциала роста плодом вследствие развития плацентарной дисфункции [1].

Основной проблемой ЗРП является отсутствие единого подхода к идентификации, оценке состояния плода и тактике родоразрешения.

Диагноз ЗРП устанавливается при наличии одного или нескольких из следующих критериев: сочетание маловесности ( $< 10$ -го перцентильного) с признаками плацентарной недостаточности (нарушением фетоплацентарного кровотока, маловодием, патологической кривой кардиотокографии — КТГ); отсутствие роста плода по данным двух ультразвуковых фетометрий с разницей в 2 недели; маловесность по данным УЗИ ( $< 3$ -го перцентильного) [2].

На сегодняшний день актуально подразделение ЗРП по патогенезу и сроку возникновения на раннюю ( $< 32$  нед.,

0 дней) и позднюю ( $\geq 32$  нед., 0 дней) формы (далее сроки гестации представлены в виде суммы, где первое слагаемое обозначает число недель, а второе — дней. — Прим. ред.) [3]. Ранняя форма ЗРП формируется при патологической инвазии трофобласта с нарушением процесса ангиогенеза, с недостаточным ремоделированием спиральных артерий и, как следствие, неправильным формированием плаценты и ее патологическим функционированием. Поздняя форма ЗРП не связана с процессом формирования плаценты на ранних сроках гестации, а является результатом патологического воздействия какого-либо фактора со стороны матери на нормальную по структуре плаценту, что приводит к нарушению ее функции. При поздней форме ЗРП патологический ангиогенез не является основным патогенетическим фактором. Особенности формирования ранней и поздней формы ЗРП требуют различных подходов к ведению беременности и тактике родоразрешения [4, 5].

В настоящее время все большую актуальность приобретает последовательный подход, основанный на идентификации малого к сроку гестации плода, разграничении ЗРП и маловесного плода, а также определении формы ЗРП (ранней или поздней) с последующим выбором акушерской тактики.

КТГ и УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока на сегодня являются общепринятыми методами оценки состояния плода, а их результаты используются для решения вопроса о досрочном родоразрешении. При этом пока не определены достоверные критерии нормы антенатальной КТГ. Результаты доплерометрической оценки фетоплацентарного и фетального (венозный проток, легочные вены) кровотоков имеют высокую зависимость от качества аппаратуры и квалификации врача-специалиста.

Учитывая, что ряд авторов указывает на аномально повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР, англ. VEGF) при беременности, осложненной ЗРП [6–8], дальнейшее изучение роли этого фактора в изменениях в системе «мать — плацента — плод» может помочь

Исламова Лейсан Хасанзановна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани. 420103, Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 56. eLIBRARY.RU SPIN: 3439-9840. E-mail: leis\_k@mail.ru

Фаткуллина Лариса Сергеевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138. eLIBRARY.RU SPIN: 3903-5170. <https://orcid.org/0000-0003-0361-2785>. E-mail: lara.doctor@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 44.)

в объяснении патогенетических особенностей развития ЗРП, прогнозировании и предупреждении неблагоприятных перинатальных исходов.

**Цель исследования:** оценить исходы родов у женщин с замедленным ростом плода (P05 по МКБ-10), изучить уровень СЭФР в сыворотке крови и его диагностическое значение при конституциональной маловесности и ЗРП для выбора тактики ведения беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно-проспективное сравнительное исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (ректор — профессор Созинов А.С.) в период с 2015 по 2019 г.

Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации 782 женщин, беременность которых завершилась рождением маловесного ребенка в период с января 2013 по декабрь 2014 г.

Осуществлен проспективный анализ исходов беременности у 100 пациенток с замедленным ростом плода и у 50 пациенток с физиологическим течением беременности и нормальным развитием плода.

Критерии включения: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, с плодом, не соответствующим по массе сроку гестации (в основной когорте), на сроках беременности  $\geq 22+0$ .

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
  - врожденные пороки развития плода;
  - внутриамниотическое и внутриутробное инфицирование.
- Были выделены три группы по 50 пациенток:
- I группа — с ЗРП;
  - II группа — с маловесным плодом без нарушений гемодинамики и изменений плаценты по данным УЗИ;
  - III группа — с физиологическим течением беременности.

Каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от срока гестации при рождении: I подгруппа — 22+0 — 31+6 ( $n = 17$ ); II подгруппа — 32+0 — 39+0 ( $n = 33$ ).

Оценивались анамнестические данные, характер течения беременности, причины маловесности и способ родоразрешения, состояние новорожденных. В дополнение к рутинному обследованию беременных, определяемому Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)<sup>1</sup>, в том числе УЗИ с доплерометрической оценкой фетального и фетоплацентарного кровотоков, пациенткам проводился забор венозной крови с последующим центрифугированием, выделением сыворотки, замораживанием при температуре  $-37^\circ\text{C}$  и определением уровня СЭФР. Содержание СЭФР определялось методом ИФА с использованием набора Human VEGF-A Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Вена, Австрия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью интегрированного пакета Statistica 10, включающего классические методы описательной статистики. При проведении статистического анализа с учетом распределения

в группах, чаще отличавшегося от нормального, определяли критерий согласия Пирсона, при описании центральной тенденции использовали медиану (Me), при описании вариабельности количественных данных — нижний и верхний квартили ( $Q_1-Q_3$ ). Статистическим показателем служил критерий Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Все участницы проспективного исследования подписывали информированное добровольное согласие.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского ГМУ Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За период ретроспективной оценки произошло 10 506 родов. Из них родоразрешений плодом недостаточной массы было 782 (7,4%), все они вошли в анализ. Женщины с беременностью, осложненной ЗРП ( $n = 480$ ), составили I группу, с маловесным плодом ( $n = 302$ ) — II группу. В составе I группы было 112 пациенток с ранней ЗРП (на сроках  $< 32+0$ ) и 368 — с поздней ЗРП (на сроках  $\geq 32+0$ ).

Средний возраст женщин исследуемой когорты составил 28 (16; 45) лет. Дефицит массы тела отмечен у 288 (36,8%) пациенток, ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) наблюдалось у 44 (5,6%). Преобладали первородящие — 558 (71,3%): первобеременных первородящих было 396 (50,6%), повторнобеременных — 162 (20,7%). У 152 (19,4%) женщин первая беременность завершилась медицинским абортom, у 108 (13,8%) — самопроизвольным выкидышем. В анамнезе у 144 (18,4%) женщин имелись роды с ЗРП, у 22 (2,8%) — преждевременные роды. Неосложненный акушерский и/или гинекологический анамнез отмечен у 350 (44,7%) пациенток.

При изучении частоты осложнений беременности не выявлено статистически значимой разницы между беременными с маловесным плодом и с ЗРП на сроках менее 32+0 и на сроках  $\geq 32+0$  в частоте отслойки хориона, респираторных инфекций, инфекций влагалища, инфекций мочевых путей, анемии.

Хроническая артериальная гипертензия при поздней ЗРП встречалась в 2 раза чаще, чем при ранней: у 26 из 368 (7,1%) женщин против 4 из 112 (3,6%). При этом преэклампсия чаще встречалась при ранней ЗРП: умеренная — в 18 случаях (16,1%) против 38 (10,3%) при поздней ЗРП; тяжелая — в 60 случаях (53,6%) против 20 (5,4%) при поздней ЗРП. Такие же различия характерны для преждевременной отслойки плаценты, которая произошла у 24 (21,4%) беременных с ранней ЗРП и у 4 (1,1%) — с поздней. В случаях маловесности без нарушений гемодинамики и изменений плаценты (II группа) гипертензивных расстройств и преждевременной отслойки плаценты не отмечалось.

Структура способов родоразрешения в исследуемых группах представлена в *таблице 1*.

Основным показанием для экстренного родоразрешения при ранней ЗРП являлась тяжелая преэклампсия — 50/92 (54,3%) случаев. На втором месте был дистресс плода по данным УЗИ и/или КТГ — 30/92 (32,6%).

В случаях поздней ЗРП ухудшение состояния плода диагностировалось чаще при КТГ — у 20/88 (22,7%) женщин, чем при УЗИ — у 8/88 (9,1%).

Анализ перинатальных исходов показал, что они были лучше во II группе (с маловесным плодом), чем в I группе (с ЗРП).

<sup>1</sup> Утвержден Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (в ред. Приказа Минздрава России от 12.01.2016 № 5н). — Прим. авт.

Структура способов родоразрешения  
Different types of delivery

Способы родоразрешения / Type of delivery	Задержка роста плода / Fetal growth restriction				Маловесный плод / Low-weight fetus	
	ранняя / early (n = 112)		поздняя / late (n = 368)		(n = 302)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Естественные роды / Vaginal delivery	20	17,9	226	61,4	254	84,1
Плановое кесарево сечение / Elective cesarean section	0	0,0	54	14,7	20	6,6
Экстренное кесарево сечение / Emergency cesarean section	92	82,1	88	23,9	28	9,3

Асфиксия тяжелой степени и потребность в ИВЛ зафиксированы только при ЗРП: соответственно 38/112 (33,9%) и 84/112 (75,0%) случаев при ранней форме, 8/368 (2,2%) и 14/368 (3,8%) — при поздней. В ИВЛ нуждались и новорожденные, которые были рождены в умеренной или легкой асфиксии (при оценке по шкале Апгар 5–7 баллов).

Случаи антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти были исключительно у пациенток с ранней ЗРП: 12/112 (10,7%) и 14/112 (12,5%) соответственно.

Результаты лабораторного исследования содержания СЭФР в сыворотке крови в рамках проспективного исследования с участием 150 женщин с ЗРП (n = 50), с маловесным плодом (n = 50) и с физиологическим течением беременности (n = 50) представлены на рисунке.

Медиана уровня СЭФР у женщин с физиологической беременностью в подгруппе 1 (срок гестации при рождении < 32+0) составила 36 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 32–40) пг/мл, в подгруппе 2 (срок гестации при рождении ≥ 32+0) — 82 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 78–88) пг/мл. Размах значений СЭФР у беременных с ЗРП был 100–664 пг/мл. Медиана уровня СЭФР у беременных с ЗРП подгруппы 1 составила 310 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 270–508) пг/мл, подгруппы 2 — 174 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 100–214) пг/мл. Медиана уровня СЭФР у матерей с маловесным плодом в подгруппе 1 была равна 33 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 31–38) пг/мл, в подгруппе 2 —

78 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 73–86) пг/мл. Уровень СЭФР у беременных с ЗРП был статистически значимо (p < 0,00001) выше по сравнению с таковым у женщин с физиологической беременностью и у беременных с маловесным плодом.

Значения СЭФР ≥ 100 пг/мл статистически значимо чаще (94,0%; p = 0,0001) наблюдались у пациенток с ЗРП вне зависимости от срока гестации. Следует отметить, что при декомпенсированной форме ЗРП (критическое состояние плода) продукция уровня СЭФР возрастала до 200 пг/мл и более. При этом антенатальная гибель плода у женщин с ЗРП происходила статистически значимо (p = 0,026) чаще. Все дети, умершие в раннем неонатальном периоде, также родились от матерей с уровнем СЭФР ≥ 200 пг/мл (p = 0,03).

Отмечено повышение уровня СЭФР при нарастании тяжести ЗРП, ассоциированном с критическим состоянием плода. Медиана СЭФР при антенатальной гибели плода составила 407 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 288–536) пг/мл, а при ранней неонатальной смерти — 339 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 235–408) пг/мл, что соответственно в 11,3 и 9,4 раза больше, чем в группе физиологической беременности (Me = 36 (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 32–40) пг/мл).

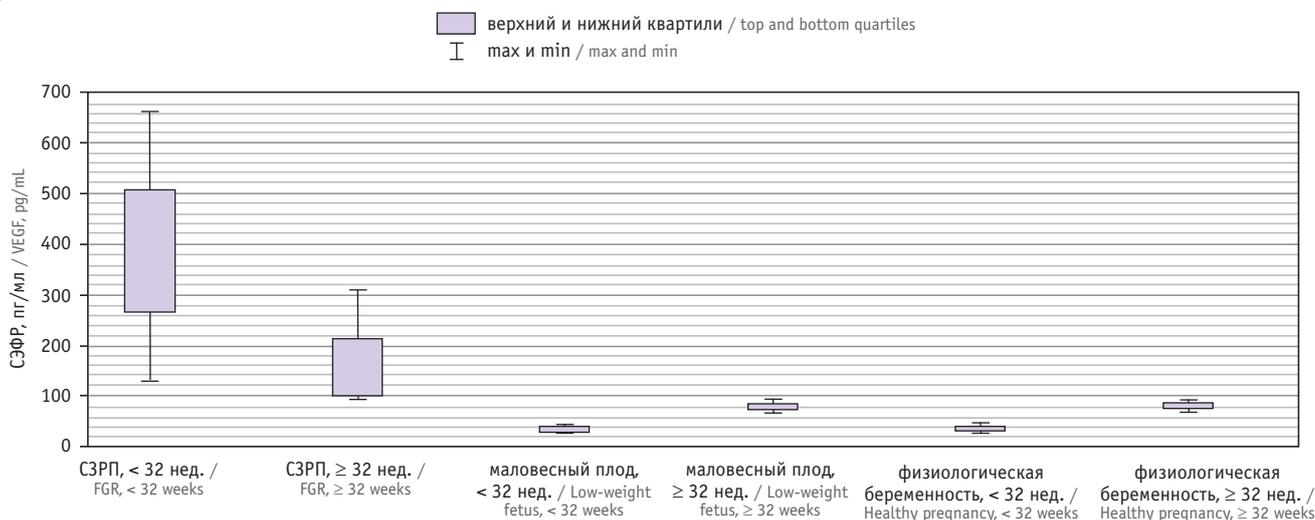
В прогнозировании неблагоприятного перинатального исхода (антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть, тяжелая асфиксия новорожденного, потребность

Рис. Уровни сосудистого эндотелиального фактора роста при различных фенотипических формах маловесности плода и при физиологически протекающей беременности, пг/мл.

Примечание. СЗРП — синдром задержки роста плода

Levels of vascular endothelial growth factor in various phenotypical types of low fetal weight and in healthy pregnancy, pg/mL.

Note: FGR = fetal growth restriction



Эффективность диагностического теста в отношении прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода, %  
Efficacy of the diagnostic test in respect to predicting unfavorable perinatal outcomes, %

Критерии / Criteria	СЭФР > 130 пг/мл / VEGF >130 pg/mL	СЭФР ≥ 200 пг/мл / VEGF ≥200 pg/mL	Нарушение гемодинамики 2-й степени / Grade 2 hemodynamic disruption	Нарушение гемодинамики 3-й степени / Grade 3 hemodynamic disruption	Нарушение кровотока в СМА / Affected blood flow in MCA	КТГ: STV < 4 мс / CTG: STV <4 msec	КТГ: децелерации / CTG: decelerations
Чувствительность / Sensitivity	99,9	91,3	8,7	60,9	30,4	46,2	69,2
Специфичность / Specificity	44,4	88,9	96,3	92,6	96,3	88,9	37,0
PPV	60,5	87,5	66,7	87,5	87,5	77,9	48,4
NPV	99,9	92,3	55,3	73,5	61,9	65,9	58,6

Примечание. КТГ — кардиотокография; СМА — средняя мозговая артерия; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; NPV (negative predictive value) — прогностическая ценность отрицательного результата; PPV (positive predictive value) — прогностическая ценность положительного результата; STV (short-term variation) — кратковременная вариабельность ритма.

Note: CTG = cardiocography, MCA = middle cerebral artery, VEGF = vascular endothelial growth factor, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, STV = short-term variation.

новорожденного в ИВЛ) вне зависимости от сроков гестации методом диагностики с оптимальной диагностической ценностью было выявление уровня СЭФР  $\geq 200$  пг/мл (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают наличие различий у двух фенотипических вариантов задержки роста плода (ЗРП) — ранней и поздней ЗРП, а также необходимость выделения отдельной группы «маловесный плод».

У женщин с физиологическим течением беременности и беременных с маловесным плодом выявлены более низкие уровни сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), чем при ЗРП, вероятно, ввиду нормального процесса ангиогенеза и отсутствия сосудисто-эндотелиальной дезадаптации. При ранней ЗРП патологическая инвазия трофобласта ассоциирована с нарушением ангиогенеза и, как следствие, с мощной выработкой СЭФР. При поздней ЗРП инвазия цито-

трофобласта происходит успешно и дефект ангиогенеза не является ключевым звеном патогенеза. Следовательно, концентрация СЭФР увеличивается в меньшей степени, что подтверждается сравнением уровней СЭФР в подгруппах с ранней и поздней ЗРП в проведенном исследовании.

Ключевым диагностическим значением СЭФР для установления наличия ЗРП определены 100 пг/мл. У всех (100%) пациенток с антенатальной гибелью плода и ранней неонатальной смертью продукция СЭФР возрастала до 200 пг/мл и более в связи с резко выраженными нарушениями ангиогенеза и срывом адаптационных возможностей организма.

Выявление повышенного уровня СЭФР при ранней ЗРП может служить важным диагностическим критерием при комплексной оценке состояния плода и способствовать своевременному родоразрешению, что позволит улучшить перинатальные исходы, в том числе снизить показатели мертворождаемости и младенческой смертности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(2S): S855–68. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004
- Ego A., Monier I., Skaare K., Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5): 613–20. DOI: 10.1002/uog.20414
- Lees C.C., Marlow N., van Wassenaer-Leemhuis A., Arabin B., Bilardo C.M., Brezinka C. et al.; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015; 385(9983): 2162–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 62049-3
- Baschat A.A. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 49: 53–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009
- Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C. et al. Fetal growth restriction and intra-uterine

growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 193: 10–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021

- Sergent F., Hoffmann P., Brouillet S., Garnier V., Salomon A., Murthi P. et al. Sustained Endocrine Gland-Derived Vascular Endothelial Growth Factor Levels Beyond the First Trimester of Pregnancy Display Phenotypic and Functional Changes Associated With the Pathogenesis of Pregnancy-Induced Hypertension. *Hypertension.* 2016; 68(1): 148–56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07442
- Borras D., Perales-Puchalt A., Ruiz Sacedón N., Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol.* 2014; 34(3): 218–20. DOI: 10.3109/01443615.2013.834304
- Lasowska M., Lasowska K., Oleszczuk J. sVEGF-A and its soluble receptor type 1 (sVEGFR-1, sFlt-1) concentrations in pregnancies with intrauterine growth restriction in the presence or absence of preeclampsia. *RJPBCS.* 2015; 6(2): 319–25. 

Поступила / Received: 21.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.06.2020



# Низкая фетальная фракция внеклеточной ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга: возможные причины, клиническое значение и тактические решения

Е.В. Кудрявцева<sup>1</sup>, В.В. Ковалёв<sup>1</sup>, И.И. Баранов<sup>2</sup>, И.В. Канивец<sup>3</sup>, Ю.К. Киевская<sup>3</sup>, С.А. Коростелёв<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести сравнение частоты хромосомных аномалий (ХА) у плодов при первичном и повторном неинвазивном пренатальном ДНК-скрининге (НИПС) в связи с низким уровнем фетальной фракции или низким качеством внеклеточной эмбриональной ДНК.

**Дизайн:** ретроспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 21 042 женщины, которым был проведен НИПС в России в 2013–2018 гг. Основную группу составили согласившиеся на повторный НИПС 1025 из 1044 пациенток с неинформативными данными исследования (низкое содержание фетальной фракции, не дающее возможность определить риск ХА). В контрольную группу вошли 19 998 женщин с информативным НИПС при первичном исследовании. Группу исключения составили женщины с низким уровнем фетальной фракции, отказавшиеся от повторного скрининга. Метод исследования — таргетный НИПС. Проводили забор крови из вены и центрифугирование крови для получения плазмы. Внеклеточную фетальную ДНК анализировали с помощью метода NGS (метода секвенирования однонуклеотидных полиморфизмов, запатентованного компанией Natera).

**Результаты.** НИПС оказался нерезультативным у 1044 (5%) пациенток, у 821 (80,1%) из 1025 со второго раза был получен результат. Среди участниц, получивших результат при первичном исследовании, частота хромосомных анеуплоидий составила 2,4%. Среди тех пациенток, у которых провели повторное результативное исследование НИПС, ХА у плода в итоге были выявлены у 27 (3,3%). В подгруппе женщин, только с третьего раза получивших результат, распространенность ХА — 9,3% (7 случаев из 75). Показано, что в I триместре средний уровень фетальной фракции у беременных с трисомиями 18, 13 или моносомией X значимо ниже, чем в норме. Во II триместре значимо более низкий уровень фетальной фракции по сравнению с нормой определялся при наличии трисомии 18 или моносомии X. Получены статистически значимые различия между уровнями фетальной фракции у пациенток с массой тела < 50 кг и 80–89 кг и более ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Риск выявить ХА у плода при повторном НИПС значимо выше, чем при первичном исследовании. В случае неинформативного теста пациентке целесообразно повторно выполнить скрининг, если он не даст результатов, необходимо решать вопрос о проведении инвазивной пренатальной диагностики. С повышением массы тела пациентки снижается уровень фетальной фракции, в связи с чем женщинам с избыточной массой тела и ожирением следует рекомендовать другие методы пренатальной диагностики.

**Ключевые слова:** неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг, фетальная фракция, пренатальная диагностика, синдром Дауна.

**Вклад авторов:** Кудрявцева Е.В. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Ковалёв В.В. — разработка дизайна исследования; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Канивец И.В. — сбор клинического материала; Киевская Ю.К. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи; Коростелёв С.А. — сбор клинического материала, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В., Баранов И.И., Канивец И.В., Киевская Ю.К., Коростелёв С.А. Низкая фетальная фракция внеклеточной ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга: возможные причины, клиническое значение и тактические решения. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 49–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-49-54

Кудрявцева Елена Владимировна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7232-3743. <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>. E-mail: [elenavladporova@yandex.ru](mailto:elenavladporova@yandex.ru)

Ковалёв Владислав Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и педиатрического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2061-0704. E-mail: [vkovalev55@gmail.com](mailto:vkovalev55@gmail.com)

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: [i\\_baranov@oraipna4.ru](mailto:i_baranov@oraipna4.ru)

Канивец Илья Вячеславович — к. м. н., руководитель отдела генетики ООО «Геномед». 115093, Россия, г. Москва, Подольское шоссе, д. 8, корп. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4204-3575. <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>. E-mail: [dr.kanivets@genomed.ru](mailto:dr.kanivets@genomed.ru)  
(Окончание на с. 50.)

# Low Fetal Fraction of Cell-free DNA Identified by Non-invasive Prenatal DNA Testing: Possible Causes, Clinical Significance, and Tactics

E.V. Kudryavtseva<sup>1</sup>, V.V. Kovalev<sup>1</sup>, I.I. Baranov<sup>2</sup>, I.V. Kanivets<sup>3</sup>, Yu.K. Kievskaya<sup>3</sup>, S.A. Korostelev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>3</sup> 000 Genomed; 8 Podolskoye Shosse, Bldg. 5, Moscow, Russian Federation 115093

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare the rates of fetal chromosomal abnormalities (CA) detected during initial non-invasive prenatal DNA testing (NIPT) with the rates of CA found through repeat NIPT in patients with low fetal fraction or low quality of cell-free embryonic DNA.

**Study Design:** This was a retrospective cohort study.

**Materials and Methods:** Twenty-one thousand forty-two women who underwent NIPT in Russia between 2013 and 2018 were included in the study. The main group comprised 1,025 of the 1,044 patients with uninformative results (low fetal fraction result, making it impossible to assess the risk of CA), who consented to repeat NIPT. The control group was made up of 19,998 women who had informative results of initial NIPT. The exclusion group comprised women with low fetal fraction who declined repeat screening. The study method was targeted NIPT. Blood samples were taken from a vein and centrifuged to obtain plasma. Fetal cell-free DNA was analyzed by next-generation sequencing (NGS), a method patented by Natera for sequencing single nucleotide polymorphisms.

**Study Results:** Initial NIPT was uninformative in 1,044 (5%) of the patients and repeat procedure yielded informative results in 821 (80.1%) out of 1,025 patients. Among the patients with informative results from the initial study, the rate of chromosomal aneuploidies was 2.4%. In the group of women with informative results from the repeat procedure, fetal CA were detected in 27 (3.3%) cases. In the subgroup of women with informative results only after a third NIPT, the prevalence of CA was 9.3% (seven out of 75 cases). The study showed that in women carrying fetuses with trisomy 18 or 13 or monosomy X, mean fetal fraction in the first trimester was significantly lower than normal. In the second trimester, significantly lower than normal fetal fraction was observed in women carrying fetuses with trisomy 18 or monosomy X. There was a statistically significant difference in fetal fraction levels between patients with body weight <50 kg and those with body weight 80–89 kg or above ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The probability of detecting CA by repeat NIPT is significantly higher than in an initial procedure. If initial testing is not informative, it should be repeated. If the second procedure also fails to yield informative results, invasive prenatal diagnosis should be considered. Fetal fraction levels are lower in heavier women. Thus, other methods of prenatal diagnosis should be recommended for overweight and obese women.

**Keywords:** non-invasive prenatal DNA testing, fetal fraction, prenatal diagnosis, Down syndrome.

**Contributions:** Dr. E.V. Kudryavtseva collected clinical material, reviewed relevant publications, did statistical analysis of the study data, and wrote the manuscript. Dr. V.V. Kovalev developed the design of the study. Dr. I.I. Baranov checked critically important content and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. I.V. Kanivets collected clinical material. Dr. Yu.K. Kievskaya collected clinical material and reviewed relevant publications. Dr. S.A. Korostelev collected clinical material and checked critically important content.

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

**For citation:** Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Baranov I.I., Kanivets I.V., Kievskaya Yu.K., Korostelev S.A. Low Fetal Fraction of Cell-free DNA Identified by Non-invasive Prenatal DNA Testing: Possible Causes, Clinical Significance, and Tactics. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 49–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-49-54

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы ряд профессиональных сообществ (American College of Medical Genetics (ACMG), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) и др.) опубликовали свои рекомендации по использованию неинвазивного пренатального скрининга (НИПС) с целью детекции основных хромосомных анеуплоидий (ХА) у плода. Подобные рекомендации в 2016 году были разработаны и в России под руководством Сухих Г.Т., Трофимова Д.Ю., Баркова И.Ю. и соавт., они одобрены Российским обществом акушеров-гинекологов [1]. Ряд исследований демонстрирует высокую чувствительность и специфичность НИПС в отношении основных трисомий у плода (трисомии 13, 18 и 21 хромосом) и его большую

эффективность по сравнению со стандартным комбинированным скринингом I триместра [1–4].

Свободная, или внеклеточная, эмбриональная ДНК (сэ-ДНК), на выделении которой основана методика НИПС, появляется в крови матери уже с 4 недель беременности, надежно определяется с 7–8 недель, а в 9–10 недель ее уровень достаточен для точной детекции ХА у плода. При этом, согласно литературным данным, в 3–6% случаев не удается получить результат при первичном исследовании, так как уровень фетальной фракции сэ-ДНК, определяемой при помощи НИПС, оказывается слишком низким (ниже 4–5%) либо выделенная сэ-ДНК не соответствует критериям качества [5].

Киевская Юлия Кирилловна — врач-генетик 000 «Геномед». 115093, Россия, г. Москва, Подольское шоссе, д. 8, кор. 5. E-mail: jk@genomed.ru  
Коростелёв Сергей Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7252-1508. <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>. E-mail: korostelevsa@sesana.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 49.)

Международные эксперты не пришли к единому мнению, какой тактики следует придерживаться и какие рекомендации следует давать пациенткам при низкой фетальной фракции. В рекомендациях ACOG сказано, что в этом случае возможно рекомендовать повторное исследование, однако при повторном анализе удается получить результат лишь в 50–60% случаев, а низкая доля плодовой ДНК может свидетельствовать о наличии анеуплоидий [5]. Но нужно учитывать, что при повторном заборе материала увеличивается время до получения результата, а это может быть принципиально важным, особенно во II триместре беременности при решении вопроса о целесообразности ее вынашивания [1].

ACMG советует при определении низкой фетальной фракции рекомендовать экспертное УЗИ и решать вопрос о направлении пациентки на диагностическое тестирование (инвазивную диагностику) [6–8].

Отечественные рекомендации не дают однозначного ответа на вопрос, стоит ли предлагать пациентке в этом случае провести НИПС повторно. В них указывается: «...практика показывает, что повторный забор крови на более поздних сроках позволяет получить результат только в 50–60% случаев». Причем приводится ссылка на иностранные источники — данные о количестве повторных результативных исследований именно в российской популяции не представлены. Далее подчеркивается, что «...тактика дальнейшего обследования пациентки в этом случае должна быть согласована с врачом-генетиком и врачом акушером-гинекологом для принятия решения о проведении инвазивной пренатальной диагностики, так как низкая доля внеклеточной плодовой ДНК может быть связана с повышенным риском анеуплоидий» [1].

Здесь стоит отметить, что многие женщины решают пройти НИПС именно из-за нежелания подвергаться инвазивной диагностике. Не имея четкой уверенности в том, что риск ХА у плода достаточно высок или по крайней мере выше, чем риск осложнений самой процедуры инвазивной диагностики, эти пациентки с высокой долей вероятности вообще откажутся от дальнейшего исследования [9].

Кроме того, данные о частоте ХА у плода при выявлении низкой фетальной фракции противоречивы. В одних статьях утверждается, что при синдроме Дауна у плода уровень фетальной фракции такой же, как при эуплоидном хромосомном наборе [10–12]. В других исследованиях, напротив, продемонстрировано, что в значительной части случаев низкий уровень фетальной ДНК ассоциирован с ХА у плода [6, 13, 14].

Известно, что низкое содержание сэ-ДНК чаще наблюдается у женщин с избыточной массой тела и ожирением [9, 10, 15]. По данным ACOG, если масса тела пациентки выше 250 фунтов (113 кг), то в 10% случаев тест будет нерезультативным по причине низкой фетальной фракции. По рекомендациям ACMG, пациенткам с ожирением вместо НИПС следует предлагать другие варианты пренатальной диагностики [9]. Согласно российским рекомендациям, применение НИПС ограничено у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [1].

На уровень фетальной фракции, помимо массы тела беременной женщины, могут влиять и другие факторы. Например, есть исследования, в которых установлено, что уровень фетальной фракции ниже при применении низкомолекулярных гепаринов (хотя можно предположить, что низкий уровень фетальной фракции связан не с самими низкомолекулярными гепаринами, а с теми показателями, в связи с кото-

рыми они были назначены) [16–18]. Ряд исследователей отметили, что более низкое содержание фетальной фракции имеет место у женщин монголоидной расы [19].

Кроме того, уровень фетальной фракции ниже, если беременность наступила в результате ЭКО. Предполагается, что какой-то неопределенный элемент данного процесса влияет на показатель фетальной ДНК. Эту особенность необходимо учитывать при интерпретации результата исследования, так как более низкое содержание фетальной фракции ассоциировано с уменьшением положительной и отрицательной предсказательной ценности метода [19].

Изучалась также ассоциация уровня фетальной ДНК с возрастом матери и толщиной воротникового пространства, однако связь с этими показателями не установлена [20].

**Цель исследования:** провести сравнение частоты выявления ХА у плодов при первичном и повторном выполнении НИПС в связи с низким уровнем фетальной фракции или низким качеством сэ-ДНК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование. Работа выполнялась на базе медицинского центра «Геномед» и кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Уральского государственного медицинского университета. В исследование включены 21 042 женщины, прошедшие НИПС в России в 2013–2018 гг., из них отобраны пациентки, у которых результат теста не был получен с первого раза из-за низкой фетальной фракции или низкого качества сэ-ДНК. НИПС оказался нерезультативным у 1044 (5%) женщин, на повторную сдачу анализа согласились 1025 пациенток — они составили основную группу (группа 1). В зависимости от того, удалось ли получить результат при повторном исследовании или с третьего раза, из основной группы были выделены подгруппы 1а и 1б.

В контрольную группу (группа 2) вошли 19 998 пациенток с результативным НИПС при первичном исследовании. Женщины с низким уровнем фетальной фракции, отказавшиеся от повторных анализов, были исключены из исследования.

Положительные результаты НИПС во всех случаях подтверждены с помощью кариотипирования биологического материала, полученного в результате инвазивных процедур или клинически и цитогенетически после рождения ребенка.

Все участницы нашего исследования проживали на территории России.

Мы использовали таргетный НИПС. Проводился забор крови из вены, далее — центрифугирование крови для получения плазмы. Внеклеточная фетальная ДНК выделялась с помощью метода секвенирования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и запатентованного алгоритма компании Natera (США). Уровень сэ-ДНК измерялся в процентах от уровня общей внеклеточной ДНК.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 и программы Jamovi. Соответствие распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилкса. Для оценки уровня фетальной фракции были рассчитаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). Степень значимости выявленных различий оценивалась в соответствии с непараметрическим критерием Краскела — Уоллиса

и критерием  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия между исследуемыми группами считали при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из 1025 пациенток основной группы у 821 (80,1%) удалось со второго раза получить результат (они составили подгруппу 1а), и у 794 (96,7%) из них был определен низкий риск ХА у плода. У 204 (19,9%) из 1025 участниц НИПС вновь оказался нерезультативным. На повторное выполнение анализа согласились 109 пациенток из этой группы: при повторном исследовании результат получен у 75 из них (68,8%) — они составили подгруппу 1б; у 34 (31,2%) результат вновь не был получен.

Среди участниц, получивших результат при первичном исследовании, распространенность ХА плода составила 2,4% (489 случая из 19 998). В основной группе итоговая частота ХА — 3,3% (34 пациентки из 1025) ( $\chi^2 = 3,08, p = 0,081$ ). Различия между группами статистически незначимы, но ряд пациенток из группы 1 отказался от дальнейшего исследования, и мы не знаем их результаты — вероятно, среди них также были те, кто имел ХА у плода.

Различия по частоте встречаемости ХА между контрольной группой и подгруппой 1а, где ХА выявлены у 3,3% (27 из 821) пациенток среди тех, кто согласился на повторное исследование, также незначительны ( $\chi^2 = 2,32, p = 0,128$ ).

В подгруппе 1б ХА определили у 7 (9,3%), отличие от группы 2 статистически значимо ( $\chi^2 = 7,13, p = 0,008$ ).

Структура выявленных ХА представлена в *таблице 1*.

Далее мы сравнили средний уровень фетальной фракции в разные сроки беременности в норме и при наличии ХА у плода. Результаты представлены на *рисунке* и в *таблице 2*.

В I триместре беременности средний уровень фетальной фракции при нормальном хромосомном наборе у плода статистически значимо выше, чем при наличии трисомии 18, 13 или моносомии X. Однако между нормой и наличием трисомии 21 различия незначительны.

Во II триместре значимо более низкий уровень фетальной фракции по сравнению с нормой определялся при наличии трисомии 18 или моносомии X. При трисомии 13 различия по доле фетальной фракции статистически незначимы (возможно, из-за небольшого размера выборки — пациенток, у которых выявлен высокий риск трисомии 13 у плода, в нашем исследовании было меньше всего).

Поскольку в научной литературе в качестве возможной причины низкого содержания фетальной фракции указывается избыточная масса тела пациентки, мы решили сравнить этот показатель у женщин с различной массой тела. Результаты представлены в *таблице 3*. Получены статистически значимые различия между уровнем фетальной фракции у пациенток с массой тела < 50 кг, 80–89 кг и более ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1 / Table 1

**Частота встречаемости различных хромосомных аномалий в исследуемых группах, n (%)**  
**Frequency of various chromosomal abnormalities in the groups studied, n (%)**

Хромосомные аномалии / Chromosomal abnormalities	Подгруппа 1а / Subgroup 1a (n = 821)	Подгруппа 1б / Subgroup 1b (n = 75)	Группа 2 / Group 2 (n = 19 998)	P; отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) / P; odds ratios (95% confidence interval)
Трисомия 21 / Trisomy 21	18 (2,2)	5 (6,65)	379 (1,9)	$p_{1a-2 / 1a-2} = 0,537; 1,16 (0,71-1,87)$ $p_{1b-2 / 1b-2} < 0,001; 4,31 (1,72-10,8)$
Трисомия 18 / Trisomy 18	8 (1,0)	2 (2,65)	44 (0,22)	$p_{1a-2 / 1a-2} < 0,001; 4,46 (2,09-9,51)$ $p_{1b-2 / 1b-2} < 0,001; 8,47 (2,96-52,2)$
Трисомия 13 / Trisomy 13	0	0	30 (0,1)	$p_{1a-2 / 1a-2} = 0,267$ $p_{1b-2 / 1b-2} = 0,686$
Моносомия X / Monosomy X	1 (0,1)	0	36 (0,18)	$p_{1a-2 / 1a-2} = 0,7; 0,68 (0,09-4,94)$ $p_{1b-2 / 1b-2} = 0,658$
Всего / Total	27 (3,3)	7 (9,3)	489 (2,4)	$p_{1a-2 / 1a-2} = 0,128$ $p_{1b-2 / 1b-2} < 0,001; 4,1 (1,87-8,99)$

**Рис. Средний уровень фетальной фракции: А — в I триместре, Б — во II триместре беременности**  
**Fig. Mean fetal fraction level: in the first (A) and second (B) trimesters fetal fraction, %**

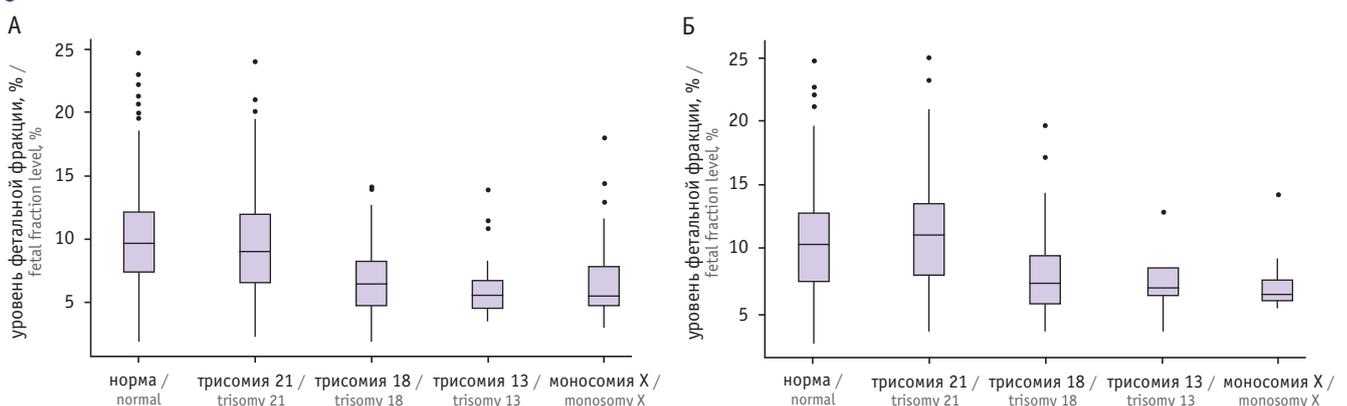


Таблица 2 / Table 2

Средний уровень фетальной фракции в разные сроки беременности, %, Ме (Q1; Q3)  
Mean fetal fraction level at different stages of pregnancy, %, Me (Q1; Q3)

Кариотип плода / Fetal karyotype	9–14 недель беременности / weeks 9–14 of pregnancy	P*	15–20 недель беременности / weeks 15–20 of pregnancy	P*
Трисомия 21 / Trisomy 21	9,10 (6,60; 11,93)	0,432	10,90 (8,03; 13,48)	0,85
Трисомия 18 / Trisomy 18	6,50 (4,82; 8,28)	< 0,001	7,30 (5,75; 9,48)	0,012
Трисомия 13 / Trisomy 13	5,60 (4,60; 6,78)	< 0,001	6,90 (6,40; 8,40)	0,471
Моносомия X / Monosomy X	5,60 (4,85; 7,85)	< 0,001	6,45 (6,00; 7,37)	0,014
Норма / Normal	9,65 (7,47; 12,10)	–	10,25 (7,50; 12,80)	–

\* Для отличия от случаев нормального кариотипа у плода.

\* For differences from normal fetal karyotype.

Таблица 3 / Table 3

Средний уровень фетальной фракции у женщин с различной массой тела  
Mean fetal fraction level in women with different body weights

Масса тела, кг / Body weight, kg	< 50	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	> 99
Фетальная фракция, % / Fetal fraction, %	10,2 (6,8–12,9)	10,6 (7,23–12,5)	9,1 (6,3–11,9)	8,39 (6,85–12,8)	6,99 (5,9–9,3)*	6,4 (5,17–8,7)*	5,44 (4,7–7,2)*

\* Отличия от показателя у женщин с массой тела < 50 кг статистически значимы (p < 0,05).

\* These differences from the values recorded in women with body weight < 50 kg were statistically significant (p < 0.05).

Очевидно, что с повышением массы тела пациентки снижается уровень фетальной фракции и, следовательно, возрастает вероятность нерезультативного теста при первичном исследовании (табл. 4). Средняя масса тела у женщин группы 1 была значимо выше (p = 0,03), при этом в группе 1 отмечалась большая доля пациенток с массой тела 80 кг и более, а в группе 2 — с массой тела до 60 кг. Количество участниц с массой 60–79,9 кг было примерно одинаково в обеих группах.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

При проведении НИПС у некоторых пациенток (в нашем исследовании у 5%) не удается получить результат. Из наших результатов следует, что, если при первичном исследовании НИПС нерезультативен, общий риск ХА у плода повышается незначительно. Но если анализировать риск различных ХА по отдельности, уже при первом нерезультативном НИПС повышается риск синдрома Эдвардса (трисомии 18) у плода. Если же при повторном исследовании результат не получен, существенно увеличивается риск общий риск ХА и в особенности риск синдрома Дауна и синдрома Эдвардса.

Мы считаем, что, если при первом проведении НИПС у пациентки тест нерезультативен, ей следует предложить пройти НИПС повторно, так как относительный риск ХА у нее повышен незначительно. Вероятность того, что при повторном исследовании удастся получить искомый результат достаточно высока — 80,1%. Если же исследование снова является нерезультативным, нужно рекомендовать проведение инвазивной пренатальной диагностики.

В случае если после двух нерезультативных анализов пациентка настаивает на повторном проведении НИПС, она должна быть предупреждена о высокой вероятности того, что результат вновь не будет получен (31,2%) либо будет выявлен высокий риск ХА. Определение высокого риска ХА по результатам НИПС требует инвазивной пренатальной диагностики, а подтверждение аномального кариотипа у плода является медицинским показанием для прерывания беременности, поэтому при направлении пациентки на повтор-

Таблица 4 / Table 4

Масса тела у пациенток исследуемых групп, n (%)  
Body weight of patients in the groups studied, n (%)

Масса тела, кг / Body weight, kg	Группа 1 / Group 1 (n = 1025)	Группа 2 / Group 2 (n = 19 998)	P (χ <sup>2</sup> )
40–49,9	24 (2,3)	1320 (6,6)	< 0,001 (29,56)
50–59,9	205 (20,0)	5439 (27,2)	< 0,001 (25,72)
60–69,9	298 (29,1)	6279 (31,4)	0,11 (2,45)
70–79,9	197 (19,2)	3539 (17,7)	0,21 (1,55)
80–89,9	133 (13,0)	2002 (10,0)	< 0,01 (9,39)
90–99,9	93 (9,1)	682 (3,4)	< 0,001 (88,06)
Более 100 / > 100	75 (7,3)	737 (3,7)	< 0,001 (34,6)
Средняя масса тела / Mean body weight	71,9 (53,5–82,8)	65,1 (51,9–79,2)	0,03

ные неинвазивные исследования нужно обращать внимание на срок беременности.

Особенно важно это учитывать во II триместре, поскольку вопрос о наличии медицинских показаний со стороны плода для прерывания беременности необходимо решить до наступления срока жизнеспособности плода, то есть до 22 недель беременности (согласно Приказу Минздрава России № 736 от 3 декабря 2007 г. с изменениями, внесенными Приказом Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. № 1661н, «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»).

Средний уровень фетальной фракции в I триместре существенно ниже в случае наличия у плода трисомии 13 или 18 хромосомы, а также моносомии X. Во II триместре статистически значимые различия по содержанию фетальной фракции отмечены только для трисомии 18 и моносомии X. При этом в случае наличия у плода трисомии 21 уровень фетальной фракции не имеет существенных различий по сравнению с нормой.

Несмотря на нормальный уровень фетальной фракции, количество нерезультативных тестов при трисомии 21 несколько больше, чем при нормальном кариотипе у плода, так как в этом случае сэ-ДНК чаще не соответствует критериям качества, и лаборатория не выдает результат.

Пациентки, у которых масса тела больше 80 кг, имеют наиболее высокий риск отсутствия результата при проведении НИПС, даже при зуплоидном хромосомном наборе у плода, поскольку содержание фетальной фракции у них ниже. Однако мы не считаем, что пациенткам с избыточной массой тела не следует выполнять НИПС, так как вероятность получить искомый результат все же намного больше, чем не получить его. Но такие пациентки обязательно при дотестовом консультировании должны быть информированы о возможной необходимости проведения повторно исследования.

Мы полагаем, что этим женщинам следует использовать НИПС в качестве теста второй линии в сроке беременности

15–20 недель, когда уровень фетальной фракции несколько выше, чем в I триместре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При определении в ходе неинвазивного пренатального скрининга (НИПС) низкого уровня фетальной фракции или низкого качества внеклеточной эмбриональной ДНК в 80,1% случаев удается получить результат при повторном выполнении анализа. Если же и при повторном исследовании анализ вновь нерезультативен, вероятность успеха при последующем исследовании биоматериала составляется лишь 68,8%.

Отсутствие результата при проведении НИПС по причине низкого содержания фетальной фракции ассоциировано с повышенным риском хромосомных анеуплоидий, в особенности синдрома Эдвардса, у плода.

В случае неинформативного НИПС допустимо однократно предложить пациентке повторно выполнить анализ, если же и при повторном анализе уровень фетальной фракции низкий, необходимо решать вопрос о проведении инвазивной пренатальной диагностики.

Вероятность нерезультативного НИПС находится в прямой зависимости от массы тела женщины, она существенно повышается при массе тела больше 80 кг. Пациенткам с избыточной массой тела и ожирением следует рекомендовать другие методы пренатальной диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю. и др. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2016; 6. [Sukhih G.T., Trofimov D.Yu., Barkov I.Yu. et al. Non-invasive prenatal DNA-screening of fetal aneuploidy by maternal blood using high throughput sequencing. *Clinical guidelines. Obstetrics and Gynecology*. 2016; 6 (in Russian)]
2. Alldred S.K., Takwoingi Y., Guo B. et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 11: CD 011975. DOI: 10.1002/14651858.CD011975
3. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Николаева Е.Б. и др. Неинвазивный пренатальный скрининг: первый опыт Свердловской области. *Уральский мед. журн.* 2019; 183(15): 78–81. [Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Nikolaeva E.B. et al. Non-invasive prenatal screening: first experience of Sverdlovsk region. *Ural Med. J.* 2019; 183(15): 78–81. (in Russian)]. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.16
4. Суркова Е.И., Никитин А.Г., Торопоский А.Н. Неинвазивная пренатальная детекция трисомий: обзор методов и сравнение подходов. *Мед. генетика*. 2019; 18(3): 39–46. [Surkova E.I., Nikitin A.G., Toroposkiy A.N. Non-invasive prenatal trisomy detection: a review of methods and comparison of approaches. *Med. Genetics*. 2019; 18(3): 39–46. (in Russian)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.03.39-46
5. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126(3): e31–7. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001051
6. Norton M.E., Jacobsson B., Swamy G.K. et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(17): 1589–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1407349
7. Nikolaidis K.N., Syngelaki A., Gil M. et al. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat. Diagn.* 2013; 33: 575–9. DOI: 10.1002/pd.4103
8. Verma I.C., Dua-Puri R., Bijnaria-Mahay S. ACMG 2016 Update on noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy: implications for India. *J. Fetal. Med.* 2017; 4(1): 1–6. DOI: 10.1007/s40556-017-0116-4
9. Качеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 33–9. [Kachsheeva T.K., Kuznetsova T.V., Baranov V.S. New technologies and development trends of prenatal diagnosis. *J. Obstetrics and Female Diseases*. 2017; 66(2): 33–9. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD66233-39
10. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Канивец И.В. и др. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(30): 46–51. [Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Kanivets I.V. et al. Free-DNA of the fetus: the experience of population screening of chromosomal pathology in Russia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology Issues*. 2019; 18(30): 46–51. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51
11. Krishna I., Badell M., Loucks T.L. et al. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing. *Prenat. Diagn.* 2016; 36(3): 210–5. DOI: 10.1002/pd.4779
12. Rava R.P., Srinivasan A., Sehnert A.J. et al. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin. Chem.* 2014; 60: 243–50. DOI: 10.1373/clinchem.2013.207951
13. Kinnings S.L., Geis J.A., Almasri E. et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat. Diagn.* 2015; 35(8): 816–22. DOI: 10.1002/pd.4625
14. Zhang H., Gao Y., Jiang F. et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45(5): 530–8. DOI: 10.1002/uog.14792
15. Qiao L., Zhang Q., Liang Y. et al. Sequencing of short cfDNA fragments in NIPT improves fetal fraction with higher maternal BMI and early gestational age. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(7): 4450–9.
16. Burn W., Koelper N., Barberio A. et al. The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction. *Prenat. Diagn.* 2017; 37(11): 1125–9. DOI: 10.1002/pd.5152
17. Ma G.C., Wu W.J., Lee M.H. et al. Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy 21. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(2): 278. DOI: 10.1002/uog.17473
18. Dabi Y., Costa J.M., Benachi A. Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy 21. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(2): 278. DOI: 10.1002/uog.18984
19. Lee T.J., Rolnik D.L., Menezes M.A. et al. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Hum. Reprod.* 2018; 33(4): 372–578. DOI: 10.1093/humrep/dey033
20. Scott F.P., Menezes M.A., Palma-Dias R. et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14): 1865–72. DOI: 10.1080/14767058.2017.1330881

Поступила / Received: 19.06.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.08.2020



# Идеальный фолат: миф или реальность?

В.А. Михайлюкова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** провести анализ пользы и рисков применения различных доз и форм фолиевой кислоты во время прекоцепционной подготовки и на протяжении беременности.

**Основные положения.** Известно, что фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>) — это эссенциальный микроэлемент, необходимый для репликации ДНК и ряда ферментативных реакций, которые происходят в процессе синтеза аминокислот и метаболизма витаминов. Потребность в фолатах в период беременности возрастает, Приказ Минздрава РФ от 01.11.2012 г. № 572н регламентирует прием не более 400 мкг фолиевой кислоты в сутки с этапа планирования беременности. Фолатный статус беременной крайне важен для профилактики фолат-ассоциированных пороков развития плода и постнатального развития ребенка. Остаются дискуссионными вопросы преимуществ различных форм фолатов, безопасности низких и высоких доз, длительности применения, пользы фолатов в сравнении с таковой мультивитаминных комплексов.

**Заключение.** На сегодняшний день необходимость назначения витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности не вызывает сомнений. Однако требуется разработка официального федерального протокола по прекоцепционной подготовке с применением витаминных комплексов, содержащих различные формы фолатов, с персонализированным подходом к выбору состава, дозировки и длительности микронутриентной поддержки у различных категорий женщин. **Ключевые слова:** фолаты, фолиевая кислота, 5-метилтетрагидрофолат, беременные, новорожденные, патология беременных, Фемибион Наталкер.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? Доктор.Ру. 2020; 19(8): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60

## An Ideal Folate: Myth or Reality?

V.A. Mikhailyukova

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To assess the benefits and risks of using various doses and forms of folic acid as part of pre-conception care and during pregnancy.

**Key Points:** Folic acid (vitamin B<sub>9</sub>) is known to be an essential microelement, required for DNA replication and several enzyme reactions in amino acid synthesis and metabolism of vitamins. During pregnancy folate requirements rise. According to Order No. 572n of the Russian Federation Ministry of Health, dated November 1, 2012, women should receive folic acid starting in the pre-conception period at doses not exceeding 400 µg/day. A pregnant woman's folate status is critical for the prevention of folate-associated birth defects and for the baby's postnatal development. There is still some controversy about the advantages of different forms of folates, the safety of low and high folate doses, the duration of treatment, and the benefits of folates compared with multivitamins.

**Conclusion:** Currently, there is no doubt that women should receive vitamin-mineral products containing folic acid as part of their pre-conception care and during pregnancy. There is a need, however, for a formal federal protocol for pre-conception care that will guide the use of vitamin-mineral products containing various forms of folates and describe a personalized approach to micronutrient support for various categories of women, including its composition, doses, and duration.

**Keywords:** folates, folic acid, 5-methyltetrahydrofolate, pregnant women, newborns, disorders of pregnancy, Femibion Natalcare.

**Conflict of interest:** The author declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Mikhailyukova V.A. An Ideal Folate: Myth or Reality? Doctor.Ru. 2020; 19(8): 55–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60

Если женщина репродуктивного возраста планирует беременность, то ей необходим обязательный дополнительный прием фолатов (суточная доза не менее 400 мкг) хотя бы за 3 месяца до наступления беременности. Дотация фолиевой кислоты обязательна и в течение всего первого триместра. Столь невысокая доза экспертами Международной федерации акушеров-гинекологов (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) считается безопасной

и рекомендуемой для длительного применения с этапа планирования и на протяжении всей беременности [1].

Для снижения рисков развития фолат-зависимых пороков у плода и плацента-ассоциированных осложнений беременности эффективна именно прегравидарная подготовка. Зарощение нервной трубки происходит к 28-му дню внутриутробного развития, а оптимальное протективное насыщение организма фолатами при ежедневном их применении

Михайлюкова Венера Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: venera.mikhailyukova@gmail.com



в дозе не менее 400 мкг наступает в течение как минимум 8–12 недель [2].

Восполнить дефицит фолатов и достичь их минимальной защитной концентрации в эритроцитах (906 нмоль/л) возможно также, если использовать 800 мкг фолатов в сутки за 4 недели, что весьма актуально при ограничении сроков прекоцепционной подготовки [3].

Рутинный прием фолатов в периконцепционный период обеспечивает следующие профилактические эффекты: значимое уменьшение риска преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты, сокращение на 70–92% частоты дефектов нервной трубки (ДНТ), снижение риска врожденных пороков сердца у ребенка на 26–40% [4]. Недостаточное потребление фолиевой кислоты во время беременности способно привести к ухудшению здоровья детей в отдаленных периодах их жизни. Это, в свою очередь, может вызвать формирование низкого индекса психического развития, когнитивные нарушения, повысить вероятность онкологических заболеваний, аутизма, шизофрении и депрессии [5].

Клинический протокол «Нормальная беременность» Российского общества акушеров-гинекологов за 2019 г. подчеркивает необходимость и важность дотации именно фолиевой кислоты (а не ее активных метаболитов) на протяжении всего первого триместра как основного средства профилактики фолат-ассоциированных пороков развития плода. Многочисленные клинические исследования указанных протективных эффектов фолатов на протяжении десятилетий проводились с использованием окисленной формы фолиевой кислоты, поэтому профилактический эффект метафолина изучен не столь основательно [2].

Современные исследования показывают, что максимальная доза фолиевой кислоты составляет 1000 мкг/сут для женщин из групп высокого риска по рождению ребенка с ДНТ, однако в настоящее время по-прежнему достаточно часто рекомендуется прием 4000–5000 мкг/сут. Применение такой высокой дозы без добавления активных фолатов в виде метафолина недостаточно обосновано и неубедительно [6].

В ряде стран, например в США, данная проблема решается путем фортификации пшеничной и кукурузной муки фолиевой кислотой. Но при этом не учитывается, что среднестатистический американец потребляет около 4000 ккал/сут, из которых 46% приходится на углеводы (ВОЗ, 2006), а значит, реальное употребление фолатов при массовой фортификации может превысить рекомендуемый уровень (400 мкг/сут) в 5–10 раз [7].

Все чаще встречаются данные о том, что окисленная форма фолиевой кислоты, которую обычно назначают беременным, не так безопасна, как мы привыкли думать. Ее нерациональное и чрезмерное употребление может стать виновником онкопатологии, повысить вероятность когнитивных нарушений, ожирения у детей и инсулинорезистентности в более позднем возрасте. К таким выводам пришли ученые из британского Университета Брунеля в Лондоне и итальянского Палермского Университета, проведя анализ почти 200 исследований свойств фолатов [8].

Идеальная суточная доза до сих пор не установлена. Фолиевая кислота в неметаболизированном виде способна всасываться в системный кровоток, минуя ферментные системы кишечника, при поступлении в организм в дозах более 200 мкг/сут и угнетать транспорт эндогенных фолатов, которые более востребованы для жизнедеятельности орга-

низма (рис. 1). Формируется или сильнее усугубляется функциональный дефицит фолатов [9, 10]. Для предотвращения передозировки фолиевой кислоты можно использовать активные формы фолатов и не превышать ее обоснованную дозу.

Метафолин (5-метилтетрагидрофолат) — это биологически активный фолат, который всасывается в кровоток без участия ферментов ЖКТ. Он непосредственно захватывается клетками для использования в циклах метилирования и репликации ДНК. С ним не ассоциированы нарушения физиологического метаболизма фолатов в организме, его активность не зависит от полиморфизмов генов фолатного цикла [11].

5-метилтетрагидрофолат, в свою очередь, участвует лишь в реакции метилирования гомоцистеина, что снижает концентрацию последнего, профилактирует эндотелиальную дисфункцию и увеличивает синтез метионина. Добавление метафолина в поливитаминные комплексы помогает компенсировать недостаточность активности метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с учетом генетических полиморфизмов, но другие не менее важные реакции (превращения глицина, гистидина, серина; синтез дезокситимидилата и пуринов) нуждаются в присутствии других производных этого кофермента, а их биодоступность напрямую зависит от скорости синтеза метионина (рис. 2).

Таким образом, метафолин не должен использоваться как уникальный и единственный источник фолиевой кислоты. Для практикующего врача отсутствие в системе обязательного медицинского страхования скрининга уровня гомоцистеина у пациенток группы высокого риска создает необходимость включать в рацион беременных женщин и 5-метилтетрагидрофолат, и непосредственно фолиевую кислоту в равных количествах, не менее 50% суточной дозы фолатов (208 и 200 мкг соответственно) [12, 13].

Важно помнить, что препараты «чистой» фолиевой кислоты уступают по биодоступности комбинациям с витаминами. Так, соотношение доз принимаемых различных форм

Рис. 1. Метаболизм фолатов в кишечнике [10]

Fig. 1. Folate metabolism in the intestine [10]

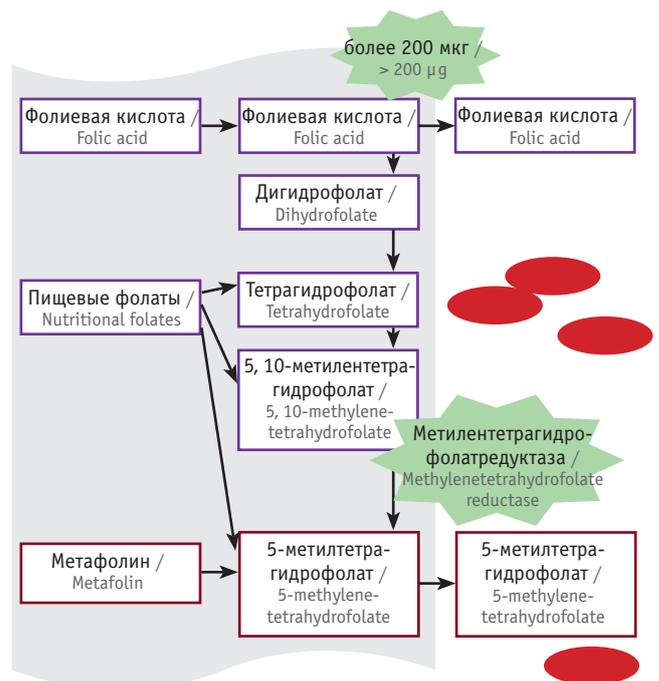
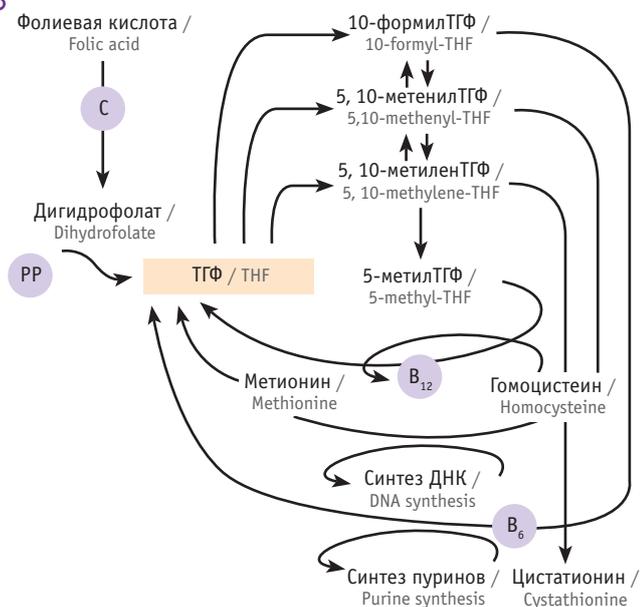


Рис. 2. Образование, распад и превращение различных форм тетрагидрофолата (ТГФ) [12]  
Fig. 2. Synthesis, breakdown, and metabolism of different forms of tetrahydrofolate (THF) [12]



фолатов, витаминов  $B_{12}$  и  $B_6$  имеет принципиальное значение для реализации биохимических функций каждого из перечисленных компонентов (см. рис. 2).

Минимально необходимая протективная концентрация фолатов у женщин репродуктивного возраста для рождения здорового ребенка в популяции встречается только в 13% случаев, вот почему беременным жизненно необходима дотация фолатов. Рутинное назначение фолиевой кислоты является обязательным стандартным компонентом антенатальной помощи в Канаде и США. Тем не менее, как показано в обсервационном исследовании [14], в 19 странах Западной Европы не отмечено снижение распространенности ДНТ в период с 1991 по 2011 г., несмотря на существовавшие клинические протоколы, регламентирующие порядок добавления в рацион беременных фолиевой кислоты, и на популяризацию массового индивидуального применения фолатов.

Центр по контролю и профилактике заболеваний и Служба общественного здравоохранения США разработали аналогичные европейским рекомендации по использованию экзогенных фолатов для всех без исключения женщин детородного возраста (15–45 лет) с целью профилактики ДНТ у детей [15].

Публикации последних лет акцентируют внимание на том, что продолжительность дополнительного приема фолатов не менее важна, чем доза вводимого препарата. Так, крупное проспективное когортное исследование показало, что риск частоты спонтанных преждевременных родов обратно пропорционален длительности дополнительного приема фолиевой кислоты. Самым низким он был у женщин, сообщивших о приеме фолатов длительностью более года до наступления беременности (рис. 3) [16]. Похожую связь удалось проследить и в отношении профилактики ДНТ [6, 13].

Длительный прием фолиевой кислоты актуализирует понятие «безопасной дозы». В настоящее время в основном используют от 400 до 800 мкг фолиевой кислоты в сутки. Споры об идеальной дозе фолатов не утихают по сей день.

Основные регламентирующие документы РФ (методические рекомендации по нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых продуктах для разных групп населения от 2008 г., Приказ Минздрава России № 572н от 2012 г., клинический протокол Российского общества акушеров-гинекологов по нормальной беременности за 2019 г.) четко определяют суточную дозу в 400 мкг.

Длительное использование больших доз фолиевой кислоты блокирует эндогенные фолаты, маскирует дефицит витамина  $B_{12}$ , способствуя развитию пернициозной анемии. Не стоит забывать и о том, что окисленная форма синтетической фолиевой кислоты может повысить риск депрессии, нарушения когнитивных функций и онкологических заболеваний [1].

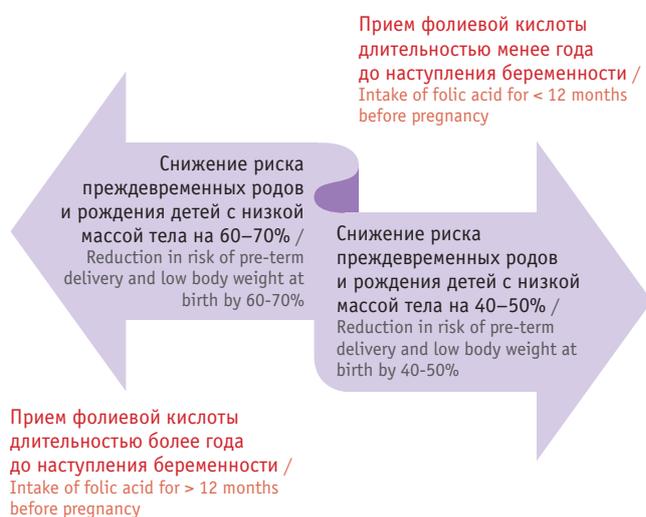
Эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют двунаправленную связь между дотацией фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и злокачественными новообразованиями [17]. Потребление с пищей не менее 100 мкг/сут фолатов значительно снижает риск многих онкологических заболеваний: гортани, трахеи, пищевода, желудка, поджелудочной железы, колоректального отдела кишечника, молочной железы, яичников, эндометрия, предстательной железы и почек. Вместе с тем использование синтетической фолиевой кислоты в количествах, превышающих 400 мкг/сут, ассоциируют со значимым увеличением риска злокачественных опухолей указанных локализаций.

Получены убедительные данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, принимавших во время беременности мегадозы фолиевой кислоты (5 мг/сут).

Неоправданно высокие дозировки синтетических фолатов у беременных увеличивают вероятность инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей детей в первый год жизни. Избыток синтетических фолатов во время беременности также приводит к нарушению зрения и когнитивных способностей новорожденных, формирует риски инсулинорезистентности, ожирения, онкологических заболеваний у детей в старшем возрасте.

При приеме в третьем триместре 500 мкг/сут фолиевой кислоты у детей первого года жизни риск экземы

Рис. 3. Влияние сроков прекоцепционной подготовки на эффективность фолатов [16]  
Fig. 3. Relationship between the duration of pre-conception care and the effectiveness of folates [16]



на 85% выше, чем при суточном потреблении беременной женщиной не более 200 мкг. Изучается связь избыточного потребления синтетических фолатов с многоплодной беременностью<sup>1</sup> [1, 5].

Вместе с тем недостаток фолатов нарушает процесс метилирования гомоцистеина в метионин, приводя к повышению его концентрации в организме. Уровень гомоцистеина более 10 мкмоль/л в сыворотке крови увеличивает риск инсульта, инфаркта, ИБС, венозной тромбоэмболии. Накапливающийся гомоцистеин повреждает эндотелий сосудов, активирует прокоагулянтную активность крови, способствуя тромбообразованию и формированию атеросклеротических бляшек.

Курение, алкоголизм, некоторые лекарственные препараты (гормональные контрацептивы, противоопухолевые, противосудорожные, барбитураты и сульфаниламиды) и заболевания (СД, гипотиреоз) могут провоцировать гипергомоцистеинемию вследствие повышенного расхода фолатов. Сывороточный гомоцистеин может накапливаться при заболеваниях почек, когда нарушается процесс выведения его конечных метаболитов с мочой. В странах, реализующих программу фолатной фортификации, отмечают устойчивое снижение частоты госпитализаций с острым инфарктом миокарда [11, 14].

Нейропатия — еще одно характерное проявление фолатного дефицита, возникающее из-за сбоя в метилировании миелина и нарушения проводимости нервных импульсов. Депрессия, когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера являются отдаленными проявлениями процессов демиелинизации. Тяжесть заболевания и эффективность лечения антидепрессантами обратно коррелируют с уровнями фолатов в эритроцитах. В настоящее время изучается связь дефицита фолатов с развитием аутизма и шизофрении вследствие мальформации ЦНС в процессе внутриутробного развития [10].

Дефицит фолатов и/или цианокобаламина нарушает кроветворение, в результате чего нормобластный тип заменяется мегалобластным и развивается В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, характерная для 20% взрослого населения из числа вегетарианцев, а также для беременных и новорожденных [1, 6].

Геномные сбои в делении и дифференцировке эмбриональных клеток формируют врожденные пороки развития (ВПР). Наиболее тяжелым фолат-дефицитным пороком считается ДНТ. В метаанализах рандомизированных клинических исследований последних 25 лет показано, что дополнительная дотация фолатов снижает частоту развития ДНТ на 70–75% [3, 15, 18]. Кроме того, с дефицитом фолатов у беременной женщины связывают большой спектр менее фатальных аномалий конечностей, мозга, ушей, мочевыделительной системы, омфалоцеле, расщелину верхнего нёба<sup>2</sup> [4] (рис. 4).

Дефицит фолатов нарушает не только эмбриогенез, но и пролиферацию хориона в процессе формирования плаценты [19]. Неадекватная плацентация увеличивает риск привычного невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременной отслойки плаценты и преэклампсии (рис. 5) [13, 20, 21].

Усиление тромбообразования в зоне плацентации — следствие гипергомоцистеинемии на фоне дефицита фолатов. Плацента-ассоциированные осложнения беременности

Рис. 4. Сроки формирования фолат-дефицитных пороков развития плода<sup>2</sup> [4]  
Fig. 4. Time frames for occurrence of folate-associated birth defects<sup>2</sup> [4]

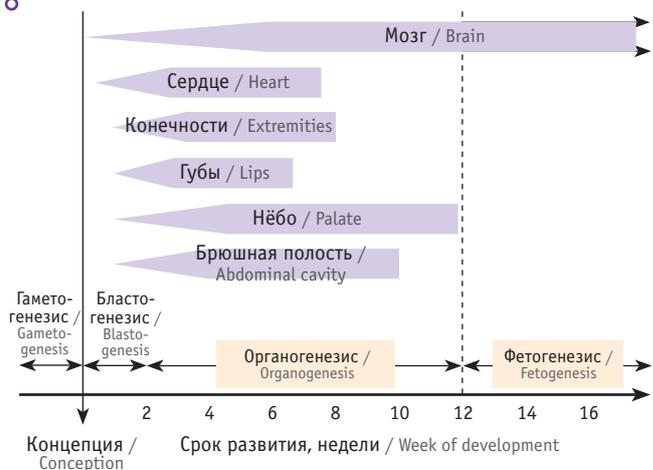
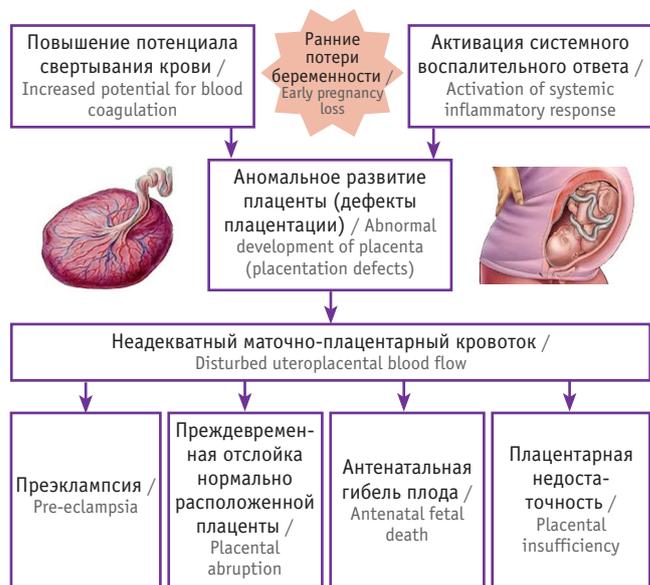


Рис. 5. Плацента-ассоциированные осложнения гестации [23]  
Fig. 5. Placenta-associated complications of gestation [23]

**Эндотелиальная дисфункция — причина снижения фертильности / Endothelial dysfunction is a cause of reduced fertility**

Уменьшение глубины инвазии трофобласта / Reduced depth of trophoblast invasion



прямо коррелируют с уровнем гомоцистеина, пороговым значением считают концентрацию более 9 мкмоль/л [4, 22].

Кроме того, фолатный статус беременной женщины крайне важен для постнатального развития ребенка. С недостатком потребления фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован риск аутизма и шизофрении, низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений у ребенка [1].

<sup>1</sup> WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization; 2015. 44 p.

<sup>2</sup> WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance training: facilitator's guide. Geneva: World Health Organization; 2015. 162 p.

Информационное письмо рабочей группы FIGO от января 2015 г. подчеркивает, что роль дотации фолатов в периконцепционный период не ограничивается исключительно профилактикой ВПР плода, она значительно снижает риск аутизма, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [3].

Лекарственные средства и биологически активные добавки, предназначенные для коррекции фолатного статуса, чрезвычайно широко представлены на фармацевтическом рынке РФ. Принципиальные отличия отмечаются как по составу, так и по дозировкам фолиевой кислоты (400–5000 мкг).

К числу наиболее перспективных средств, отвечающих стандартам качества Good Manufacturing Practice, со сбалансированным составом компонентов при доступной цене следует отнести комплексы Фемиброн® Наталкер I и Фемиброн® Наталкер II. Они содержат уникальную комбинацию фолиевой кислоты (200 мкг) как основного доказанного инструмента профилактики ВПР и активного L-метилфолата (208 мкг), позволяющего адекватно корректировать фолатный статус и снижать концентрацию гомоцистеина независимо от генетических полиморфизмов ферментных систем, участвующих в биотрансформации фолиевой кислоты. Применение комплексов, содержащих разные формы фолатов, практически и патогенетически обоснованно для населения Российской Федерации [24]. Именно комбинация фолиевой кислоты и метафолина обеспечивает безопасное насыщение эритроцитов фолатами за достаточно короткое время. При этом исключен риск передозировки фолиевой кислоты у пациентов с генетически детерминированной недостаточностью ферментов фолатного цикла [10].

Фемиброн Наталкер I рекомендован к использованию с этапа прегравидарной подготовки и в течение первых 12 недель беременности. Это зарегистрированный в Регистре лекарственных средств РФ комплекс из витаминов и микроэлементов, оптимальное содержание которых не превышает 50–75% от суточной потребности, что позволяет применять его длительно, весь прекоцепционный период, без коррекции привычного пищевого поведения. В его состав входит на две трети меньше компонентов, чем в другие комплексы, он дает меньшую нагрузку на органы ЖКТ.

Со второго триместра беременности и до окончания периода лактации препаратом выбора является Фемиброн Наталкер II, так как, кроме указанных сбалансированных микронутриентов, содержит докозагексаеновую кислоту (ДГК) в дозе 200 мг, необходимую для развития нервной системы и зрения плода. Дополнительный прием ДГК также снижает

риски гестационных осложнений, обеспечивает эндотелиопротективное действие, улучшает реологические свойства крови, нормализует состояние микроциркуляторного русла посредством уменьшения агрегации тромбоцитов и уровня фибриногена, а также иммуномодулирующего действия.

На сегодняшний день необходимость прегравидарной подготовки с использованием витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой не вызывает сомнений [24]. Однако назрела острая необходимость создания четких клинических протоколов с регламентацией доз и форм фолиевой кислоты в конкретных акушерских ситуациях.

Известно, что фармакологический избыток и блокада действия эндогенных фолатов наступают при длительном (более 2 месяцев) использовании доз синтетической фолиевой кислоты, превышающих 1000 мкг в сутки. В связи с этим целесообразно четко обозначить показания, при которых можно увеличить эффективную и безопасную дозу в 400 мг/сут.

Не следует забывать, что назначение врачами метафолина как единственного источника фолиевой кислоты решает исключительно проблему гипергомоцистеинемии, в то время как для остальных, не менее важных реакций (синтеза пуринов, превращения серина, глицина, гистидина и пр.) необходим тетрагидрофолат (дважды восстановленная форма фолиевой кислоты). Доступность последнего зависит от скорости синтеза метионина.

Дополнительное поступление тетрагидрофолата обеспечивается дотацией окисленной формы фолиевой кислоты и пищевыми фолатами, что особенно важно именно на этапе планирования и в первом триместре беременности.

Не стоит забывать, что монопрепараты фолиевой кислоты проигрывают комплексным, поскольку витамины B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> обеспечивают активность ферментов фолатного цикла и реализацию биологических эффектов фолатов в организме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что на сегодняшний день возникла острая необходимость создания официального федерального протокола по прекоцепционной подготовке с применением витаминных комплексов, содержащих различные формы фолатов, с персонализированным подходом к выбору состава, дозировки и длительности микронутриентной поддержки у различных категорий женщин. Это не только позволит снизить частоту фолат-ассоциированных врожденных пороков развития плода и наиболее значимых осложнений гестации, но и поможет обеспечить долгосрочное улучшение показателей здоровья популяции российских женщин и детей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. Медицинский совет. 2015; 9: 92–9. [Pustotina O.A. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. Medical Council. 2015; 9: 92–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99
2. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 12: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
3. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. 80 с. [Radzinsky V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V. et al. Preconception care: a clinical protocol. M.: Publishing House of Status Praesens; 2016. 80 p. (in Russian)]
4. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. и др. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике

врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015; 4(36): 4–15. [Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Yu. et al. A role of folic acid-containing vitamin-mineral complexes in prophylaxis of congenital heart diseases and neural tube defects. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2015; 4(36): 4–15. (in Russian)]

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Айламазян Э.К. и др. Применение фолиевой кислоты в акушерской практике. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.; 2009. 57 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Ailamazyan E.K. et al. The use of folic acid in obstetric practice. UNESCO education programs. M.: 2009. 57 p. (in Russian)]
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 21–8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. New trends in nutritional support of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 1: 21–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.1.21-28

7. Мамедова Э.И. «За» и «против» фортификации продуктов питания фолиевой кислотой. *Международный студенческий вестник*. 2016; 4–3. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16210> (дата обращения — 15.08.2020). [Mamedova E.I. Pros and cons of folic acid fortification of foods. *International Student Bulletin*. 2016; 4–3. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16210> (Accessed August 15, 2020). (in Russian)]
8. Cantarella C.D., Ragusa D., Giammanco M. et al. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. *Genes Nutr*. 2017; 12: 14. DOI: 10.1186/s12263-017-0560-8
9. Muggli E.E., Halliday J.L. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med. J. Aust*. 2007; 186(5): 243–8.
10. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacok*. 2010; 49(8): 535–48. DOI: 10.2165/11532990-000000000-00000
11. Сницаренко Е.Н., Яковец С.М. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016; 2(16): 12–20. [Snitsarenko E.N., Yakovets S.M. The clinical aspects of hyperhomocysteinemia. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2016; 2(16): 12–20. (in Russian)]
12. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(2): 59–63. [Kareva E.N., Zorina L.A., Sudnitsyna M.V. Tetrahydrofolate: role in periconceptional supplementation and prenatal care. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(2): 59–63. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007
13. Castaño E., Piñuñuri R., Hirsch S. et al. Folate and pregnancy, current concepts: it is required folic acid supplementation? *Rev. Chil. Pediatr*. 2017; 88(2): 199–206. DOI: 10.4067/S0370-41062017000200001
14. Blom H.J., Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2011; 34(1): 75–81. DOI: 10.1007/s10545-010-9177-4
15. Clarke R., Bennett D. Folate and prevention of neural tube defects. *BMJ*. 2014; 349: g4810. DOI: 10.1136/bmj.g4810
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных — все точки над «i». *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010; 3(1): 38–9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. The clinical and molecular pharmacology of folic acid. *Folates for pregnant women: dotted i's and crossed t's*. *Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2010; 3(1): 38–9. (in Russian)]
17. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. и др. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *Рус. мед. журн*. 2014; 22(1): 27–34. [Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. et al. The dose-dependence of the protective effects of folic acid in pre-conception care and during pregnancy and lactation. *Russian Medical Journal*. 2014; 22(1): 27–34. (in Russian)]
18. Khoshnood B., Loane M., de Walle H. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015; 351: h5949. DOI: 10.1136/bmj.h5949
19. Ткаченко Л.В., Хомич Е.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. *Медицинский алфавит*. 2016; 3(27): 14–19. [Tkachenko L.V., Khomich E.A. Characteristics of pregravid preparation in women with non-developing pregnancy in anamnesis. *Medical Alphabet*. 2016; 3(27): 14–19. (in Russian)]
20. Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А. и др. Фолат-дефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10(1): 38–48. [Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A. et al. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016; 10(1): 38–48. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048
21. Wen S.W., Chen X.K., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008; 198(1): 45.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.067
22. Yang J., Xie R.H., Krewski D. et al. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int. J. Infect. Dis*. 2011; 15(5): e336–41. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.01.007
23. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(1): 53–8. [Kuznetsova I.V. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. *Medical Alphabet*. 2019; 1(1): 53–8. (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58
24. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. *Трудный пациент*. 2013; 11(8–9): 26–31. [Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Difficult Patient*. 2013; 11(8–9): 26–31. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 21.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2020

# Частота и структура причин мертворождений в зависимости от уровня родовспомогательного учреждения

М.Я. Камилова<sup>1</sup>, П.А. Джонмахмадова<sup>1</sup>, Ф.Р. Ишан-Ходжаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; Республика Таджикистан, г. Душанбе

<sup>2</sup> ТОГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Тамбова»; Россия, г. Тамбов

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнение частоты и структуры причин мертворождений в родовспомогательных учреждениях 2-го и 3-го уровня<sup>1</sup>.

**Дизайн:** ретроспективное групповое исследование.

**Материалы и методы.** Изучены статистические данные, истории родов женщин с мертворождениями, поступивших в родовспомогательные учреждения (два стационара 2-го и один стационар 3-го уровня) с января по июнь 2019 г. Проведен ретроспективный анализ историй родов и выполнен клинический анализ случаев мертворождения с использованием классификации ReCoDe.

**Результаты.** Случаи мертворождения преобладали в стационаре 3-го уровня. Независимо от уровня стационара превалировала антенатальная смертность (2-й уровень — 4/6, 3-й — 104/129), которая в учреждениях 2-го уровня чаще была обусловлена пороками развития плодов, а 3-го — синдромом задержки роста плода (ЗРП) и плацентарной недостаточностью. В стационаре 3-го уровня наиболее частыми причинами интранатальной гибели плода явились предшествовавшие родам патологические состояния матери (преэклампсия и экстрагенитальные заболевания) и плода (синдром ЗРП).

Риск мертворождений обуславливался недостаточным качеством оказания медицинской помощи и факторами, связанными с семьей и женщиной: поздней явкой для постановки на учет, игнорированием врачебных назначений и др.

**Заключение.** Установленные истинные причины упущений, приведшие к мертворождениям, свидетельствуют о наличии резервов для снижения перинатальной смертности.

**Ключевые слова:** мертворождаемость, антенатальная и интранатальная гибель плода, классификация ReCoDe, структура причин мертворождений, перинатальный аудит.

**Вклад авторов:** Камилова М.Я. — общее руководство исследованием, разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Джонмахмадова П.А. — сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Ишан-Ходжаева Ф.Р. — статистическая обработка данных, научное редактирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Камилова М.Я., Джонмахмадова П.А., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Частота и структура причин мертворождений в зависимости от уровня родовспомогательного учреждения. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 61–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-61-65

## The Relationship of Rates and Causes of Stillbirth to Obstetric Facility Level

M.Ya. Kamilova<sup>1</sup>, P.A. Dzhonmakhmadova<sup>1</sup>, F.R. Ishan-Khodzhaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (a State Institution), Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Tajikistan; 31 Mirzo Tursunzade St., Dushanbe, Republic of Tajikistan 734002

<sup>2</sup> Tambov City Clinical Hospital No. 3 (a Tambov Region Government-funded Healthcare Institution); 234/365 Karl Marx St., Tambov, Russian Federation 392000

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare the rates and causes of stillbirth in level 2 and 3 obstetric institutions<sup>1</sup>.

**Study Design:** This was a retrospective group study.

Камилова Мархабо Ядгаровна (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, руководитель акушерского отдела ГУ НИИ АГП МЗ и СЗН РТ. 734002, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31. eLIBRARY.RU SPIN: 2527-2877. <https://orcid.org/0000-0002-2525-8273>. E-mail: marhabo1958@mail.ru

Джонмахмадова Парвина Ашрафбековна — аспирант НИИ АГП МЗ и СЗН РТ. 734002, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31. <https://orcid.org/0000-0002-9457-961X>. E-mail: parvina2055@gmail.com

Ишан-Ходжаева Фарангис Рустамовна — врач акушер-гинеколог ТОГБУЗ «ГКБ № 3 г. Тамбова». 392000, г. Тамбов, ул. Карла Маркса, д. 234/365. <https://orcid.org/0000-0002-9211-1124>. E-mail: kachyona@mail.ru

<sup>1</sup> Учреждения родовспоможения 2-го уровня оказывают акушерскую и неонатальную помощь, включая ведение патологических родов, выполнение кесарева сечения и предоставление неонатальной помощи новорожденным, родившимся при сроке гестации 35 недель и более, массой от 2000,0 г; учреждения 3-го уровня — высокотехнологичную акушерскую и перинатальную помощь беременным, роженицам и родильницам высокого риска, новорожденным, родившимся при сроке гестации менее 35 недель, массой до 2000,0 г. — Прим. авт.

<sup>1</sup> Level 2 obstetric facilities provide obstetric and neonatal care, including management of pathological labor, cesarean section, and neonatal care to babies born at week 35 of gestation or later with body weight at birth 2,000 g or more. Level 3 obstetric facilities provide high-technology obstetric and perinatal services to pregnant women, parturients, and puerperants at high risk and babies born before week 35 of gestation with body weight at birth below 2,000 g.



**Materials and Methods:** Statistical data and labor and delivery histories of women who experienced stillbirth and were admitted to obstetric facilities (two level 2 facilities and one level 3 facility) between January and June 2019 were reviewed. Retrospective analysis was done of their labor and delivery histories, and the cases of stillbirth were clinically analyzed, using the ReCoDe classification.

**Study Results:** The frequency of stillbirth was higher in the level 3 hospital. Irrespective of the level of hospital, mortality in the antenatal period dominated (four out of six cases in the level 2 facilities and 104 out of 129 in the level 3 facility); it was more often due to congenital malformations in the level 2 facilities and to intrauterine growth restriction (IUGR) or placental insufficiency in the level 3 facility. In the level 3 hospital, the most common causes of intranatal fetal death included maternal (pre-eclampsia and extragenital diseases) and fetal (IUGR) disorders that developed before labor.

The risk factors for stillbirth were inadequate quality of medical services and factors related to the woman or family, such as late registration for prenatal care, non-compliance with doctors' recommendations, etc.

**Conclusion:** The actual causes, as established in this study, of negligence leading to stillbirth demonstrate that there is potential for reducing perinatal mortality.

**Keywords:** stillbirth, antenatal and intranatal fetal death, ReCoDe classification, causes of stillbirth, perinatal audit.

**Contributions:** Dr. M.Ya. Kamilova supervised the study, developed the concept and design of the study, analyzed the data, and participated in writing the paper. Dr. P.A. Dzhonmakhmadova collected material, did statistical analysis, and participated in writing the paper. Dr. F.R. Ishan-Khodzhaeva did statistical analysis and was scientific editor.

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

**For citation:** Kamilova M.Ya., Dzhonmakhmadova P.A., Ishan-Khodzhaeva F.R. The Relationship of Rates and Causes of Stillbirth to Obstetric Facility Level. *Doctor.Ru.* 2020; 19(8): 61–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-61-65

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из глобальных проблем акушерства, перинатологии и общественного здравоохранения является мертворождаемость. Социальная значимость этой проблемы обусловлена ее высокими показателями, в 8 раз превышающими материнскую смертность. Ежегодно в мире происходит 2,6 млн мертворождений [1, 2].

Перинатальная смертность, а также структура ее причин характеризуют качество помощи матерям и детям. Одним из показателей перинатальной смертности является мертворождаемость. Эпидемиология мертворождений различается в разных странах мира в зависимости от степени их социально-экономического развития. В 2009 г., после введения оценок мертворождаемости, рекомендованных ВОЗ, 98% случаев мертворождения были отмечены в бедных странах. Самые низкие показатели мертворождаемости (от 2 до 2,2 случая на 1000 родов) зарегистрированы в Финляндии, Норвегии, Дании и Сингапуре, самые высокие (от 34 до 46 случаев на 1000 родов) — в Бангладеш, Пакистане и Нигерии<sup>2</sup> [3, 4].

В некоторых странах показатели имеют значимые межрегиональные различия. 60% случаев мертворождения регистрируются в отдаленных сельских регионах, где штатным расписанием не предусмотрено наличие врачей-специалистов и в экстренной ситуации не всегда возможно выполнить кесарево сечение в интересах плода. Половина мертворождений происходит во время родов. Следовательно, цифры мертворождаемости, особенно касающиеся интранатальной гибели плода, косвенно указывают на качество помощи, оказываемой в учреждениях родосвспоможения (далее — стационары), а частота случаев антенатальной гибели плода является показателем качества помощи на антенатальном уровне. Применение перинатального аудита способствует четкой регистрации каждого случая перинатальной смерти и улучшению качества помощи матерям и детям<sup>2</sup> [1, 3–7].

Частота и причины мертворождений могут различаться в зависимости от того, в каком учреждении произошли роды. Изучение структуры причин мертворождений в стационарах разного уровня поможет поиску причин предотвратимых случаев мертворождения и принятию решений, которые

позволят предупреждать такие случаи в последующем. В Таджикистане подобных исследований в стационарах разного уровня прежде не проводилось [4, 8, 9].

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение частоты и структуры причин мертворождений в стационарах 2-го и 3-го уровня.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено сотрудниками акушерского отдела Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (НИИ АГиП МЗ и СЗН РТ) на базе трех объектов — одного стационара 3-го уровня (клиника НИИ АГиП МЗ и СЗН РТ, г. Душанбе) и двух стационаров 2-го уровня (родильные отделения районных больниц Хатлонской области Республики Таджикистан). Материалом исследования явились статистические данные и истории родов женщин, поступивших в указанные учреждения в период с января по июнь 2019 г.

Методы исследования включали ретроспективное изучение историй родов с использованием классификации ReCoDe (англ. Relevant Condition at Death) при анализе причин и факторов, приводящих к мертворождению, и последующей систематизацией причин упущенных возможностей.

Согласно классификации ReCoDe выделяют главные причины гибели плода, к которым относятся плод, пуповина, плацента, околоплодные воды, матка, мать, интранатальные причины, травма, неклассифицированные факторы. Их, в свою очередь, подразделяют на многочисленные специфические причины. При этом применяют таблицу, где левый столбец включает главные причины, закодированные заглавными буквами английского алфавита, а в правом столбце расположены относящиеся к ним специфические причины, закодированные порядковыми номерами. Работая с этой таблицей при анализе случая перинатальной смерти, можно быстро определить коды причин мертворождения<sup>3</sup> [10].

Причины интранатальной смерти по классификации ReCoDe:

I. Летальные (то есть несовместимые с жизнью) или тяжелые врожденные пороки развития (ВПР) — любые

<sup>2</sup> Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. URL: <http://www.who.int>. — Прим. авт.

<sup>3</sup> Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths. World Health Organization. 2016. p. 74. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/making-every-baby-count.pdf?Status=Master&sfvrsn=6936f980\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/making-every-baby-count.pdf?Status=Master&sfvrsn=6936f980_2) (дата обращения — 01.08.2010). — Прим. авт.

генетические или структурные дефекты, возникшие при зачатии или во время эмбриогенеза и несовместимые с жизнью или потенциально излечимые, но летальные.

II. Преждевременные роды (недоношенность): а) структурная незрелость легочной ткани, недостаток сурфактанта; б) внутрижелудочковое кровоотечение; в) некротический энтероколит.

III. Плодово-материнские состояния, предшествующие родам, — патологические состояния матери и/или плода, возникшие во время беременности, но приведшие к смерти в интранатальный период: е) преэклампсия; ф) экстрагенитальные заболевания тяжелой формы; г) изоиммунизация; д) кровоотечение дородовое; и) задержка роста плода (ЗРП).

IV. Несчастные случаи со здоровыми детьми: асфиксия, аноксия, интранатальная травма.

Интранатальные ситуации могут быть экстренными (А) и неэкстренными (В). В экстренных случаях событие происходит спонтанно во время родов, персонал должен вовремя выявить его и предпринять правильные действия, к таким ситуациям относятся: 1) выпадение пуповины; 2) кровоотечение; 3) диспропорция; 4) хориоамнионит. В неэкстренных случаях событие развивается: 1) в результате индукции/стимуляции родов; 2) при отсутствии каких-либо провоцирующих факторов.

V. Инфекции: а) ранний сепсис; б) поздний сепсис; в) специфическая неонатальная инфекция (сифилис, герпес и др.).

VI. Другие специфические причины: а) патологическое предлежание плода (тазовое, лицевое и др.); б) болезнь плода (легочная гипоплазия при преждевременном разрыве плодного пузыря, синдром близнецовой трансфузии).

VII. Неклассифицированные или неизвестные причины [10].

Для статистической обработки полученных данных определяли коэффициент мертворождаемости, который рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{количество детей, родившихся мертвыми}}{\text{количество родившихся живыми и мертвыми}} \times 1000.$$

Частоту причин мертворождений оценивали в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели мертворождаемости во включенных в исследование стационарах представлены в *таблице 1*. Как видно из приведенных в таблице данных, число родов в стационаре 3-го уровня почти в 9 раз превысило соответствующий показатель в стационарах 2-го уровня. Случаев мертворождения в стационаре 3-го уровня отмечалось в 21,5 раза больше, а коэффициент мертворождаемости был в 2,4 раза выше, чем в стационарах 2-го уровня.

Независимо от уровня стационара среди мертворожденных преобладали антенатально погибшие плоды: в стационарах 2-го уровня — 4 случая из 6; в стационаре 3-го уровня — 104 случая из 129. Соотношение случаев антенатальной и интранатальной гибели плода в стационаре 3-го уровня превышало данный показатель в стационарах 2-го уровня в 2 раза (*рис.*).

Основные причины антенатальной гибели плода в исследованных стационарах представлены в *таблице 2*. По полученным данным, среди причин антенатальной гибели плода, связанных с плодом, в стационарах 2-го уровня преобладали пороки развития, несовместимые с жизнью (50,0%), в то время как в стационаре 3-го уровня основной причиной был синдром ЗРП (26,9%). Среди причин антенатальной гибели плода, связанных с плацентой, в стационарах обоих уровней ведущая роль принадлежала преждевременной частичной отслойке нормально расположенной плаценты, а в стационаре 3-го уровня — также плацентарной недостаточности/инфаркту (20,2%). Необходимо отметить, что в стационаре 3-го уровня хроническая плацентарная недостаточность явилась причиной антенатальной гибели плода в каждом 5-м случае, тогда как в стационарах 2-го уровня случаев мертворождения в связи с хронической плацентарной недостаточностью не было. Причины антенатальной гибели плода, связанные с околоплодными водами (хориоамнионит, маловодие, многоводие), регистрировались только среди женщин, поступивших в стационар 3-го уровня.

Таким образом, по показателям встречаемости причин антенатальной гибели плода стационары разного уровня различались: в стационар более высокого уровня поступали женщины с плацентарной недостаточностью и синдромом ЗРП.

При анализе времени антенатальной гибели плода вследствие синдрома ЗРП установлено, что в стационаре погибли 7/28 (25,0%) плодов, эти случаи свидетельствуют о некачественно оказанной стационарной помощи (запоздалое родоразрешение и недооценка состояния плода). В большинстве случаев (21/28; 75,0%) пациентки поступили в стационар с уже произошедшей внутриутробной гибелью плода, что указывает на некачественную антенатальную помощь беременным женщинам на амбулаторном этапе.

Антенатальная гибель плода по причине отслойки плаценты в стенах стационара произошла в 4/19 (21,1%) случаев.

Рис. Соотношение случаев антенатальной и интранатальной гибели плода в зависимости от уровня стационаров

Fig. Ratio of antenatal and intranatal fetal deaths by level of hospital

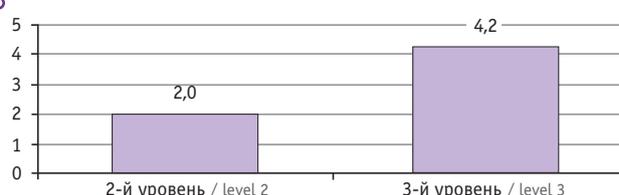


Таблица 1 / Table 1

Показатели мертворождаемости в стационарах 2-го и 3-го уровня за январь — июнь 2019 г.  
Rates of stillbirth in level 2 and 3 hospitals between January and June 2019

Уровень стационаров / Level of hospital	Количество родов / No. of deliveries	Количество родившихся живыми и мертвыми / Overall no. of live births and stillbirths	Количество мертворождений / No. of stillbirths	Коэффициент мертворождаемости / Index of stillbirth
2-й / Level 2	617	625	6	9,6
3-й / Level 2	5504	5585	129	23,1

Основные причины антенатальной гибели плода в исследованных стационарах  
Main causes of antenatal fetal death in the hospitals studied

Причины / Cause		Стационары / Hospital			
		2-го уровня / level 2		3-го уровня / level 3	
		абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
A. Плод / Fetus-related	1. Врожденная летальная аномалия / Congenital fetal defect	2	50,0	5	4,8
	3. Водянка плода / Hydrops fetalis	0	0,0	1	0,96
	4. Иммунологическая несовместимость / Immunological incompatibility	1	25,0	0	0,0
	7. Синдром задержки роста плода / Fetal growth restriction	0	0,0	28	26,9
B. Пуповина / Umbilical cord-related	2. Узел пуповины или тугое обвитие / Knotted umbilical cord or tight nuchal cord	0	0,0	3	2,9
C. Плацента / Placenta-related	1. Отслойка плаценты / Placental abruption	1	25,0	18	17,3
	4. Плацентарная недостаточность/инфаркт / Placental insufficiency/infarction	0	0,0	21	20,2
D. Амниотическая жидкость / Amniotic fluid-related	1. Хориоамнионит / Chorioamnionitis	0	0,0	3	2,9
	2. Маловодие / Oligohydramnios	0	0,0	11	10,6
	3. Многоводие / Polyhydramnios	0	0,0	13	12,5
E. Матка / Uterus-related	1. Разрыв / Rupture	0	0,0	1	0,96
I. Неклассифицированные причины / Unclassified causes	1. Недостаточно информации / Insufficient information	0	0,0	0	0,0
	2. Неустановленные причины / Indeterminate cause	0	0,0	0	0,0
<b>Всего / Total</b>		<b>4</b>	<b>100,0</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

В остальных 15 наблюдениях (78,9%) беременные поступили сразу с двумя диагнозами: «преждевременная отслойка плаценты» и «мертвый плод».

Данные цифры позволяют предположить, что упущенные возможности и факторы, приведшие к антенатальной гибели плода, имеют место и на уровне амбулаторного антенатального наблюдения плода, и со стороны семьи и самой женщины (позднее обращение), и на уровне оказания помощи матерям в стационарах. Интервенции по устранению факторов, способствующих антенатальной гибели

плода, предполагают предотвращение в последующем случаев гибели плода во время беременности.

Анализ причин мертворождений при родах показал, что в стационаре 2-го уровня интранатальная гибель плода произошла дважды: в одном случае вследствие выпадения петли пуповины, в другом по невыясненной причине. В стационаре 3-го уровня наиболее частыми причинами интранатальной гибели плода явились предшествовавшие родам патологические состояния матери (преэклампсия и экстрагенитальные заболевания) и плода (ВПР, синдром ЗРП) (табл. 3).

Основные причины интранатальной гибели плода в исследованных стационарах  
Main causes of intranatal fetal death in the hospitals studied

Причины / Cause		Стационары / Hospital				
		2-го уровня / level 2		3-го уровня / level 3		
		абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
I	Врожденная летальная аномалия / Congenital fetal defect	0	0,0	6	24,0	
III	E. Преэклампсия / Pre-eclampsia	0	0,0	7	28,0	
	F. Экстрагенитальные заболевания / Extragenital diseases	0	0,0	3	12,0	
	I. Задержка роста плода / Fetal growth restriction	0	0,0	3	12,0	
IV	A. Экстренные / Emergency causes	1. Выпадение пуповины / Umbilical cord prolapse	1	50,0	1	4,0
		4. Хориоамнионит / Chorioamnionitis	0	0,0	1	4,0
	B. Неэкстренные / Non-emergency causes	1. Индукция/стимуляция родов / Labor induction/augmentation	0	0,0	2	8,0
VI	A. Патологическое предлежание плода (тазовое, лицевое) / Fetal malpresentation (breech, face)	0	0,0	1	4,0	
VII	Неклассифицированные или неизвестные причины / Unclassified or unknown causes	1	50,0	1	4,0	
<b>Всего / Total</b>		<b>2</b>	<b>100,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	

Необходимо отметить, что в 8,0% случаев причинами интранатальной гибели плода в стационаре 3-го уровня явились стимуляция/индукция родов, что указывает на возможные упущения при ведении родов у женщин, которым необходимо родовозбуждение или усиление родовой деятельности.

Представляет интерес сравнение приведенных данных с результатами, полученными в других странах. В частности, в Республике Казахстан, по данным пилотных программ по перинатальному аудиту, наиболее частыми причинами антенатальной гибели плода являются плацентарная недостаточность (31%), синдром ЗРП (11%), многоводие (11%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (9%), гипертензивные состояния матери (5%), а наиболее частыми причинами интранатальных потерь выступают преэклампсия тяжелой степени, рубец на матке, дородовое излитие околоплодных вод, индукция родов<sup>4</sup>.

Выявленные упущенные возможности при стационарном ведении женщин с преэклампсией, экстрагенитальными заболеваниями и плацентарной недостаточностью свидетельствуют о наличии резервов для снижения перинатальной смертности в стационарах 2-го и 3-го уровня. Дальнейшее проведение перинатального аудита с глубоким анализом и поиском истинных причин гибели плодов при использовании препаратов для индукции или стимуляции родовой деятельности, разработка местных протоколов, предусматривающих правильный режим для беременных женщин, наблюдение и своевременное изменение тактики ведения родов позволят снизить перинатальные потери в исследованных

учреждениях. Применение перинатального аудита на уровне отдельно взятых стационаров будет способствовать повышению качества помощи матерям и детям в этих учреждениях.

Благодаря проведенному анализу с использованием элементов перинатального аудита удалось систематизировать основные причины мертворождений в стационарах 2-го и 3-го уровня и оценить возможные причины упущений, которые привели к этим случаям. Кроме того, нами выяснены наиболее частые причины мертворождений в стационарах разного уровня: антенатальная гибель плода в учреждениях 2-го уровня чаще обуславливалась пороками развития, несовместимыми с жизнью, 3-го уровня — синдромом ЗРП и плацентарной недостаточностью. Это диктует необходимость разработки дифференцированных решений для родовспомогательных стационаров разного уровня и для учреждений, оказывающих антенатальную помощь на амбулаторном этапе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальный аудит с использованием классификации причин перинатальной смерти ReCoDe дает возможность проводить эпиднадзор за перинатальной смертностью и принимать решения на уровне отдельно взятых родовспомогательных стационаров, а при систематизации причин упущенных возможностей в стационарах позволяет осуществлять выработку решений на уровне страны. Это определяет перинатальный аудит как инструмент, улучшающий качество оказания медицинской помощи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Bernis L., Kinney M.V., Stones W., Hoop-Bender P.T., Vivio D., Leisher S.H. et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series Study Group; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series Advisory Group. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet*. 2016; 387(10019): 703–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00954-X
2. Blencowe H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Mathers C. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet*. 2016; 4(2): E98–108. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00275-2
3. Галимова И.Р., Хусаинова Д.К., Евграфов О.Ю. Сравнительный анализ случаев мертворождаемости по данным перинатального центра РКБ МЗ РТ. *Практическая медицина*. 2016; 4(96): 20–2. [Galimova I.R., Khusainova D.K., Evgrafov O.Yu. Comparative analysis of stillbirth cases according to Republic Clinical Hospital Perinatal Center database. *Practical medicine*. 2016; 4(96): 20–2. (in Russian)]
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. В кн.: *Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе*. Рязань; 2013: 163–9. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. Regional profiles of stillbirth in the Russian Federation. Published in *Current important issues of forensic medical examination and expert practice in regional offices of forensic medical examination*. Ryazan, 2013: 163–9. (in Russian)]
5. Kerber K.J., Mathai M., Lewis G., Flenady V., Jan J., Segun T. et al. Counting every stillbirth and neonatal death through mortality audit to improve quality of care for every pregnant woman and her

baby. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. 15(suppl. 2): S2–9. DOI: 10.1186/1471-2393-15-S2-S9

6. Сувернева А.А., Буткеева А.А., Сапахова Е.Х. К вопросу об интранатальной гибели плода. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2(ч. 2): 135–7. [Butkeeva A.A., Sapakhova E.Kh. The problem of intranatal fetal death. *International journal of applied and fundamental research*. 2014; 2(p. 2): 135–7. (in Russian)]
7. Посисеева Л.В., Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Хамошина М.Б. Плацентарные факторы мертворождаемости: возможности профилактики. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 5: 83–6. [Posiseeva L.V., Peretiako L.P., Kulida L.V., Khamoshina M.B. Placental factors of mortinatalty: possibilities of prevention. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 5: 83–6. (in Russian)]
8. Фролова О.Г., Письменская Т.В. Снижение антенатальных потерь — важная задача амбулаторной акушерско-гинекологической службы. *Справочник фельдшера и акушерки*. 2014; 4: 10–3. [Frolova O.G., Pismenskaya T.V. Reducing antenatal loss: An important goal for the out-patient obstetric and gynecological service. *Handbook for nurse practitioners and midwives*. 2014, 4: 10–3. (in Russian)]
9. Aminu M., Unkels R., Mdegela M., Utz B., Adaji S., van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG*. 2014; 121(suppl. 4): S141–53. DOI: 10.1111/1471-0528.12995
10. Gardosi J., Kady S.M., McGeown P., Francis A., Tonks A.; Perinatal Institute, Birmingham. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005; 331. DOI: 10.1136/bmj.38629.587639.7C [D]

Поступила / Received: 10.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.03.2020

<sup>4</sup> КФ University Medical Center — Национальный научный центр материнства и детства; Представительство Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) в Республике Казахстан. *Важен каждый ребенок. Первый отчет по результатам перинатального аудита в пилотных организациях Республики Казахстан*. Республика Казахстан, г. Астана; 2018: 18–9. — Прим. авт.



# 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников

А.А. Соломатина<sup>1</sup>, А.Г. Конопляников<sup>1</sup>, И.З. Хамзин<sup>2</sup>, О.В. Братчикова<sup>1</sup>, Л.Б. Чабиева<sup>1</sup>, Э.С. Степанян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка имплантационных свойств эндометрия у пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ), по данным 3D-эхографии.

**Дизайн:** проспективное сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 172 женщины, перенесшие кистэктомию по поводу ЭКЯ: 114 пациенток с уровнем антимюллера гормона (АМГ) менее 1,2 нг/мл (группа I; в том числе подгруппа А — 44 женщины моложе 35 лет, подгруппа Б — 70 женщин в возрасте 35–40 лет) и 58 пациенток с АМГ  $\geq$  1,2 нг/мл (группа II).

3D-эхографию проводили через 6 и 12 месяцев после кистэктомии (на 6–8-й день от даты овуляции). В программном обеспечении VOCAL оценивали объем эндометрия и индексы объемного кровотока: VI (индекс васкуляризации), FI (индекс потока), VFI (индекс перфузии).

**Результаты.** Через год после операции объем эндометрия у женщин подгруппы IA и II группы и индексы объемного кровотока у пациенток II группы не имели статистически значимых отличий от средних популяционных значений. В подгруппе IB в течение всего периода наблюдения объем железистого слоя матки оставался сниженным, гемодинамика не улучшилась ни в эндометрии (VI:  $2,39 \pm 1,57\%$  через 6 месяцев и  $2,32 \pm 1,44\%$  через 12 месяцев), ни в субэндометриальной зоне (VI:  $10,96 \pm 5,68\%$  и  $11,86 \pm 4,59\%$  соответственно).

**Заключение.** Выявленные структурные и гемодинамические изменения в эндометрии в послеоперационном периоде следует рассматривать как факторы нарушения имплантационных свойств эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометриоз яичников, эндометриопатия, 3D-эхография, индексы объемного кровотока.

**Вклад авторов:** Соломатина А.А., Конопляников А.Г. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Хамзин И.З., Братчикова О.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Чабиева Л.Б. — обзор публикаций по теме статьи, обследование пациенток, анализ и интерпретация данных; Степанян Э.С. — обзор публикаций по теме статьи, обследование пациенток.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Соломатина А.А., Конопляников А.Г., Хамзин И.З., Братчикова О.В., Чабиева Л.Б., Степанян Э.С. 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 66–70. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-66-70



## 3D-ultrasonography for Assessing Endometrial Receptivity to Implantation after Conservative Surgery for Ovarian Endometriomas

A.A. Solomatina<sup>1</sup>, A.G. Konoplyannikov<sup>1</sup>, I.Z. Khamzin<sup>2</sup>, O.V. Bratchikova<sup>1</sup>, L.B. Chabieva<sup>1</sup>, E.S. Stepanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 42 Lobachevsky St., Moscow, Russian Federation 117415

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 31 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 42 Lobachevsky St., Moscow, Russian Federation 117415

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess, based on 3D-ultrasonography data, endometrial receptivity to implantation in women who have undergone conservative surgery for ovarian endometriomas (OE).

**Study Design:** This was a prospective, comparative, clinical study.

Соломатина Антонина Андреевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д. м. н., профессор. 117415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. eLIBRARY SPIN: 7681-9893. <https://orcid.org/0000-0002-3802-7343>. E-mail: 9200690@mail.ru

Конопляников Александр Георгиевич — профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д. м. н., доцент. 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY SPIN: 6579-3157. <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>. E-mail: nro.med@gmail.com

Хамзин Ильдар Закирович (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 117415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. eLIBRARY SPIN: 9538-8196. <https://orcid.org/0000-0002-9039-9929>. E-mail: dr.khamzin@gmail.com

Братчикова Ольга Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. E-mail: eke.quick@list.ru

Чабиева Лейла Багаудиновна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. E-mail: chabieva006@mail.ru

Степанян Элен Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. E-mail: elen@stepanyan.am

**Materials and Methods:** One hundred and seventy-two women who had undergone excision of OE were examined in the study: 114 patients with anti-Müllerian hormone (AMH) levels below 1.2 ng/mL (Group I, including subgroup A made up of 44 women younger than 35 and subgroup B made up of 70 women aged 35 to 40) and 58 patients with AMH  $\geq 1.2$  ng/mL (Group II).

3D-ultrasonography was performed at six and 12 months after cyst removal (between days 6 and 8 after ovulation). The VOCAL software was used to assess endometrial volume and volumetric blood flow indices, such as vascularization index (VI), flow index (FI), and vascularization-flow index (VFI).

**Study Results:** One year after the surgery, endometrial volume in women from subgroup IA and Group II and volumetric blood flow indices in women from Group II did not significantly differ from population mean values. In subgroup IB endometrial gland volume remained reduced throughout the observation period; hemodynamics did not improve in either the endometrium (VI:  $2.39 \pm 1.57\%$  after six months and  $2.32 \pm 1.44\%$  after 12 months) or the subendometrial layer (VI:  $10.96 \pm 5.68\%$  and  $11.86 \pm 4.59\%$ , respectively).

**Conclusion:** The structural and hemodynamic abnormalities revealed in the endometrium in the postoperative period should be viewed as factors worsening endometrial receptivity to implantation.

**Keywords:** ovarian endometriosis, endometrial disorders, 3D-ultrasonography, volumetric blood flow indices.

**Contributions:** Dr. A.A. Solomatina and Dr. A.G. Konoplyannikov designed the study, did statistical analysis, checked critically important content, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. O.V. Bratchikova and Dr. I.Z. Khamzin collected clinical material, processed, analyzed, and interpreted data, and wrote the paper. Dr. L.B. Chabieva reviewed relevant publications, was responsible for examination of patients, and participated in data analysis and interpretation. Dr. E.S. Stepanyan reviewed relevant publications and examined patients.

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

**For citation:** Solomatina A.A., Konoplyannikov A.G., Khamzin I.Z., Bratchikova O.V., Chabieva L.B., Stepanyan E.S. 3D-ultrasonography for Assessing Endometrial Receptivity to Implantation after Conservative Surgery for Ovarian Endometriomas. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 66–70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-66-70

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день эндометриозные кисты яичников (ЭКЯ) — одно из основных показаний к выполнению оперативного вмешательства на придатках матки [1]. ЭКЯ являются фактором угнетения овариального резерва (ОР) как на дооперационном этапе (за счет непосредственного негативного влияния на морфофункциональное состояние гонады), так и в послеоперационном периоде (за счет непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника вместе со стенкой образования) [2].

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению опосредованных изменений в эндометрии на фоне скомпрометированной овариальной ткани, приводящей к формированию эндометриопатии, снижающей вероятность благополучного наступления беременности [3]. У последовательных изменений эндометрия в течение менструального цикла имеются ультразвуковые маркеры. Полученные знания позволяют прогнозировать вероятность наступления беременности в естественном цикле. Морфологическая трансформация в эндометрии, определяющая его имплантационные свойства, по мнению ряда авторов, сопряжена с васкуляризацией преимущественно самого эндометрия, обусловленной формированием спиральных артерий и увеличением кровотока в базальных артериях субэндометриальной зоны [4, 5].

Возможности неинвазивной оценки морфологических свойств эндометрия по-прежнему ограничиваются использованием УЗИ. В последнее десятилетие в клиническую практику внедрена методика оценки эндометриального кровотока на основании данных объемного энергетического доплера [6]. Двухмерная эхография с применением режима энергетического доплера с последующей трехмерной реконструкцией в программе VOCAL<sup>1</sup> позволяет взглянуть на ультразвуковые маркеры рецептивности эндометрия с новых позиций.

Ранее нами была показана определенная значимость 2D-эхографического профиля эндометрия в оценке структуры, толщины и гемодинамики (индекса резистентности, пульсационного индекса, отношения максимальной систолической скорости кровотока к максимальной диастолической скорости) у пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу ЭКЯ [7]. В рамках данного исследования изучение морфофункционального состояния эндометрия получило продолжение с использованием 3D-эхографии.

**Цель исследования:** оценка имплантационных свойств эндометрия у пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу ЭКЯ, по данным 3D-эхографии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В протокол проспективного сравнительного клинического исследования были включены 172 пациентки репродуктивного возраста (по критериям STRAW+10 [8]), перенесшие органосохраняющие операции в связи с ЭКЯ в Городской клинической больнице № 31 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач — к. м. н. Ефремова Н.М.), на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой — академик РАН, д. м. н., профессор Курцер М.А.). Всем пациенткам была предоставлена письменная и устная информация о методах обследования, и все дали согласие на участие в исследовании. Протокол исследования получил одобрение этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 40 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- ЭКЯ размерами 3,0–5,0 см в анамнезе;
- бесплодие в анамнезе;
- ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>;
- отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Из протокола исследования исключались пациентки, ранее перенесшие операции на матке и придатках, с сопутствующей гинекологической патологией и мужским фактором бесплодия в семейной паре.

Основным биохимическим индикатором морфофункционального состояния яичников являлся сывороточный уровень антимюллерова гормона (АМГ, нг/мл). Согласно стандартным критериям, на неизмененный ОР указывают значения АМГ в пределах 1,2–2,5 нг/мл, при показателях АМГ от 0,5 до 1,1 нг/мл ОР трактуется как низкий [9]. Соответственно по уровню АМГ, определенному через 6 месяцев после операции, пациенток ранжировали на две группы: I группу сформировали 114 женщин с низким ОР (АМГ < 1,2 нг/мл), II группу — 58 женщин с неизмененным ОР (АМГ  $\geq 1,2$  нг/мл).

<sup>1</sup> VOCAL (англ. Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) — специализированная программа для количественной оценки трехмерных данных, полученных в режиме статического 3D-сканирования. — Прим. авт.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 40 лет. В I группе (с низким ОР) большинство участниц ( $n = 70$ ; 61,4%) были старшего репродуктивного возраста, средний возраст женщин составил  $35,8 \pm 1,6$  года. С учетом того что возраст является физиологическим фактором, негативно влияющим на показатели ОР, для анализа полученных данных в I группе были выделены две подгруппы: 44 женщины моложе 35 лет вошли в подгруппу IA, 70 женщин старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) — в подгруппу IB. Во II группе (с неизменным ОР) все 58 женщин, перенесших кистэктомия, были моложе 35 лет, средний возраст участниц был статистически значимо ниже, чем в I группе ( $28,6 \pm 1,8$  года,  $p \leq 0,05$ ).

Для уменьшения вероятности негативного влияния транзитного асептического воспаления в ткани оперированного яичника УЗИ выполняли через 6 и 12 месяцев после кистэктомии [10]. Следовали стандартному протоколу УЗИ с последующей 3D-визуализацией на 6–8-й день от даты овуляции, в среднюю стадию фазы секреции, в предполагаемое «окно имплантации». Исследование выполняли на аппарате экспертного класса (Voluson 730 Expert, GE Kretz, Австрия) с использованием объемного трансвагинального датчика (3,3–10,0 МГц). Последующая офлайн-обработка массива данных объемного сканирования предполагала анализ объема эндометрия, определенного в ручном режиме в программном обеспечении VOCAL при ротации через сагиттальный срез с шагом ротации  $9^\circ$ ; всего было получено 20 последовательных изображений, на которых в ручном режиме очерчивали эндометрий на миоэндометриальном соединении от внутреннего зева до дна матки [11].

Количественные параметры подсчитывались автоматически и были представлены в виде гистограммы. Гистограммы 3D-энергетического доплера отражали количественные объемные индексы кровотока как в самом эндометрии, так и в субэндометриальной зоне, определяемой как «оболочка» вокруг эндометрия толщиной 5 мм (с установкой shell по наружному контуру эндометрия толщиной 5 мм). Использовались 3D-индексы кровотока: индекс васкуляризации (VI), соответствующий насыщенности исследуемой зоны сосудами, индекс потока (FI), отражающий интенсивность кровотока в эндометрии и субэндометриальной зоне, и индекс перфузии (VFI) как отношение средневзвешенного числа цветных вокселей к общему числу вокселей в трехмерной эхограмме.

Статистический анализ полученных данных осуществлен в программе Microsoft Excel 2016. Для представления данных применяли методы описательной статистики. Количественные показатели сравниваемых групп представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость различий двух групп оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ), при малой численности выборки применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке менструальной функции выявлено укорочение менструального цикла до 23–25 дней у 37,5% и 20,2% обследованных I и II групп соответственно.

Первичное и вторичное бесплодие чаще встречалось в первой группе (12,5% и 20,1% соответственно), чем во второй (7,1% и 10,6%); в целом у пациенток с низким ОР бесплодие отмечалось в 1,8 раза чаще, чем у женщин с неизменным ОР. Продолжительность бесплодия варьировала в диапазоне от 1 года до 7 лет.

При сравнении антропометрических данных статистически значимых различий групп по величине ИМТ не обнаружено: в первой группе ИМТ составил в среднем  $20,5 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>, во второй —  $21,3 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). Экстрагенитальная патология в сравниваемых группах диагностировалась с одинаковой частотой.

Известно, что в число критериев оценки морфофункционального профиля эндометрия входят толщина (М-эхо) и ультразвуковая морфология эндометрия [12, 13].

Эхографическое исследование, выполненное во вторую фазу менструального цикла через 6 месяцев после операции по общепринятой методике в 2D-режиме, показало, что в I группе толщина эндометрия у большинства ( $n = 69$ ; 60,5%) женщин варьировала от 7,6 до 8,8 мм. Средний показатель М-эхо в I группе в целом составил  $7,2 \pm 0,7$  мм, в подгруппе IA —  $7,4 \pm 1,6$  мм, в подгруппе IB —  $6,1 \pm 1,2$  мм.

Неудовлетворительная ультразвуковая картина эндометрия определялась у 24 (21,05%) пациенток I группы и характеризовалась тонким эндометрием, величиной М-эхо не более 6,0 мм (в среднем  $4,7 \pm 0,8$  мм), неровностью и прерывистостью срединной линии соприкосновения эндометрия передней и задней стенок матки, неоднородной эхогенностью, наличием единичных гиперэхогенных включений в субэндометриальном пространстве.

У 8 из этих 24 женщин регистрировался экстремально тонкий эндометрий, толщина которого не превышала 5,0 мм ( $3,5 \pm 0,1$  мм), что принято расценивать как критический показатель для успешной имплантации [14]. На эхограммах этих пациенток лоцировались признаки органической патологии эндометрия: определялись неровность наружного контура функционального слоя, наличие эхонегативных кистозных включений до 2 мм на фоне экстремально тонкого эндометрия. Отмечались неоднородность и асимметрия передней и задней стенок матки. Визуализированную ультразвуковую картину следует расценивать как эндометриопатию.

По анамнестическим данным, выявленным в ходе индивидуального анализа, у 11 из 24 женщин с неудовлетворительной ультразвуковой картиной ранее выполнялись внутриматочные вмешательства по поводу неразвивающейся беременности малого срока. Все эти пациентки относились к старшей возрастной группе.

Сопоставление результатов проведенного эхографического исследования с ультразвуковыми протоколами до кистэктомии показало, что изменения в эндометрии, наблюдавшиеся у пациенток I группы, не были связаны с выполнением операции и течением послеоперационного периода.

Эхографический профиль эндометрия у 58 женщин II группы характеризовался однородностью структуры, низкой эхогенностью, наличием четкой однородной гиперэхогенной границы на линии соприкосновения передней и задней стенок матки; величина М-эхо варьировала от 8,9 до 11,1 мм и в среднем составила  $8,8 \pm 1,2$  мм. Эхографические признаки секреторного эндометрия при неизменном ОР соответствовали общепринятым популяционным значениям.

Объем эндометрия у пациенток сравниваемых групп рассчитывался с использованием 3D-эхографии. Сопоставление полученных данных выявило его уменьшение в подгруппе IB ( $1,93 \pm 1,09$  см<sup>3</sup>) в 1,3 раза при сопоставлении с подгруппой IA и в 1,5 раза в сравнении со II группой ( $2,58 \pm 1,72$  см<sup>3</sup> и  $2,96 \pm 2,11$  см<sup>3</sup> соответственно), однако полученные различия не обладали статистической значимостью (в обоих случаях  $p > 0,05$ ).

Отсутствие динамики изменения объема эндометрия в среднюю секреторную фазу менструального цикла у пациенток подгруппы IB определялось сономорфологическими признаками экстремально тонкого эндометрия. При использовании энергетической доплерографии представилось возможным визуализировать сосуды наименьшего диаметра с низкими скоростями кровотока. Значения трехмерной гистограммы, полученные через 6 месяцев после перенесенного оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ, указаны в *таблице 1*.

Объем эндометрия и морфологические маркеры неблагоприятного состояния слизистой матки соответствовали нарушениям васкуляризации на уровне спиральных артерий и базальных артерий в проекции субэндометриальной зоны.

В подгруппе IB зарегистрированы наименьшие значения индексов объемного кровотока, при этом отчетливая эхографическая визуализация спиральных артерий отмечалась в 10% наблюдений. В субэндометриальной зоне у 8 (11,4%) пациенток данной подгруппы с экстремально тонким эндометрием наименьшее значение индекса васкуляризации (VI) составило 4,12%, а в целом по подгруппе показатель VI варьировал от 4,12% до 12,33% и в среднем составил  $10,96 \pm 5,68\%$ , что статистически значимо меньше, чем у обследованных II группы ( $p \leq 0,05$ ).

В подгруппе IA активная визуализация эндометриальной и субэндометриальной перфузии зарегистрирована у 17 (38,6%) женщин. Отмечалось равномерное распределение окрашенных эхо-сигналов, в субэндометриальной зоне численные значения индекса васкуляризации (VI) варьировали от 10,21% до 21,59%, в субэндометриальной зоне и эндометрии средние показатели VI были выше, чем в подгруппе IB, в 1,8 и 2,2 раза соответственно.

У пациенток с низким ОР 35–40 лет (подгруппа IB) сохранялось снижение показателей объемной гемодинамики в сравнении с таковыми у женщин с низким ОР моложе 35 лет (подгруппа IA) и с сохраненным ОР (группа II). Индекс потока (FI) в подгруппе IB также демонстрировал отчетливое снижение в эндометрии, что наряду со снижением перфузии свидетельствовало об уменьшении интенсивности кровенаполнения в изучаемой области.

При исходно неизменной ультразвуковой картине эндометрия, т. е. в группе II, у большинства ( $n = 45, 77,6\%$ ) обследованных сохранялась четко визуализировавшаяся эндометриальная и субэндометриальная перфузия. Индекс

васкуляризации (VI) в субэндометриальной зоне составил в среднем  $25,38 \pm 4,58\%$ , что не имело статистически значимых отличий от аналогичного показателя в подгруппе IA ( $p > 0,05$ ). В обеих зонах исследования все изученные индексы у пациенток II группы при построении гистограмм были в 1,7–2,1 раза выше, чем у пациенток со сниженным ОР.

Ультразвуковой анализ предикторов состояния эндометрия через 1 год после кистэктомии выполнялся у 154 пациенток. Из дальнейшего наблюдения были исключены 18 женщин: 15 пациенток в связи с наступлением самопроизвольной беременности и 3 пациентки, которые самостоятельно обратились в отделение ЭКО.

Через 12 месяцев объем эндометрия у обследованных женщин II группы не имел статистически значимой разницы с результатами предыдущего исследования, средний показатель составил  $2,41 \pm 2,80 \text{ см}^3$ . У пациенток подгруппы IA отмечено улучшение морфофункционального состояния эндометрия в виде увеличения его объема в 1,2 раза (до  $3,01 \pm 2,4 \text{ см}^3$ ). В подгруппе IB объем железистого слоя матки оставался сниженным ( $1,89 \pm 1,72 \text{ см}^3$ ).

В группе I наблюдалось улучшение качественных эхографических и количественных характеристик эндометриальной и субэндометриальной перфузии. Гемодинамические показатели представлены в *таблице 2*.

Количественная оценка и сопоставление результатов, полученных в эндометрии и субэндометриальной зоне, позволяют констатировать, что к году после перенесенного оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ в обеих группах исследования преимущественно увеличилась степень васкуляризации эндометрия.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Вынужденное непреднамеренное повреждение яичника при оперативном лечении ЭКЯ и ранее диагностированном бесплодии, описанное нами ранее [7], обуславливает морфофункциональные изменения не только в самом яичнике, но и, опосредованно, в эндометрии, что следует рассматривать как один из факторов ассоциированного с эндометриозом бесплодия. По полученным нами данным, наибольшей прогностической значимостью в отношении изменения имплантационных свойств эндометрия в послеоперационном периоде обладает определение индекса васкуляризации (VI).

Таблица 1 / Table 1

**Показатели объемных индексов кровотока через 6 месяцев после кистэктомии, полученные с применением энергетического доплера**  
**Volumetric blood flow indices six months after cyst removal, as assessed by power Doppler**

Индексы кровотока / Blood flow index	Группа I / Group I (n = 114)		Группа II / Group II (n = 58)	P		
	подгруппа IA / Subgroup IA (n = 44)	подгруппа IB / Subgroup IB (n = 70)		IA/ IB / IA/IB	IA/II / IA/II	IB/II / IB/II
<b>Эндометрий / Endometrium</b>						
VI, %	5,32 ± 2,46	2,39 ± 1,57	6,58 ± 2,13	0,315	0,698	0,113
FI	29,12 ± 9,02	19,07 ± 8,12	32,36 ± 11,12	0,407	0,819	0,334
VFI	4,10 ± 0,12	2,06 ± 0,16	3,99 ± 0,65	<b>0,001</b>	0,867	<b>0,004</b>
<b>Субэндометриальная зона / Subendometrial layer</b>						
VI, %	19,29 ± 10,11	10,96 ± 5,68	25,38 ± 4,58	0,476	0,891	<b>0,048</b>
FI	19,21 ± 5,10	27,32 ± 9,56	34,36 ± 5,26	0,949	<b>0,038</b>	0,496
VFI	4,20 ± 2,09	2,21 ± 0,90	5,39 ± 1,30	0,394	0,634	<b>0,044</b>

Примечание. В таблицах 1, 2: VI — индекс васкуляризации; FI — индекс потока; VFI — индекс перфузии.  
 Note: In Tables 1 and 2: VI = vascularization index, FI = flow index, VFI = vascularization-flow index.

Показатели объемных индексов кровотока через 12 месяцев после кистэктомии, полученные с применением энергетического доплера  
Volumetric blood flow indices twelve months after cyst removal, as assessed by power Doppler

Индексы кровотока / Blood flow index	Группа I / Group I (n = 109)		Группа II / Group II (n = 45)	P		
	подгруппа А / Subgroup A (n = 41)	подгруппа Б / Subgroup B (n = 68)		IA/ IB / IA/IB	IA/II / IA/II	IB/II / IB/II
<b>Эндометрий / Endometrium</b>						
VI, %	5,51 ± 1,45	2,32 ± 1,44	7,60 ± 0,42	0,118	0,166	<b>0,001</b>
FI	26,35 ± 9,23	19,07 ± 8,12	32,45 ± 10,07	0,553	0,656	0,302
VFI	4,21 ± 0,15	5,10 ± 2,15	5,31 ± 1,25	0,676	0,378	0,932
<b>Субэндометриальная зона / Subendometrial layer</b>						
VI, %	20,32 ± 8,11	11,86 ± 4,59	25,01 ± 9,46	0,365	0,706	0,211
FI	29,21 ± 10,13	27,32 ± 8,56	34,40 ± 10,31	0,887	0,718	0,596
VFI	1,1 ± 0,12	2,21 ± 0,15	2,42 ± 0,62	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,036</b>

Исходя из того, что минимальный эффективный период для репарации свойств яичников составляет полгода, количественную оценку показателей кровотока целесообразно проводить через 6 месяцев после операции. В представленном исследовании через 6 месяцев после кистэктомии параметры кровотока у пациенток с низким ОР статистически значимо отличались от таковых у молодых женщин с сохраненным ОР. Индивидуальный анализ выявил уменьшение объема эндометрия и объемных показателей кровотока у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким ОР.

Через год после операции по поводу ЭКЯ у пациенток моложе 35 лет с исходно низким ОР состояние эндометрия приблизилось к таковому у женщин с неизменным ОР, а у пациенток старшего репродуктивного возраста при сниженном ОР сохранялись сниженный объем эндометрия и нарушения в гемодинамике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. 67 с. [Adamyanyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Bezhenar V.F., Gevorkyan M.A., Gus A.I. et al. Endometriosis: Diagnosis, treatment, and rehabilitation. Federal clinical guidelines for patient management. M.; 2013. 67 с. (in Russian)]
- Kitajima M., Dolmanns M., Donnez O., Masuzaki H., Soares M., Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014; 101(4): 1031–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049
- Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Закрытое окно. *Status Praesens.* 2014; 6(23): 74–80. [Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. A closed window. *Status Praesens.* 2014; 6(23): 74–80 (in Russian)]
- Bourgain C., Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9: 515–22. DOI: 10.1093/humupd/dmg045
- Maybin J.A., Critchley H.O.D. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(6): 748–61. DOI: 10.1093/humupd/dmv038
- Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006; 4: art. numb. 56. DOI: 10.1186/1477-7827-4-56
- Соломатина А.А., Хамзин И.З., Чабиева Л.Б., Братчикова О.В., Тюменцева М.Ю. Состояние эндометрия и овариальной ткани у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозными образованиями яичников. Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 21–24 января 2020 г. М.; 2020: 122–3. [Solomatina A.A., Kamzin I.Z., Chabieva L.B., Bratchikova O.V., Tyumentseva M.Yu. The status of the endometrium and ovarian tissue in patients with infertility associated with endometrioid ovarian lesions. Proceedings of the XIV International Conference on Reproductive Medicine. Moscow, 21–24 Jan. 2020. M.; 2020: 122–3. (in Russian)]
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вовлеченность эндометрия в патогенетические механизмы бесплодия при эндометриозе яичников проявляется в ухудшении показателей кровотока в слизистой матки.

В рамках проведенной работы показано, что использование УЗИ в режиме 3D с функцией энергетической доплерографии при бесплодии является дополнительным, наиболее объективным методом оценки объема эндометрия и объемного кровотока на уровне базальных и парабазальных артерий. Трехмерная визуализация — новый метод, требующий дополнительных изысканий и разработки критериев оценки несостоятельности эндометрия. Комплексный анализ предикторов нарушения рецептивности эндометрия — объема эндометрия и объемного кровотока в базальном и парабазальном эндометриальном слое — с использованием энергетической доплерографии повышает эффективность оценки имплантационных свойств эндометрия.

the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362

- Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011; 26(7): 1616–24. DOI: 10.1093/humrep/der092
- Соломатина А.А., Хамзин И.З., Тюменцева М.Ю. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 4(6): 45–51. [Solomatina A.A., Kamzin I.Z., Tyumentseva M.Yu. Influence of modern methods of hemostasis on ovarian reserve during ovarian preservation operations. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018; 4(6): 45–51. (in Russian)] DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14005
- Raine-Fenning N., Campbell B., Collier J., Brincat M., Johnson I. The reproducibility of endometrial volume and measurement with VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 19(1): 69–75. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00608.x
- Руденко Ю.А., Кулагина Е.В., Кравцова О.А., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р. и др. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследований. Гены и клетки. 2019; 14(3): 142–6. [Rudenko Yu.A., Kulagina E.V., Kravtsova O.A., Tselkovich L.S., Balter R.B., Ibragimova A.R. et al. The readiness of the endometrium for extracorporeal fertilization: prognosis by the data of ultrasound and morphological study. *Genes and Cells.* 2019; 14(3): 142–6. (in Russian)] DOI: 10.23868/201906025
- Park H., Lee H.J., Kim H.G., Ro Y.M., Shin D., Lee S.R. et al. Endometrium segmentation on transvaginal ultrasound image using key-point discriminator. *Med. Phys.* 2019; 46(9): 3974–84. DOI: 10.1002/mp.13677
- Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федорова А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 112 с. [Krasnopol'skaya K.V., Ershova I.Yu., Fedorova A.A. Thin endometrium. The treatment of infertility in women with endometrial hypoplasia. M.: GEOTAR-Media; 2019. 112 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 05.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 21.08.2020



# Эффективность физиотерапии в лечении недостаточности мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, Е.С. Силантьева<sup>2</sup>, Р.А. Солдатская<sup>1, 2</sup>, М.Э. Белковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> Клинический госпиталь «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя»; Россия, Московская область

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение сравнительной эффективности физиотерапевтических технологий в лечении недостаточности мышц тазового дна (НМТД).

**Дизайн:** проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Изучено состояние 95 женщин, перенесших самостоятельные роды и страдающих НМТД: у 50 пациенток применяли высокоинтенсивную фокусированную электромагнитную стимуляцию мышц тазового дна (группа I); у 45 — полостную электростимуляцию (группа II). Обследование включало осмотр, инструментальный и вербально-коммуникативный анализ.

Для определения нормативных значений методов обследования была сформирована группа контроля из 30 практически здоровых женщин, перенесших самостоятельные роды.

**Результаты.** По данным УЗИ тазового дна передне-задний размер леваторного отверстия (ЛО) в группах I и II уменьшился на 3,12 и 1,16 мм соответственно (разница в 2,7 раза), поперечный — на 3,04 и 1,04 мм (разница в 2,9 раза). Площадь ЛО в группе I сократилась на 1,38 см<sup>2</sup>, тогда как в группе II на 0,08 см<sup>2</sup>. После терапии средний показатель по опроснику PFDI-20 в группе I был в 1,9 раза ниже ( $p < 0,001$ ), а число женщин, отметивших чувство «широкого» влагалища и недержание мочи по бимодальной шкале оценки жалоб, — соответственно в 1,5 и 1,9 раза меньше, чем в группе II.

**Заключение.** В сравнении с полостной электростимуляцией электромагнитная стимуляция продемонстрировала большую эффективность в лечении НМТД.

**Ключевые слова:** недостаточность мышц тазового дна, пролапс гениталий, высокоинтенсивная фокусированная электромагнитная стимуляция.

**Вклад авторов:** Оразов М.Р. — разработка дизайна исследования, проверка содержания, научное редактирование, одобрение окончательной версии статьи; Силантьева Е.С. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, одобрение окончательной версии статьи; Солдатская Р.А. — обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациенток, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Белковская М.Э. — обследование пациенток, получение данных для анализа.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Белковская М.Э. Эффективность физиотерапии в лечении недостаточности мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 71–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-71-76

## The Efficacy of Physical Therapy in Treatment of Pelvic Floor Distress in Women of Reproductive Age

M.R. Orazov<sup>1</sup>, E.S. Silantieva<sup>2</sup>, R.A. Soldatskaya<sup>1, 2</sup>, M.E. Belkovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);

6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>2</sup> Lapino Clinical Hospital, Mother and Child Group of Companies; 111 Pervoye Uspenskoye Shosse, Lapino Village, Odintsovsky District, Moscow Region, Russian Federation 143081

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare the efficacy of two physical therapy techniques in the treatment of pelvic floor distress (PFD).

**Study Design:** This was a prospective, randomized, double-blind, controlled study.

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 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, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. <https://orcid.org/0000-0002-7667-3231>. E-mail: essdoktor@yandex.ru

Солдатская Рамина Алексеевна (автор для переписки) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, акушер-гинеколог отделения эстетической медицины и реабилитации клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. eLIBRARY.RU SPIN: 6199-8990. <https://orcid.org/0000-0002-3292-1248>. E-mail: doctor\_ras@rambler.ru

Белковская Марина Эдмундовна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. E-mail: usimar@rambler.ru



**Materials and Methods:** Health information about ninety-five women who had had vaginal delivery and suffered from PFD was reviewed in the study. In Group I (n = 50) patients were treated using high-intensity focused electromagnetic (HIFEM) technology, and in Group II (n = 45) electrical stimulation therapy was delivered via an intracavity sensor. Assessments in the study included physical examination, instrumental investigations, and a discussion with patients (completion of a questionnaire and a scale-based assessment).

To establish reference values for the parameters used in the study, a control group was made up of 30 apparently healthy women who had had a vaginal delivery.

**Study Results:** Ultrasound of the pelvic floor showed that in Groups I and II the anteroposterior diameter of the levator hiatus (LH) decreased by 3.12 mm and 1.16 mm, respectively (2.7-fold difference), and the transverse diameter of the LH decreased by 3.04 mm and 1.04 mm (2.9-fold difference). The area of the LH decreased by 1.38 cm<sup>2</sup> in Group I and 0.08 cm<sup>2</sup> in Group II. After treatment the mean Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20) score was 1.9 times lower (p<0.001) in Group I and the number of women who reported a feeling of looseness in the vagina and urinary incontinence using a bimodal scale for complaint assessment was 1.5 and 1.9 times lower, respectively, than in Group II.

**Conclusion:** Electromagnetic stimulation demonstrated higher efficacy than stimulation via an intracavitary sensor in the treatment of PFD.  
*Keywords:* pelvic floor distress, genital prolapse, high-intensity focused electromagnetic stimulation.

**Contributions:** Dr. M.R. Orazov participated in developing the study design, checked the content of the paper, was scientific co-editor, and approved the final version submitted for publication. Dr. E.S. Silantieva participated in developing the study design, reviewed relevant publications, contributed to data analysis and interpretation, was scientific co-editor, and approved the final version submitted for publication. Dr. R.A. Soldatskaya reviewed relevant publications, was responsible for selection, examination, and treatment of patients, collected, analyzed, and interpreted data, and wrote the paper. Dr. M.E. Belkovskaya participated in examination of patients and collected data for analysis.

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

**For citation:** Orazov M.R., Silantieva E.S., Soldatskaya R.A., Belkovskaya M.E. The Efficacy of Physical Therapy in Treatment of Pelvic Floor Distress in Women of Reproductive Age. *Doctor.Ru.* 2020; 19(8): 71–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-71-76

## ВВЕДЕНИЕ

Тазовое дно — это мышечно-фасциальный комплекс, участвующий в регуляции внутрибрюшного давления, поддержке анатомического положения внутренних половых органов, половой жизни, а также в замыкании половой щели, контроле мочеиспускания и дефекации [1].

При нарушении структуры мышечного компартмента и его ослаблении развивается синдром недостаточности мышц тазового дна (НМТД) — гипо- и тоническая дисфункция, которая является условием для развития пролапса тазовых органов (ПТО) и классифицируется по МКБ-10 как «другие формы выпадения женских половых органов» (N81.8)<sup>1</sup>. Клиническими проявлениями этого синдрома служат недержание мочи, анальная инконтиненция, сексуальная дисфункция, а при прогрессировании заболевания — собственно десценция тазовых органов.

Как правило, причины развития НМТД — нагрузка во время беременности, травматизация в родах, естественные процессы старения. К сожалению, на ранних этапах развития заболевания пациентки редко обращаются за помощью к специалистам, что обусловлено как непониманием серьезности ситуации, так и чувством стыда при наличии недержания мочи (кала) или сексуальной дисфункции. В связи с этим данные о распространенности НМТД значительно разнятся. Согласно современным литературным источникам, те или иные проявления синдрома отмечают от 2,9% до 53% женщин [2], но истинную частоту его определить практически невозможно.

Наиболее распространенным специфическим опросником в отношении дисфункции тазовых органов на сегодняшний день является PFDI-20 (англ. Pelvic Floor Distress Inventory) [3, 4]. Опросник создан для субъективной оценки женщиной своего самочувствия, связанного с состоянием органов тазового дна, количественной и качественной характеристики симптоматики и позволяет оценить как физическое, так и психосоциальное состояние пациентки [5]. Это важное дополнение к диагностическим мероприятиям, формирующим объективную картину заболевания (УЗИ, электромиография, МРТ) [6, 7]. «Золотым стандартом» диагностики в настоящее время считается трансперинеальная сонография в режиме 3D, функциональные особенности которой

позволяют оценить целостность структур тазового дна на том же уровне, что и МРТ, но при более низкой стоимости [8–11].

Терапия данного заболевания включает в себя хирургические методы и консервативное лечение. Оперативная коррекция считается стандартом в лечении ПТО, и основным показанием к ней является наличие дефекта фасции (разрыв). Однако в качестве терапии первой линии НМТД как протрома тазовой десценции рекомендуется консервативный подход для нивелирования анатомических дефектов [12, 13]. Он может представлять собой монотерапию или комбинацию различных методов [14].

При НМТД проводят поведенческую терапию, рекомендуют тренировку мышц тазового дна, включающую как самопроизвольные, так и индуцированные мышечные сокращения. Пациентка может осуществлять тренировку самостоятельно в домашних условиях, выполняя комплексы лечебной физкультуры, упражнения Кегеля, используя тренажеры (вагинальные конусы, перинеометры) [15, 16], или в условиях медицинского учреждения путем электромиографической БОС-терапии (bio-feed-back-терапия) [17]. Индукция мышечного сокращения для укрепления мышц тазового дна может быть инициирована посредством полостной электромиостимуляции [18] или экстракорпоральной магнитной стимуляции [19–21].

В последнее время для лечения НМТД введена новая неинвазивная технология, в которой используется высокоинтенсивное фокусированное электромагнитное поле (англ. High Intensity Focused Electro-Magnetic (HIFEM) Technology). Основной патогенетический механизм физиотерапии базируется на стимуляции мышц тазового дна за счет того, что поле HIFEM деполяризует мембраны периферических мотонейронов и инициирует сокращение мышц [22]. Высокая частота повторения стимуляции позволяет мышцам тазового дна достигать произвольных супрамаксимальных сокращений, во много раз превышающих по своей интенсивности самостоятельную работу. Технология включает также периоды восстановления мышц, что делает процедуру максимальной физиологичной.

Эффективность HIFEM-терапии была описана ранее [23], но сравнительная оценка ее с другими методами лечения все еще отсутствует.

<sup>1</sup> Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. Официальное русское издание. В 3-х тт. Женева: ВОЗ; 1995. — Прим. авт.

**Целью** данного исследования являлось изучение сравнительной эффективности физиотерапевтических технологий в лечении НМТД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в дизайне проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования на базе клинического госпиталя «Лапино» в период 2017–2019 гг.

Исследование включало два этапа:

I. Отбор первичного пула пациенток, перенесших самостоятельные роды, с клинически и инструментально верифицированным диагнозом НМТД (N81.8 по МКБ-10), обратившихся с жалобами на снижение сексуальной функции, дискомфорт в области промежности.

II. Получение добровольного информированного согласия на участие в исследовании, распределение пациенток методом слепой рандомизации для определения вида физиотерапевтического воздействия, проведение инструментальной и вербально-коммуникативной диагностики и физиотерапии, анализ и последующее сравнение эффективности лечения с изучением клинических и инструментальных показателей, статистическая обработка и публикация полученных результатов.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациенток 18–45 лет;
- роды через естественные родовые пути не более чем за полгода до исследования;
- диагноз НМТД (N81.8 по МКБ-10), верифицированный на основании трансперинеальной сонографии;
- сексуальная дисфункция;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- беременность на момент осмотра;
- генитальный пролапс II–IV стадии по классификации POP-Q (англ. Pelvic Organ Prolapse Quantification);
- показания для хирургического лечения;
- симптомы повреждения (разрыв) фасции тазового дна (леваторно-уретральный интервал (ЛУИ) по данным УЗИ не > 25 мм);
- истощение и атрофия мышц, не классифицированные в других рубриках МКБ-10 (M62.5);
- металлические имплантаты в области пояснично-крестцового отдела позвоночника, большого и малого таза, тазобедренных суставов;
- внутриматочная спираль с металлической составляющей и иные приспособления, в составе которых присутствует металл, включая пирсинг;
- имплантация водителя сердечного ритма, инсулиновой помпы и других электронных приспособлений;
- тяжелые нарушения гемостаза, требующие перманентной терапии антикоагулянтами;
- общие противопоказания к физиотерапии;
- острые воспалительные болезни нижних отделов полового тракта;
- злокачественные опухоли;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании и невыполнение рекомендаций.

В соответствии с критериями были отобраны 95 женщин с НМТД, которых распределили на две группы. В основной (I) группе (n = 50, средний возраст —  $31,1 \pm 5,4$  года) применяли терапию методом HIFEM-стимуляции мышц тазового дна, в группе сравнения (группа II, n = 45, средний возраст —  $32,0 \pm 7,7$  года) выполняли полостную электростимуляцию

мышц тазового дна. Все пациентки находились под контролем врача и полностью прошли курс терапии, при этом каких-либо осложнений, боли или дискомфорта выявлено не было.

Была сформирована также контрольная группа (III) из практически здоровых женщин (n = 30, средний возраст —  $27,2 \pm 4,3$  года), перенесших естественные роды и не имевших симптомов НМТД. Данная группа была создана для сравнения с ее показателями результатов трансперинеальной сонографии в группах исследования до и после лечения.

При первичном осмотре, а также после лечения у всех пациенток изучаемой когорты были проведены сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, трехмерное трансперинеальное УЗИ, анкетирование. Пациентки группы контроля проходили только первичный осмотр.

## Методы терапии

Электромагнитная стимуляция проводилась с помощью системы высокоинтенсивной магнитотерапии BTL-6000 Super Inductive System (рег. удостоверение № РЗН 2019/8608). Устройство состоит из генератора энергии и круглой катушки, установленной в сиденье кресла. Во время лечения пациентка полностью одета и сидит в центре кресла, в то время как переменные магнитные поля с интенсивностью до 2,5 Т проникают в область таза. Курс состоял из 10 процедур (по 28 минут каждая) с частотой 2–3 сеанса в неделю.

Полостная электростимуляция осуществлялась с помощью портативного низкочастотного стимулятора для электротерапии в домашних условиях модели BioBravo (рег. удостоверение № РЗН 2015/3547). После прохождения предварительной подготовки и настройки аппарата пациентки выполняли на дому курс из 10 процедур (2–3 раза в неделю) с максимальным приближением к параметрам системы высокоинтенсивной магнитотерапии. Установленная длительность каждого сеанса полостной электростимуляции составляла 28 минут, что соответствовало продолжительности процедур при лечении методом HIFEM-стимуляции мышц тазового дна.

## Инструментальный анализ

Инструментальная диагностика представляла собой трансперинеальное сонографическое исследование, которое проводилось с помощью устройства Voluson E10 (General Electric, США) с использованием технологии OmniView датчиком RIC 6-12. Во время обследования пациентки находились в литотомическом положении. Датчик располагался на промежности между лобковой костью и анальным краем.

Измерялись показатели, отражающие состояние тазового дна: передне-задний размер леваторного отверстия (ЛО), поперечный размер ЛО, площадь ЛО. Согласно литературным источникам, нормативные значения передне-заднего размера ЛО у здоровых женщин составляют от 45,2 до 48,4 мм, поперечного размера — от 32,8 до 37,5 мм, площади — от 11,3 до 12,0 см<sup>2</sup> [23].

Был изучен также ЛУИ, показатели которого выше 25–27,5 мм указывают на наличие дефекта фасции как признака пролапса гениталий и на необходимость хирургической коррекции [24, 25].

## Вербально-коммуникативный анализ

Вербально-коммуникативный анализ проводился с помощью опросника PFDI-20 и бимодальной шкалы оценки жалоб.

Опросник PFDI-20 включает в себя три анкеты, где указаны симптомы, связанные с ПТО, недержанием мочи

и дисфункцией кишечника. Пациенткам необходимо было отметить наличие той или иной проблемы и указать, как часто это их беспокоит за последние три месяца. Результаты анкетирования могли варьировать от 0 до 300 баллов.

Анкета на бимодальной основе (да/нет) заполнялась пациентками с целью оценки нарушений сексуальной функции и качества жизни и включала следующие вопросы:

- В1: испытываете ли Вы чувство «широкого» влагалища?
- В2: беспокоит ли Вас изменение наружных половых органов?
- В3: попадают ли во влагалище вода или воздух во время плавания и иной физической активности?
- В4: испытываете ли Вы эпизоды недержания мочи при физической нагрузке, приводящей к повышению внутрибрюшного давления (например, при кашле или чихании)?

**Статистический анализ**

Массив данных требовал статистического анализа с применением программного обеспечения G-power 3.1.9.225. Полученные результаты статистически проанализированы с помощью программного обеспечения Statistica 6 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома) с использованием парного t-теста, двухстороннего ANOVA и последующим проведением постратифицированного теста наименьшей разницы. Уровень значимости  $\alpha$  был установлен равным 5%. Предположение о нормальности распределения данных проверено с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Трансперинеальная сонография**

ЛУИ у пациенток всех трех групп не превышал пороговых значений (табл. 1).

По данным, полученным в ходе промежуточного УЗИ, характеристики ЛО в группе контроля соответствовали нор-

мативным значениям (табл. 2), а в группах исследования до терапии были статистически значимо выше контрольных показателей ( $p < 0,05$ ).

После терапии в группе I, где применялась НИФЕМ-стимуляция мышц тазового дна, параметры ЛО статистически значимо снизились ( $p < 0,05$ ): передне-задний размер уменьшился на 3,12 мм, что было в 2,7 раза больше, чем в группе II (-1,16 мм); поперечный размер уменьшился на 3,04 мм, что в 2,9 раза превысило динамику в группе II (-1,04 мм); площадь ЛО сократилась на 1,38 см<sup>2</sup>, тогда как в группе сравнения всего на 0,08 см<sup>2</sup>. При этом после терапии результаты в группе I приблизились к показателям группы контроля (см. табл. 2).

В группе II, где проводились процедуры электростимуляции мышц тазового дна в домашних условиях, статистически значимых изменений выявлено не было ( $p \geq 0,05$ , см. табл. 2).

На рисунке представлены примеры 3D-УЗИ, выполненных до и после лечения методом НИФЕМ-стимуляции мышц

Рис. Трансперинеальная сонография пациентки основной группы до (А) и после терапии (В).

Иллюстрация предоставлена авторами.

Примечание. Красная линия — передне-задний размер леваторного отверстия, мм. Синяя линия — площадь леваторного отверстия, см<sup>2</sup>

Fig. Transperineal sonography of a patient from the main group before treatment (A) and after treatment (B). The photo in the paper courtesy of the authors.

Note: The red line represents the anteroposterior diameter of the levator hiatus (mm). The blue line represents the area of the levator hiatus (cm<sup>2</sup>)

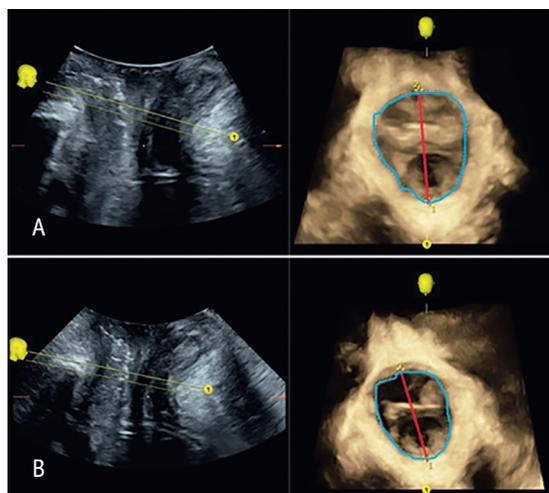


Таблица 1 / Table 1

**Значения леваторно-уретрального интервала, мм  
Levator-urethra gap, mm**

Группы / Groups	Леваторно-уретральный интервал / Levator-urethra gap	
	справа / right	слева / left
I (n = 50)	20,94 ± 3,22	21,76 ± 3,14
II (n = 45)	20,96 ± 2,49	21,48 ± 2,68
III (n = 30)	20,70 ± 2,68	20,85 ± 2,94

Таблица 2 / Table 2

**Результаты трансперинеальной сонографии  
Transperineal sonography data**

Группы / Groups	Передне-задний размер ЛО, мм / Anteroposterior diameter of LH, mm			Поперечный размер ЛО, мм / Transverse diameters of LH, mm			Площадь ЛО, см <sup>2</sup> / Area of LH, cm <sup>2</sup>		
	до терапии / before treatment	после терапии / after treatment	p	до терапии / before treatment	после терапии / after treatment	p	до терапии / before treatment	после терапии / after treatment	p
I (n = 50)	51,10 ± 6,80	47,98 ± 6,25	< 0,05	41,44 ± 6,43	38,40 ± 6,03	< 0,05	14,47 ± 1,72	13,09 ± 1,78	< 0,05
II (n = 45)	52,52 ± 5,75	51,36 ± 5,36	≥ 0,05	46,60 ± 6,70	45,56 ± 6,41	≥ 0,05	14,77 ± 1,82	14,69 ± 1,79	≥ 0,05
III (n = 30)	46,60 ± 2,30	-	-	35,40 ± 2,50	-	-	11,59 ± 0,35	-	-

Примечание. ЛО — леваторное отверстие.

Note: LH = levator hiatus

Результаты опросника PFDI-20, баллы  
PFDI-20 score

Группы / Groups	До терапии / Before treatment	После терапии / After treatment	P
I (n = 50)	59,02 ± 34,14	28,20 ± 27,98	< 0,001
II (n = 45)	66,21 ± 29,39	54,51 ± 25,67	< 0,001
P	0,37	< 0,001	–

Таблица 4 / Table 4

Результаты субъективной оценки интимного здоровья женщин методом бимодального опроса, %  
Subjective self-assessment of women's sexual health using a bimodal scale, %

Вопросы / Questions	Группа I / Group I			Группа II / Group II		
	до терапии / before treatment	после терапии / after treatment	разница / difference	до терапии / before treatment	после терапии / after treatment	разница / difference
B1	48	18	–30	44	28	–16
B2	36	12	–24	36	24	–12
B3	34	16	–18	48	36	–12
B4	74	30	–44	72	56	–16

Примечание. Показано число женщин, которые ответили на вопросы положительно.

Note: The numbers shown are the numbers of women who answered “yes” to the questions.

тазового дна. Видно улучшение показателей переднезаднего размера и площади ЛО.

#### Опросник PFDI-20

До проведения терапии между основной группой и группой сравнения статистически значимых различий по опроснику PFDI-20 не было ( $p \geq 0,05$ ). После терапии в группе I результаты улучшились на 30,82 балла ( $p < 0,001$ ), а в группе II на 11,70 балла ( $p < 0,001$ ), что в 2,6 раза меньше, чем в основной группе. Сравнение результатов лечения выявило также статистически значимую разницу между средними показателями I и II групп ( $p < 0,001$ , табл. 3).

#### Бимодальная шкала оценки жалоб

В таблице 4 представлены результаты бимодальной субъективной оценки пациентками своего интимного здоровья. После терапии в обеих группах наблюдалась положительная динамика, однако в группе I изменения были более значительными. Наиболее показательны ответы на вопросы 1 и 4: в основной группе пациенток, указавших на чувство «широкого» влагалища (B1), было в 1,5 раза меньше, а жалобы на недержание мочи (B4) отмечали почти в 2 раза меньше женщин, чем в группе сравнения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря УЗИ в режиме 3D выявлены структурные изменения, характерные для НМТД на ранних этапах ее развития при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Таким образом, данный метод диагностики дает возможность своевременно начать терапию и предупредить развитие ПТО.

В представленном исследовании изучена сравнительная характеристика консервативных методов терапии НМТД: HIFEM-стимуляции мышц тазового дна (группа I) и полостной электростимуляции (группа II).

После терапии в обеих группах наблюдалось уменьшение размеров ЛО, однако в группе I динамика была статистически

значимой ( $p < 0,05$ ) и результаты приблизились к характеристикам контрольной группы, тогда как в группе II изменения не имели статистической значимости ( $p \geq 0,05$ ). Это говорит о том, что HIFEM-терапия способствует более эффективному восстановлению функции мускулатуры тазового дна.

По опроснику PFDI-20 обе группы показали позитивную динамику, однако в группе I средняя разница результатов до и после лечения превысила 50%, тогда как в группе II улучшение произошло только на 18%. Это свидетельствует о взаимосвязи выраженности клинических проявлений НМТД и состояния мускулатуры промежности.

Результаты бимодального опроса женщин показали, что после терапии пациенток, испытывавших чувство «широкого» влагалища, в основной группе было в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения, а женщин с жалобами на недержание мочи — почти в 2 раза меньше. Это подтверждает влияние состояния мышц тазового дна на интимное здоровье женщин.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что недостаточность мышц тазового дна (НМТД) негативно влияет на интимное здоровье женщин, может протекать без выраженной симптоматики на начальных этапах своего развития и требует ранней диагностики и лечения для улучшения качества жизни женщин и предупреждения образования пролапса тазовых органов.

В исследовании продемонстрирована большая эффективность высокоинтенсивной фокусированной электромагнитной (HIFEM) терапии в коррекции НМТД в сравнении с полостной электростимуляцией ( $p < 0,05$ ), о чем свидетельствуют данные трансперинеальной сонографии и вербально-коммуникативного анализа. Благодаря воздействию HIFEM-поля происходит более полноценное восстановление функции тазового дна, что улучшает качество интимного здоровья и жизни женщин.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Климова О.И., Оразов М.Р.; Радзинский В.Е., ред. *Нехирургический дизайн промежности*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 256 с. [Radzinsky V.E., ed. *Non-surgical design of the perineum*. M.: GEOTAR-Media; 2017. 256 s. (in Russian)]
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Силантьева Е.С., Кампос Е.С. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов. Трудный пациент. 2018; 16(1–2): 9–15. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Silantjeva E.S., Campos E.S. A look at the pathogenetic mechanisms of the formation of pelvic organ prolapse. *Difficult patient*. 2018; 16(1–2): 9–15. (in Russian)]
3. Deegan E.G., Stothers L., Kavanagh A., Macnab A.J. Quantification of pelvic floor muscle strength in female urinary incontinence: A systematic review and comparison of contemporary methodologies. *NeuroUrol. Urodyn*. 2018; 37(1): 33–45. DOI: org/10.1002/nau.23285
4. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Пешков Н.О., Комяков Б.К., Писарев А.В., Зайцева А.О. Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 1: 94–7. [Shkarupa D.D., Kubin N.D., Peshkov N.O., Komjakov B.K., Pisarev A.V., Zaitseva A.O. Russian-language versions of questionnaires for assessing the quality of life of patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Experimental and Clinical Urology*. 2016; 1: 94–7. (in Russian)]
5. Zuchelo L.T.S., Bezerra I.M.P., Da Silva A.T.M., Gomes J.M., Soares Júnior J.M., Chada Baracat E. et al. Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review. *Int. J. Womens Health*. 2018; 10: 409–24. DOI: 10.2147/IJWH.S164266
6. Glazer H.I., Romanzi L., Polaneczky M. Pelvic floor muscle surface electromyography. Reliability and clinical predictive validity. *J. Reprod. Med*. 1999; 44(9): 779–82.
7. Yan Y., Dou C., Wang X., Xi Y., Hu B., Ma L. et al. Combination of tomographic ultrasound imaging and three-dimensional magnetic resonance imaging-based model to diagnose postpartum levator avulsion. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 11235. DOI: 10.1038/s41598-017-08201-9
8. Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Оразов М.Р., Белковская М.Э. Трансперинеальная сонография в диагностике несостоятельности тазового дна. Доктор.Ру. 2019; 7(162): 52–56. [Silantjeva E.S., Soldatskaya R.A., Orazov M.R., Belkovskaya M.E. *Transperineal Sonography in the Diagnosis of Pelvic Floor Incompetence*. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 52–56. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-52-56
9. Lu R., Zhang Y., Yu Y. Application of ultrasound in diagnosis of uterine prolapse by measuring area of levator hiatus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019; 99(29): 2315–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.29.014
10. Shui W., Luo Y., Ying T., Qin L., Chaoran D., Minzhi Z. Assessment of female pelvic floor support to the urethra using 3D transperineal ultrasound. *Int. Urogynecol. J*. 2020; 31(1): 149–54. DOI: 10.1007/s00192-019-03946-5
11. Taithongchai A., Sultan A.H., Wieczorek P.A., Thakar R. Clinical application of 2D and 3D pelvic floor ultrasound of mid-urethral slings and vaginal wall mesh. *Int. Urogynecol. J*. 2019; 30(9): 1401–11. DOI: 10.1007/s00192-019-03973-2
12. Radzimińska A., Strączyńska A., Weber-Rajek M., Styczyńska H., Strojek K., Piekorz Z. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 957–65. DOI: 10.2147/CIA.S160057
13. Siff L.N., Hill A.J., Walters S.J., Walters G., Walters M.D. The effect of commonly performed exercises on the levator hiatus area and the length and strength of pelvic floor muscles in postpartum women. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg*. 2020; 26(1): 61–6. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000590
14. Yang S., Sang W., Feng J., Zhao H., Li X., Li P. et al. The effect of rehabilitation exercises combined with direct vagina low voltage low frequency electric stimulation on pelvic nerve electrophysiology and tissue function in primiparous women: A randomised controlled trial. *J. Clin. Nurs*. 2017; 26(23–24): 4537–47. DOI: 10.1111/jocn.13790
15. Kegel A.H. Physiologic therapy for urinary stress incontinence. *J. Am. Med. Assoc*. 1951; 146(10): 915–7. DOI: 10.1001/jama.1951.03670100035008
16. Короткевич О.С., Эйзенах И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3(4): 32–8. [Korotkevich O.S., Eisenach I.A., Moses V.G., Zakharov I.S. The clinical effectiveness of the vaginal simulator in the treatment of pelvic floor muscle failure in older women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018. 3(4): 32–8. (in Russian)]. DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38
17. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Камалова К.А., Ящук К.Н. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13(4): 76): 18–21. [Yashchuk A.G., Rakhmatullina I.R., Musin I.I., Kamalova K.A., Yashchuk K.N. Pelvic floor muscle training by the method of biological feedback in primiparous women after vaginal delivery. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018; 13(4): 76): 18–21. (in Russian)]
18. Martellucci J., ed. *Electrical stimulation for pelvic floor disorders*. Springer International Publishing; 2015. URL: <https://www.springer.com/gp/book/9783319069463> (Accessed February 02, 2020).
19. Lim R., Liong M.L., Leong W.S., Karim Khan N.A., Yuen K.H. Pulsed Magnetic Stimulation for Stress Urinary Incontinence: 1-year followup results. *J. Urol*. 2017; 197(5): 1302–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.11.091
20. Пушкарь Д.Ю., Куликов А.Г., Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Ромих В.В., Захарченко А.В. и др. Экстракорпоральная магнитная стимуляция нервно-мышечного аппарата тазового дна в урологической практике: учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО; 2017. 43 с. [Pushkar D.Yu., Kulikov A.G., Kasyan G.R., Kupriyanov Yu.A., Romikh V.V., Zakharchenko A.V. et al. *Extracorporeal magnetic stimulation of the neuromuscular apparatus of the pelvic floor in urological practice: a training manual*. M.: FGBOU DPO RMANPO; 2017. 43 p. (in Russian)]
21. Гаврусев А.А., Лосицкий К.Г. Экстракорпоральная импульсная магнитная терапия: результаты и перспективы применения в урологической практике. Медицинские новости. 2017; 1: 50–2. [Gavrusev A.A., Lositsky K.G. *Extracorporeal pulsed magnetic therapy: results and prospects of application in urological practice*. *Medical News*. 2017; 1: 50–2. (in Russian)]
22. Alinsod R., Vasilev V., Yanev K., Buzhov B., Stoilov M., Georgiev M. HIFEM technology a new perspective in treatment of stress urinary incontinence. *Lasers Surg. Med*. 2018; 50(suppl. 29): S4–S6. DOI: 10.1002/lsm.22799
23. Samuels J.B., Pezzella A., Berenholz J., Alinsod R. Safety and efficacy of a non-invasive High-Intensity Focused Electromagnetic Field (HIFEM) device for treatment of urinary incontinence and enhancement of quality of life. *Lasers Surg. Med*. 2019; 51(9): 760–6. DOI: 10.1002/lsm.23106
24. Gaspari A.L., Sileri P., eds. *Pelvic floor disorders: surgical approach*. Springer Science & Business Media; 2013. 272 p. DOI: 10.1007/978-88-470-5441-7\_4
25. Dietz H.P., Abbu A., Shek K.L. The levator-urethra gap measurement: a more objective means of determining levator avulsion? *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2008; 32(7): 941–5. DOI: 10.1002/uog.6268

Поступила / Received: 28.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2020

# Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии

П.В. Козлов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обсуждение данных клинических и экспериментальных исследований, посвященных некоторым нерепродуктивным эффектам эстрогенов и роли менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в обеспечении здоровья во время старения и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

**Основные положения.** Наибольшую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета имеет пероральная комбинированная МГТ, начатая в период менопаузального перехода. При этом высокий профиль безопасности МГТ обеспечивает комбинация биоидентичного эстрогена 17β-эстрадиола и метаболически нейтрального гестагена дидрогестерона в индивидуально подобранных режимах.

**Заключение.** Современная позиция профессиональных медицинских сообществ не подвергает сомнению необходимость раннего назначения МГТ с учетом показаний и противопоказаний с целью купирования менопаузальных расстройств и профилактики метаболических и нейродегенеративных нарушений.

**Ключевые слова:** менопауза, комбинированная гормонотерапия, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные нарушения, метаболический синдром.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Козлов П.В. Эстрогенный компонент в профилактической стратегии менопаузальной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 77–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-77-79

## The Estrogen Component of Menopausal Hormone Therapy as a Preventive Strategy

P.V. Kozlov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss clinical and experimental research data, focused on some non-reproductive effects of estrogens and the role of menopausal hormone therapy (MHT) in ensuring women's health during aging and preventing age-associated diseases.

**Key Points:** Combination oral MHT is most effective in preventing cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and diabetes mellitus, when initiated during the menopause transition. Individually tailored regimens containing the bioidentical estrogen 17β-estradiol and dydrogesterone, a metabolically neutral gestagen, ensure highly safe MHT.

**Conclusion:** Professional medical communities currently have no doubt about the need for early initiation of MHT, taking into account all indications and contraindications, for arresting menopausal disorders and prevention of metabolic and neurodegenerative conditions.

**Keywords:** menopause, combination hormone therapy, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, metabolic syndrome.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Kozlov P.V. The Estrogen Component of Menopausal Hormone Therapy as a Preventive Strategy. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 77–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-77-79

По данным ВОЗ, к 2030 году не менее 20% населения Земли будет старше 65 лет, а количество женщин в постменопаузе возрастет до 1,2 млрд<sup>1</sup>. Таким образом, более трети жизни женщины проживут в постменопаузальном периоде, который характеризуется низкими уровнями циркулирующих половых стероидов, в первую очередь эстрогенов. Гипоэстрогения менопаузального периода является триггерным механизмом развития различных вазомоторных и психосоматических расстройств, а также нейродегенеративных и метаболических нарушений.

Предполагается, что фенотипические половые особенности, в том числе увеличение продолжительности жизни женщин, меньшая подверженность возраст-ассоциированным причинам смерти, связаны прежде всего с протективными эффектами эстрогенов.

Помимо влияния на репродуктивную функцию, эстрогены дают многочисленные нерепродуктивные эффекты, обеспечивающие нормальную работу систем жизнеобеспечения и влияющие на состояние здоровья и продолжительность жизни, в том числе:

- нормализация углеводного обмена;

Козлов Павел Васильевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>. E-mail: drkpv@mail.ru

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. База данных «Старение». URL: <https://www.who.int/topics/ageing/ru/> (дата обращения — 15.08.2020). — Прим. авт.



- усиление репаративной способности тканей печени, кожи и слизистых оболочек;
- торможение резорбции костей, обусловленной стимуляцией синтеза остеобластов, кальцитонина,  $\text{vitD}_3$ -связывающего протеина и подавлением активности паратгормона, остеокластов и тироксина;
- антиатерогенное влияние на сердечно-сосудистый гомеостаз и метаболизм липопротеинов;
- антитромботическое действие на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, связанное с увеличением синтеза простаглицина, эндотелий-зависимого релаксирующего фактора и снижением секреции тромбоксана;
- регуляция иммунного ответа;
- нейропротекторное действие;
- снижение риска развития колоректального рака и др.

Некоторые эффекты эстрогенов, влияющие на качество жизни и профилирующие тяжелые метаболические и нейродегенеративные расстройства, заслуживают отдельного рассмотрения.

## ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Половые гормоны играют важную роль в регуляции настроения и развитии депрессивных расстройств [1]. Одним из механизмов влияния эстрогенов на психоэмоциональный статус является их взаимодействие с серотонинергической системой мозга, участвующей в регуляции настроения. Механизм положительного влияния  $\text{E}_2$  на депрессивные расстройства в постменопаузе связан с увеличением уровня серотонина путем подавления экспрессии и снижения связывающего потенциала транспортного лиганда серотонина [2], а также с повышением чувствительности  $5\text{-HT}_{2A}$  ( $5\text{-hydroxytryptamine}_{2A}$ ) рецепторов к серотонину.

Эффективность комбинированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве стандарта медикаментозной коррекции психоэмоциональных нарушений не подвергается сомнению. Наличие депрессивных эпизодов в период менопаузального перехода увеличивает риск дальнейшего прогрессирования депрессии в постменопаузе у женщин, которые вообще не применяли МГТ или прекратили прием [3].

Своевременное начало МГТ и выбор препарата с минимальной дозой и эффективной комбинацией эстрогена и гестагенного компонента, например  $17\beta$ -эстрадиол/дидрогестерон в циклическом (1/10 мг) или непрерывном (0,5/10 мг) режиме, купирует лабильное настроение, нарушение сна и депрессивные расстройства у женщин менопаузального возраста, сохраняя высокий профиль безопасности.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Постменопаузальный когнитивный дефицит проявляется забывчивостью, трудностями с концентрацией внимания и снижением вербальной памяти [4]. У женщин с ранней естественной или хирургической менопаузой отмечается и повышенный риск развития болезни Альцгеймера (БА) и связанных с ней когнитивных нарушений [5].

Ряд исследований *in vitro* показал, что стимуляция  $\text{E}_2$  ведет к переработке амилоида в растворимую форму, а также активирует ферменты, разрушающие  $\beta$ -амилоид, например металлопротеиназу [6] и неприлизин [7].

Потенциальный протективный эффект эстрогенов в отношении развития БА может быть связан и с нормализацией углеводного обмена. Инсулин переносится в мозг спинномозговой жидкостью, где при нарушении толерантности происхо-

дят активация гликогенсинтаз-киназы- $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ), снижение экспрессии белков-переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3) и метаболизма глюкозы, что ведет к гиперфосфорилированию бляшек  $\beta$ -амилоида [8].

Ряд клинических и экспериментальных исследований подтверждают, что комбинированная пероральная МГТ наряду с дозированными физическими тренировками значительно снижает инсулинорезистентность, повышает сывороточную экспрессию инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и мозгового нейротрофического фактора, стимулирующего нейрогенез, пластичность и дифференцировку нейронов и синапсов, улучшая когнитивные функции [9, 10].

Существует наиболее эффективный период начала терапии половыми гормонами в лечении когнитивных расстройств, связанных с менопаузой, соответствующий времени менопаузального перехода. Комбинированная МГТ, начатая в течение 5 лет после наступления менопаузы, способствует улучшению вербальной и зрительной памяти, уменьшает риск деменции и БА на 30%, особенно при продолжительности терапии более 10 лет. Напротив, у относительно здоровых женщин старше 65 лет назначение непрерывного режима МГТ повышает риск деменции [11, 12].

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Половой диморфизм в фенотипах старения чаще проявляется в развитии метаболических нарушений, в том числе ожирения, СД 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остеопороза.

Ожирение и метаболический синдром являются факторами риска многих возраст-ассоциированных заболеваний. Общая жировая масса у женщин, как правило, на 10–15% больше, чем у мужчин, на протяжении всей жизни с преобладанием жировой ткани в области бедер. Висцеральное ожирение у женщин развивается в период менопаузального перехода и в постменопаузе [13, 14].

Доказано, что комбинированная пероральная МГТ не связана с увеличением массы тела. Более того, на фоне терапии эстрогенами и дозированными физическими нагрузками накопление абдоминального жира и общей жировой массы в менопаузальном периоде снижается [15].

В отличие от СД 1 типа, инсулинозависимого аутоиммунного заболевания с ранней клинической манифестацией, СД2 является инсулин-независимым и возраст-ассоциированным заболеванием. Влияние эстрогенов, в том числе экзогенного  $17\beta$ -эстрадиола, на углеводный обмен обусловлено повышением чувствительности и увеличением секреции инсулина, снижением уровня и нормализацией толерантности к глюкозе.

Раннее начало МГТ положительно влияет на гликемический профиль как здоровых женщин, снижая риск диабета, так и пациенток, уже страдающих СД2 [16, 17].

Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной комбинированной МГТ предпочтителен метаболически нейтральный дидрогестерон.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гипоэстрогения, сопутствующая менопаузальному периоду, повышает риск ряда возраст-ассоциированных ССЗ, в том числе сердечной недостаточности, гипертензии и ИБС.

Сердечная недостаточность развивается у более 10% населения старше 70 лет в развитых странах. Она чаще поражает женщин, однако выживаемость женщин выше, чем мужчин, и заболевание, как правило, возникает в более позднем возрасте.

Гипертоническая болезнь чаще затрагивает популяцию женщин пожилого возраста, и процент женщин, страдающих ею, примерно в 2 раза выше, чем мужчин. В репродуктивном возрасте женщины имеют более низкую частоту АГ и более благоприятный липидный профиль по сравнению с таковыми у мужчин соответствующего возраста, что связано с антиатерогенными эффектами эстрогенов [18, 19].

ИБС, также известная как коронарная болезнь, возникает при формировании внутри коронарных артерий атеросклеротических бляшек, что приводит к недостаточному кровоснабжению миокарда. Защитные механизмы в отношении развития ИБС у женщин могут быть обусловлены эстрогенной стимуляцией, обеспечивающей благоприятный липидный профиль, а риск ИБС на 30% ниже у женщин, получающих МГТ начиная с периода менопаузального перехода [20, 21].

Таким образом, сценарий развития ССЗ указывает на половой диморфизм. Антиатерогенное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистый гомеостаз и метаболизм липопротеинов связано с экспрессией рецепторов к ЛПНП и ускорением их распада, усилением обмена липопротеинов очень низкой плотности, повышением уровня ЛПВП, особенно фракций ЛПВП-2 и ЛПВП-3, снижением уровня общего холестерина, синтеза апопротеина А и активности печеночной липопротеинлипазы, а также антиоксидантным эффектом на липиды клеточных мембран.

Понимание половых различий и основополагающих механизмов развития ССЗ имеет решающее значение для адаптации терапевтических и профилактических стратегий.

Эффективность МГТ в профилактике ССЗ значительно зависит от времени начала терапии. При старте МГТ в период менопаузального перехода риск развития ССЗ значимо снижается. МГТ, начатая в течение 10 лет после менопаузы, существенно

го протективного влияния в отношении сердечно-сосудистых событий не оказывает. А начало гормональной терапии через 10–20 лет после менопаузы повышает риск ССЗ [15].

Необходимо подчеркнуть, что в профилактике метаболических нарушений наиболее эффективна пероральная комбинированная МГТ, а комбинация 17β-эстрадиола и дидрогестерона или прогестерона является наиболее безопасной и предпочтительной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные доказательные данные предполагают наличие протективного действия гормональной терапии при физиологической гипоестрогении менопаузального периода в отношении развития возраст-ассоциированных заболеваний [22, 23]. Знание механизмов влияния физиологических гормональных изменений на формирование патологических состояний менопаузального периода позволяет обосновать эффективные стратегии профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.

Современная позиция профессиональных медицинских сообществ не подвергает сомнению необходимость раннего назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом показаний и противопоказаний с целью купирования менопаузальных расстройств и профилактики метаболических и нейродегенеративных нарушений.

Необходимо подчеркнуть, что наибольшую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, СД имеет пероральная комбинированная МГТ, начатая в период менопаузального перехода. При этом высокий профиль безопасности МГТ обеспечивает комбинация биоидентичного эстрогена 17β-эстрадиола и метаболически нейтрального гестагена дидрогестерона в индивидуально подобранных режимах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Albert K., Newhouse P. Estrogen, stress, and depression: cognitive and biological interactions. *Annu. Rev. Psychol.* 2019; 15: 399–423. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557
- Jovanovic H., Kocaska-Maras L., Rødestad A.F. et al. Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women — a PET study. *Neuroimage.* 2015; 106: 47–54. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.003
- Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E. et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(7): 714–26. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111
- Georgakis M., Beskou-Kontou T., Theodoridis I. et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 106: 9–19. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2019.03.013
- Bove R., Secor E., Chibnik L.B. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014; 82(3): 222–9. DOI: 10.1212/WNL.000000000000033
- Merlo S., Sortino M.A. Estrogen activates matrix metalloproteinases-2 and -9 to increase beta amyloid degradation. *Mol. Cell. Neurosci.* 2012; 49(4): 423–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.02.005
- Liang K., Yang L., Yin C. et al. Estrogen stimulates degradation of beta-amyloid peptide by up-regulating neprilysin. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(2): 935–42. DOI: 10.1074/jbc.M109.051664
- Robinson M.M., Lowe V.J., Nair K.S. Increased brain glucose uptake after 12 weeks of aerobic high-intensity interval training in young and older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(1): 221–7. DOI: 10.1210/jc.2017-01571
- Marosi K., Mattson M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25(2): 89–98. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.006
- Kohama S.G., Renner L., Landauer N. et al. Effect of ovarian hormone therapy on cognition in the aged female rhesus macaque. *J. Neurosci.* 2016; 36(40): 10416–24. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0909-16.2016
- Worsley R., Bell R.J., Gartoulla P. et al. Moderate-severe vasomotor symptoms are associated with moderate-severe depressive symptoms. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(7): 712–18. DOI: 10.1089/jwh.2016.6142

- Song Y.J., Li S.R., Li X.W. et al. The Effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women: a meta-analysis. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 157. DOI: 10.3389/fnins.2020.00157
- Li Y., Zheng H., Tian L. et al. Mediator role of abdominal obesity in the association of early menopause with diabetes among middle-aged and older Chinese women. *Menopause.* 2020; 27(9): 1037–41. DOI: 10.1097/GME.0000000000001573
- Hsu A.R.C., Ames S.L., Xie B. et al. Incidence of diabetes according to metabolically healthy or unhealthy normal weight or overweight/obesity in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2020; 27(6): 640–7. DOI: 10.1097/GME.0000000000001512
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
- The NAMS 2017 hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
- Regitz-Zagrosek V. Gender-specific aspects of chronic coronary artery disease in everyday practice. Results of the AURORA heart care study. *MMW Fortschr. Med.* 2020; 162(suppl.5): S21–7. DOI: 10.1007/s15006-020-0660-z
- Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: why we need gender medicine. *Internist (Berl).* 2017; 58(4): 336–43. DOI: 10.1007/s00108-017-0214-3
- Inaraja V., Thuissard I., Andreu-Vazquez C. et al. Lipid profile changes during the menopausal transition. *Menopause.* 2020; 27(7): 780–7. DOI: 10.1097/GME.0000000000001532
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
- Jason K., Carr D., Washington T. et al. Multiple chronic conditions, resilience, and workforce transitions in later life: a socio-ecological model. *Gerontologist.* 2017; 57(2): 269–81. DOI: 10.1093/geront/gnv101
- Russell J.K., Jones C.K., Newhouse P.A. The role of estrogen in brain and cognitive aging. *Neurotherapeutics.* 2019; 16(3): 649–65. DOI: 10.1007/s13311-019-00766-9

Поступила / Received: 27.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.09.2020



# Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки

О.П. Виноградова<sup>1, 2</sup>, О.И. Артёмова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пенза

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности противовирусных препаратов при лечении заболеваний шейки матки на фоне папиллома-вирусной инфекции с использованием апоптотических маркеров — каспаз 3 и 9.

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 170 ВПЧ-положительных женщин от 18 до 45 лет: I группа — 60 женщин с гистологически подтвержденной лейкоплакией шейки матки; II группа — 55 пациенток с cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I; III группа — 55 женщин с CIN II. Сформирована также группа контроля, в которую вошли 40 здоровых женщин. Проведено обследование всех участниц согласно общепринятым стандартам, у них исследовано изменение апоптотической программы путем оценки уровней каспаз 1, 3 и 9.

В ходе исследования пациентки с ВПЧ были разделены на подгруппы. Среди пациенток с лейкоплакией шейки матки 34 женщины (Ia подгруппа) находились под наблюдением, а 26 (Iб подгруппа) получали противовирусную терапию. Аналогично в группе с CIN I 27 пациенток (IIa подгруппа) были под наблюдением, а 28 (IIб подгруппа) получали противовирусное лечение. В группе CIN II всем пациенткам проведена эксцизия с иссечением пораженного участка. Согласно дизайну исследования, 28 женщин после эксцизии находились под наблюдением (IIIa подгруппа), а у 27 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения противовирусного препарата (IIIб подгруппа). Оценку эффективности выбранной терапии проводили через 3 и 6 месяцев посредством цитологического исследования и проведения кольпоскопии, также измерялись уровни каспаз 3 и 9. Основными критериями эффективности лечения были наличие или отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин.

**Результаты.** Через 3 и 6 месяцев во всех подгруппах женщин, получавших противовирусные препараты, вирусная нагрузка снижалась сильнее и было больше участниц, у которых ВПЧ отсутствовал (суммарная эффективность через 3 и 6 месяцев в подгруппах Ia и Ib составила 11,7% против 30,7% и 20,5% против 42,3% соответственно; в подгруппах IIa и IIб — 7,4% против 21,4% и 22,2% против 35,7%; в подгруппах IIIa и IIIб — 75% против 85,2% и 64,2% против 92,6%).

Концентрации каспаз 3 и 9 снизились как в подгруппах наблюдения, так и в подгруппах получавших комплексное лечение, но во втором случае они были более приближены к показателям группы контроля.

Корреляционный анализ показал, что между клинически значимой вирусной нагрузкой и уровнем каспазы 3 существует прямая и сильная связь ( $r_{xy} = 0,79$ ), а между содержанием каспазы 9 и высокой вирусной нагрузкой — прямая средняя корреляционная связь ( $r_{xy} = 0,58$ ).

**Заключение.** Предлагаемый комплексный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, таких как лейкоплакия, CIN I и CIN II, с использованием противовирусных препаратов имеет более высокую клиническую эффективность в сравнении с динамическим наблюдением или 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.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, апоптоз, каспазы, дисплазия, лейкоплакия.

**Вклад авторов:** Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Артёмова О.И. — 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.

**Источник финансирования:** Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда (мероприятие «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными, проект № 17-71-20029).

**Для цитирования:** Виноградова О.П., Артёмова О.И. Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 80–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-80-85



## The Efficacy of Human Papillomavirus Elimination during Treatment of Cervical Disorders

O.P. Vinogradova<sup>1, 2</sup>, O.I. Artemova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Penza State University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); 40 Krasnaya St., Penza, Russian Federation 440026

Виноградова Ольга Павловна (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>. E-mail: o\_vinogradova69@mail.ru

Артёмова Ольга Игоревна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института фундаментальных и прикладных исследований ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the efficacy of antiviral medications, using the apoptotic markers caspase-3 and caspase-9, in the treatment of cervical disorders accompanied by papillomavirus infection.

**Study Design:** This was a prospective study.

**Materials and Methods:** One hundred and seventy women with a positive human papillomavirus (HPV) test, aged 18 to 45, participated in the study. Group I consisted of 60 women with histologically confirmed cervical leukoplakia; Group II was made up of 55 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I; and Group III comprised 55 women with CIN II. The control group consisted of 40 healthy women. All participants underwent a standard examination and had measurements taken for levels of caspase-1, caspase-3, and caspase-9, which were used to assess changes in their apoptotic programs.

During the study, the patients with HPV were divided into subgroups. In the cervical leukoplakia group, 34 women (subgroup Ia) were only monitored and 26 women (subgroup Ib) received antiviral treatment. Similarly, in the CIN I group, 27 patients (subgroup IIa) were only monitored and 28 women (subgroup IIb) received antiviral drugs. In the CIN II group, all patients underwent excision of their lesions. According to the study design, 28 women who had undergone excision had monitoring alone (subgroup IIIa) and for 27 participants the surgical treatment was combined with an antiviral medication (subgroup IIIb).

The efficacy of the treatment regimens was assessed three and six later by cytology and colposcopy data and levels of caspase-3 and caspase-9. Treatment efficacy was assessed chiefly by the presence or absence of HPV or reduction in viral load below significant levels.

**Study Results:** After three and six months, viral load reduction in all subgroups of women who received antiviral treatment was greater and more of these women had a negative HPV test (after three and six months the overall efficacy was 11.7% vs. 30.7% and 20.5% vs. 42.3% in subgroups Ia and Ib, respectively; 7.4% vs. 21.4% and 22.2% vs. 35.7% in subgroups IIa and IIb, respectively; and 75% vs. 85.2% and 64.2% vs. 92.6% in subgroups IIIa and IIIb, respectively).

Caspase-3 and caspase-9 levels decreased in both the subgroups that had monitoring alone and the subgroups that received combination treatment, but in the latter case they were closer to the control group's levels.

Correlation analysis revealed a strong direct relationship between clinically significant viral load and caspase-3 levels ( $r_{xy} = 0.79$ ) and a moderate direct relationship between caspase-9 levels and high viral load ( $r_{xy} = 0.58$ ).

**Conclusion:** The proposed comprehensive approach, including antiviral therapy, to the treatment of HPV-associated cervical disorders such as leukoplakia, CIN I and CIN II, has higher clinical efficacy than monitoring over time alone or only the excision of lesions (in patients with CIN II). This is because of its effects on the system of natural killers and stimulation of the ability of cytotoxic lymphocytes to identify and destroy defective cells.

**Keywords:** human papillomavirus, apoptosis, caspases, dysplasia, leukoplakia.

**Contributions:** Dr. O.P. Vinogradova designed the study, processed, analyzed, and interpreted data, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. O.I. Artemova was responsible for selection, examination, and treatment of patients, reviewed relevant publications, wrote the manuscript, and processed, analyzed, and interpreted data.

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

**Source of funding:** Preparation of this article was supported by the Russian Science Foundation (the Studies by Research Groups Led by Young Scientists project under the Presidential program for research projects run by leading scientists, including young researchers, Project 17-71-20029).

**For citation:** 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

## ВВЕДЕНИЕ

Патологические состояния, обусловленные папилломавирусной инфекцией, являются проблемой современной гинекологии. Это объясняется высокой контагиозностью вируса, ростом частоты данной патологии и возможностью инфекции индуцировать предраковые процессы в зоне трансформации шейки матки [1–3]. Ведущую роль в патогенетических механизмах прогрессирования папилломавирусной инфекции играют иммунные реакции, которые могут вызывать транскрипцию ДНК вируса и его интеграцию в клетку [4, 5].

Иммунная система человека способна к запоминанию и быстрому реагированию на вторичный контакт с опасным агентом. Однако существуют вирусы, которые могут «ускользнуть» от антиген-презентирующего агента при первом контакте и от клеток «иммунной памяти» при дальнейших взаимодействиях [6, 7], в результате чего иммунная система не может обеспечить адекватную защиту организма.

Скрининговые программы способны определять патологию лишь на более поздних этапах — под воздействием «незамеченного» ВПЧ продолжают происходить изменения в зоне трансформации шейки матки за счет нарушения процессов апоптоза [3, 7, 8], главными ферментами которого являются каспазы [9–11].

**Цель исследования:** оценка эффективности комплексного лечения заболеваний шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 210 женщин от 18 до 45 лет (средний возраст —  $29,1 \pm 2,7$  года).

На первом этапе была сформирована группа физиологического контроля из 40 здоровых женщин от 18 до 45 лет (средний возраст —  $26,7 \pm 3,5$  года), которые обратились для профилактического осмотра в женские консультации г. Пенза в период с 2017 по 2019 г. Обследование данной группы позволило получить результаты физиологической нормы исследуемых параметров.

На втором этапе с 2017 по 2018 г. проведен тщательный отбор в группы исследования в амбулаторно-поликлиническом звене акушерско-гинекологической службы г. Пенза.

Критерии включения в группы с патологическими состояниями шейки матки: наличие ВПЧ-инфекции; лейкоплакия шейки матки, CIN I или CIN II, подтвержденные 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. 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; тяжелая

соматическая патология; прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели; невозможность следовать условиям протокола.

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

В результате нами сформированы три группы женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями: I группа — 60 пациенток с лейкоплакией шейки матки (средний возраст —  $29,3 \pm 1,2$  года); II группа — 55 женщин с CIN I (средний возраст —  $28,6 \pm 0,8$  года); III группа — 55 пациенток с CIN II (средний возраст —  $27,1 \pm 1,1$  года).

Состояние местного иммунного статуса оценивали при исследовании соскоба клеток слизистой из цервикального канала для определения уровней экспрессии каспаз 1, 3 и 9 методом ИФА с набором реагентов компании Cloud-Clone Corp., предназначенным для количественного определения каспазы 3 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и других биологических жидкостях человека.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica 6.0. В ходе обработки полученных данных использовалась описательная статистика. При проведении 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

Значимых различий в клинико-anamnestических данных между группами ВПЧ-положительных пациенток и группой контроля не было.

При определении ВПЧ в режиме реального времени установлено, что в исследуемых группах имело место только сочетание высокоонкогенных типов ВПЧ. Вирусная нагрузка во всех случаях составила  $3-5 \lg > 5 \lg$ . В *таблице 1* представлены наиболее часто встречаемые нами типы вируса.

Анализируя данные *таблицы 1*, можно сделать вывод о значимости ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го и 51-го типов в развитии патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки.

При этом очевидно, что прогрессирование процесса происходит на фоне наличия нескольких типов ВПЧ и преобладания высокой вирусной нагрузки.

Для оценки степени выраженности апоптоза в клетках зоны трансформации определены уровни каспаз 1, 3 и 9 мето-

дом ИФА. Показатели каспазы 1 у ВПЧ-положительных пациенток с исследуемыми нозологиями и у участниц группы контроля представлены в *таблице 2*. Они статистически значимо не различались.

Каспаза 1 является одним из ведущих медиаторов при нормальной апоптозе [10, 12], однако последовательная чрезмерная активация каспазы 1, а затем ИЛ-1 $\beta$  может приводить к воспалительному ответу [9, 11, 12]. Так как главным критерием включения в исследование был нормоценоз по результату оценки состояния нижнего отдела генитального тракта во всех группах, то воспалительный процесс не был зарегистрирован ни в группе контроля, ни в группах исследования.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать отсутствие воспалительной реакции в эпителии шейки матки у участниц исследования.

При определении активности каспаз 3 и 9 отмечено повышение показателей у пациенток относительно значений группы контроля (*табл. 3*).

Рост уровней каспаз 3 и 9 по мере прогрессии поражения эпителия шейки матки позволяет судить об усилении апоптоз-резистентного процесса в клетках [11, 12], пораженных ВПЧ.

Согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» от 2017 г., у пациенток с атипичными проявлениями на шейке матки, связанными с папилломавирусной инфекцией, возможно применение противовирусных препаратов.

На следующем этапе исследования пациентки с ВПЧ были разделены на подгруппы. Среди пациенток с лейкоплакией шейки матки 34 женщины (Ia подгруппа) находились под наблюдением, а 26 (Ib подгруппа) получали

Таблица 2 / Table 2

### Уровни каспазы 1 в исследуемых группах, нг/мл Caspase-1 levels in the groups studied, ng/mL

Группы / Groups	Каспаза 1 / Caspase-1
Группа контроля / Control group	0,060 $\pm$ 0,01
I группа / Group I	0,059 $\pm$ 0,02
II группа / Group II	0,062 $\pm$ 0,03
III группа / Group III	0,061 $\pm$ 0,02

Примечание. Здесь и в таблицах 3–6: оценка статистической значимости изменений активности каспаз проводилась в соответствии с тестом Манна — Уитни.

Note: Here and in Tables 3 through 6: Statistical significance of changes in caspase levels was assessed by the Mann-Whitney test.

Таблица 1 / Table 1

### Распределение вирусной нагрузки в группах исследования, n (%) Distribution of viral load in the groups studied, n (%)

Группы / Groups	16-й тип / Type 16	18-й тип / Type 18	31-й тип / Type 31	33-й тип / Type 33	51-й тип / Type 51
I группа / Group I	50 (83,3)	41 (68,3)	33 (55)	32 (53,3)	49 (81,7)
II группа / Group II	42 (76,4)	48 (87,3)	17 (31)	36 (65,4)	37 (67,3)
III группа / Group III	41 (74,5)	51 (92,7)	19 (34,5)	14 (25,4)	43 (78,2)

Таблица 3 / Table 3

Уровни каспаз 3 и 9 в исследуемых группах, нг/мл  
Caspase-3 and caspase-9 levels in the groups studied, ng/mL

Группы / Groups	Каспаза 3 / Caspase-3	Каспаза 9 / Caspase-9
Группа контроля / Control group	0,188 ± 0,02	0,213 ± 0,03
I группа / Group I	0,742 ± 0,05*, **, ***	0,891 ± 0,04*, **, ***
II группа / Group II	2,772 ± 0,03*, **	2,311 ± 0,05*, **
III группа / Group III	3,192 ± 0,04*	2,713 ± 0,04*

\* Здесь и в таблицах 4–6: отличия от группы контроля статистически значимы (p < 0,05).

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

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

\* Here and in Tables 4 through 6: Differences from the control group were statistically significant (p < 0.05).

\*\* Differences from Group II were statistically significant (p < 0.05).

\*\*\* Differences from Group III were statistically significant (p < 0.05).

противовирусную терапию. Аналогично в группе с CIN I 27 пациенток (IIa подгруппа) были под наблюдением, а 28 (IIb подгруппа) получали противовирусное лечение.

В группе CIN II всем пациенткам проведена экцизия с иссечением пораженного участка. Согласно дизайну исследования, 28 женщин после экцизии находились под наблюдением (IIIa подгруппа), а 27 участницам хирургическое лечение проведено на фоне применения противовирусного препарата (IIIb подгруппа).

Эффективность выбранной тактики оценивали через 3 и 6 месяцев посредством цитологического исследования и проведения кольпоскопии, также измерялись уровни каспаз 3 и 9. Основными критериями эффективности лечения были наличие или отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин.

Через 3 месяца вирусная нагрузка снизилась у 1 (2,9%) женщины подгруппы Ia и у 3 (11,5%) женщин подгруппы Ib, вирус не определялся у 3 (8,8%) и 5 (19,2%) соответственно (излеченность — 11,7% против 30,7%).

Среди пациенток с CIN I в подгруппе динамического наблюдения у 1 (3,7%) женщины наблюдалось уменьшение вирусной нагрузки и у 1 (3,7%) не было папилломавирусной инфекции (эффективность элиминации — 7,4%), в то время как в подгруппе IIb вирусная нагрузка снизилась у 2 (7,1%) и у 4 (14,3%) пациенток ВПЧ отсутствовал, т. е. эффективность лечения составила 21,4%.

В группе с CIN II в подгруппе IIIa у 1 (3,6%) участницы зафиксировано снижение вирусной нагрузки и у 20 (71,4%) обследуемых вирус не определялся (суммарно 75%). В подгруппе IIIb у 2 (7,4%) женщин диагностировано уменьшение вирусной нагрузки и у 21 (77,8%) не выявлен ВПЧ, что характеризует самое эффективное лечение — 85,2%.

Аналогичное обследование провели и через 6 месяцев. Среди пациенток с лейкоплакией у 1 (2,9%) из подгруппы Ia и у 2 (7,7%) подгруппы Ib снизилась вирусная нагрузка и не было папилломавирусной инфекции у 6 (17,6%) и у 9 (34,6%) соответственно.

Вирусная нагрузка уменьшилась в подгруппе IIa у 2 (7,4%) участниц и в подгруппе IIb у 4 (14,3%), ВПЧ отсутствовал у 4 (14,8%) и 6 (21,4%) соответственно.

Среди пациенток с CIN II в подгруппе динамического наблюдения через 6 месяцев снижение вирусной нагрузки наблюдалось у 6 (21,4%) и у 12 (42,8%) вирус не определился, то есть общая элиминация составила лишь 64,2%, в то время как в подгруппе противовирусной терапии у 25 (92,6%) женщин ВПЧ-тест был отрицательным.

При анализе полученных результатов после тщательного изучения анамнеза пациенток с сохраненной папилломавирусной инфекцией обращает на себя внимание тот факт, что женщины из подгруппы IIIb с повторно выявленной папилломавирусной инфекцией были в старшей возрастной группе (от 41 до 45 лет), имели вредные привычки (курение более 7 сигарет в день), а также отягощенный акушерский анамнез (более 3 аборт).

Сохранение папилломавирусной инфекции у пациенток с дисплазией II степени после деструктивного лечения объясняется, возможно, тем, что в криптах сохраняются эпителиальные клетки, пораженные вирусом [9, 11, 12], то есть остаточные явления. Это способствует в дальнейшем вовлечению в неопластический процесс расположенных рядом здоровых клеток эпителия. Таким образом, на фоне применения противовирусных препаратов ВПЧ подвергается воздействию иммунной системы, и, соответственно, уменьшается риск рецидива неопластических процессов на шейке матки.

Для оценки динамики вирусной нагрузки в группах исследования с учетом возможности влияния вируса на процессы апоптоза внутри клетки были определены уровни каспаз 3 и 9 (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

Динамика уровней каспаз 3 и 9 у пациенток с лейкоплакией, нг/мл  
Changes in caspase-3 and caspase-9 levels in patients with leukoplakia, ng/mL

Каспазы / Caspase	Группа контроля / Control group	3 месяца / 3 months		6 месяцев / 6 months	
		подгруппа Ia / subgroup Ia	подгруппа Ib / subgroup Ib	подгруппа Ia / subgroup Ia	подгруппа Ib / subgroup Ib
Каспаза 3 / Caspase-3	0,188 ± 0,02	0,717 ± 0,05*, **	0,683 ± 0,03*	0,644 ± 0,04*, **	0,494 ± 0,05*
Каспаза 9 / Caspase-9	0,213 ± 0,03	0,739 ± 0,03*	0,735 ± 0,05*	0,703 ± 0,05*, **	0,589 ± 0,04*

\*\* Здесь и в таблицах 5 и 6: отличия от подгрупп «б» через 3 и 6 месяцев статистически значимы (p < 0,05).

\*\* Here and in Tables 5 and 6: Differences from subgroups b after three and six months were statistically significant (p < 0.05).

Динамика уровней каспаз 3 и 9 у пациенток с cervical intraepithelial neoplasia I, нг/мл  
Changes in caspase-3 and caspase-9 levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia I, ng/mL

Каспазы / Caspase	Группа контроля / Control group	3 месяца / 3 months		6 месяцев / 6 months	
		подгруппа IIa / subgroup IIa	подгруппа IIб / subgroup IIb	подгруппа IIa / subgroup IIa	подгруппа IIб / subgroup IIb
Каспаза 3 / Caspase-3	0,188 ± 0,02	2,164 ± 0,05*, **	1,613 ± 0,04*	1,904 ± 0,05*, **	1,391 ± 0,04*
Каспаза 9 / Caspase-9	0,213 ± 0,03	1,904 ± 0,05*, **	1,474 ± 0,05*	1,673 ± 0,05*, **	1,029 ± 0,05*

Динамика уровней каспаз 3 и 9 у пациенток с cervical intraepithelial neoplasia II, нг/мл  
Changes in caspase-3 and caspase-9 levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia II, ng/mL

Каспазы / Caspase	Группа контроля / Control group	3 месяца / 3 months		6 месяцев / 6 months	
		подгруппа IIIa / subgroup IIIa	подгруппа IIIб / subgroup IIIb	подгруппа IIIa / subgroup IIIa	подгруппа IIIб / subgroup IIIb
Каспаза 3 / Caspase-3	0,188 ± 0,02	0,784 ± 0,05*, **	0,604 ± 0,03*	0,941 ± 0,04*, **	0,394 ± 0,05*
Каспаза 9 / Caspase-9	0,213 ± 0,03	0,690 ± 0,03*, **	0,773 ± 0,05*	0,873 ± 0,05*, **	0,419 ± 0,05*

Концентрации каспаз 3 и 9 снизились как в подгруппе IIa, так и в подгруппе IIб, но у получавших лечение они были более приближены к показателям контрольной группы.

Вероятно, увеличение уровней каспаз 3 и 9 объясняется тем, что для активации внешнего или внутреннего пути апоптоза необходим триггер, в данном случае таковым выступает ВПЧ. Однако при снижении вирусной нагрузки и при элиминации вируса воздействие на рецепторы мембраны и на рецепторы митохондрий прекращается, что, возможно, уменьшает интенсивность процессов апоптоза и содержание каспаз 3 и 9.

Следующим этапом работы стал анализ апоптотических маркеров в группе пациенток с CIN I (табл. 5).

Здесь также отмечалось снижение исследуемых параметров в обеих подгруппах. Однако у женщин, получавших противовирусный препарат с иммуномодулирующим действием, показатели менялись более динамично, приближаясь к значениям группы контроля.

Но наиболее показательное изменение уровней каспаз 3 и 9 в группе CIN II (табл. 6). Через 6 месяцев в подгруппе только эксцизии содержание каспазы 3 составило 0,941 ± 0,04 нг/мл, а каспазы 9 — 0,873 ± 0,05 нг/мл, в то время как в группе комплексной терапии — 0,394 ± 0,05 нг/мл и 0,419 ± 0,05 нг/мл соответственно, то есть ниже в 2,4 и 2,1 раза.

Следующим этапом исследования стало определение связи между высокой вирусной нагрузкой и концентрациями каспаз 3 и 9. После вычисления коэффициента корреляции Спирмена и установления значимости по критерию t полученные показатели были интерпретированы по следующему общепринятому параметрам. Корреляционный анализ показал, что между клинически значимой вирусной нагрузкой и уровнем каспазы 3 существует прямая и сильная

связь ( $r_{xy} = 0,79$ ), а между значением каспазы 9 и высокой вирусной нагрузкой — прямая средняя корреляционная связь ( $r_{xy} = 0,58$ ). Такие результаты означают, что клинически значимая вирусная нагрузка всегда сопровождается повышением уровня каспазы 3.

Возможно, это объясняется тем, что каспаза 3 является финальной при внешнем и при внутреннем путях реализации апоптоз-индуцированных процессов в клетке. Значит, вне зависимости от того, как первоначально ВПЧ воздействовал на эпителиальную клетку, цепочка реакций будет приводить к активации эффекторной каспазы и усилению апоптоза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процессы апоптоза характеризуются сложными реакциями с участием различных молекулярных маркеров, вовлеченных в клеточную гибель: индукторов, рецепторов, посредников, эффекторов, одними из которых являются каспазы 3 и 9.

В проведенном исследовании частично изучена роль каспазного ответа при инвазии ВПЧ, так как именно повреждение ДНК клетки вирусом запускает рост экспрессии инициирующей каспазы 9, далее в роли эффекторной каспазы выступает каспаза 3, после чего происходят фрагментация ДНК и ядра, образование апоптотических телец и их быстрый фагоцитоз, что завершается уничтожением пораженных клеток.

Предлагаемый комплексный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, таких как лейкоплакия, CIN I и CIN II, с использованием противовирусных препаратов имеет более высокую клиническую эффективность в сравнении с динамическим наблюдением или 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.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases (world). 2019; 17: 8–17.
2. Tranberg M., Bech B.H., Blaakær J. et al. Study protocol of the CHOICE trial: a three-armed, randomized, controlled trial of home-based HPV self-sampling for non-participants in an organized cervical

cancer screening program. BMC Cancer. 2016; 16(1): 835–41. DOI: 10.1186/s12885-016-2859-z

3. Роговская С.И., Ипастова И.Д. Тяжело в прочтении, легко в бою. Обзор российских клинических рекомендаций 2017 года «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». Status Praesens. 2018; 2(45): 61–9. [Rogovskaya S.I., Ipastova I.D. A hard read makes

- a battle easy. A review of the 2017 Russian clinical guidelines "Benign and precancerous cervical disorders in the context of cancer prevention". *Status Praesens*. 2018, 2(45): 61–9. (in Russian)]
4. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 392 с. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection. Theoretical and practical aspects. M.: GEOTAR-Media; 2018. 392 p. (in Russian)]
  5. Zehbe I., Jackson R., Wood B. et al. Community-randomised controlled trial embedded in the Anishinaabek Cervical Cancer Screening Study: human papillomavirus self-sampling versus Papanicolaou cytology. *BMJ Open*. 2016; 6(10): e011754. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011754.
  6. Wong E.L.Y., Chan P.K.S., Chor J.S.Y. et al. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the Uptake of Cervical Cancer Screening. *Cancer Nurs*. 2016; 39(1): E1–11. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000241
  7. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N. et al. Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy. *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2015; 91(7): 292–304. DOI: 10.2183/pjab.91.292
  8. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С. и др. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018; 138(2): 126–37. [Diatlova A.S., Dudkov A.V., Linkova N.S. et al. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Uspеhi Sovremennoj Biologii*. 2018; 138(2): 126–37. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S0042132418020023
  9. Виноградова О.П., Артемова О.И. Патогенетические аспекты изменения апоптотической программы при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 15(183): 100–6. [Vinogradova O.P., Artemova O.I. Pathogenic aspects of apoptotic program change during HPV-associated pathologies of cervix. *Ural Med. J.* 2019; 15(183): 100–6. (in Russian)]. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.21
  10. Kumaresan V., Ravichandran G., Nizam F. et al. Multifunctional murrel caspase 1, 2, 3, 8 and 9: conservation, uniqueness and their pathogen-induced expression pattern. *Fish Shellfish Immunol*. 2016; 49: 493–504. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.01.008
  11. 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
  12. Farina B., Di Sorbo G., Chambery A. et al. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 1138. DOI: 10.1038/s41598-017-01337-8 

Поступила / Received: 23.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.07.2020



# Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза

А.Л. Тихомиров<sup>1</sup>, С.И. Сарсания<sup>2</sup>, В.В. Казенасhev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ООО «АНВ» Aeterna clinic; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описать возможности эффективного и комплаентного лечения бактериального вагиноза (БВ).

**Основные положения.** БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста. В статье рассмотрены возможности эффективного и комплаентного лечения БВ, приведены ситуационные клинические примеры применения клиндамицина в практике врача акушера-гинеколога.

**Заключение.** Высокий комплаенс к проведенной терапии, низкий риск рецидивов, короткий курс лечения и малое число побочных эффектов свидетельствуют в пользу применения клиндамицина при лечении БВ.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, патологические вагинальные выделения, био пленки, клиндамицин, Далацин.

**Вклад авторов:** Тихомиров А.Л. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Сарсания С.И. — обзор публикаций по теме статьи, исследование и лечение пациенток, написание текста рукописи; Казенасhev В.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенасhev В.В. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 86–90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-86-90



# Key Aspects of Treatment for Bacterial Vaginosis

A.L. Tikhomirov<sup>1</sup>, S.I. Sarsaniya<sup>2</sup>, V.V. Kazenashev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 000 ANV Aeterna Clinic; 25/20 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129090

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To describe options for effective treatment, with high compliance rates, of bacterial vaginosis (BV).

**Key Points:** Bacterial vaginosis is the most common cause of abnormal vaginal discharge in women of reproductive age. The paper describes some options for effective treatment, with high compliance rates, of BV and includes clinical cases of the use of clindamycin in obstetric/gynecological practice.

**Conclusion:** High rates of compliance with the treatment, low rates of recurrence, a short duration of treatment, and a low incidence of side effects support the use of clindamycin in the treatment of BV.

**Keywords:** bacterial vaginosis, abnormal vaginal discharge, biofilms, clindamycin, Dalacin.

**Contributions:** Dr. A.L. Tikhomirov checked critically important content, participated in writing the manuscript, and approved the final version submitted for publication. Dr. S.I. Sarsaniya reviewed relevant publications, was responsible for examination and treatment of patients, and participated in writing the manuscript. Dr. V.V. Kazenashev reviewed relevant publications and assisted in writing the manuscript.

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

**For citation:** Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Kazenashev V.V. Key Aspects of Treatment for Bacterial Vaginosis. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 86–90. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-86-90

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы той или иной гинекологической нозологии зависит от частоты встречаемости заболевания, его осложнений, влияния на качество жизни, оценки возможных неудач в лечении и попытки их коррекции с точки зрения доказательной медицины. По данным аналитической

базы Proxima 2018 г., бактериальный вагиноз (БВ) входит в десятку самых распространенных диагнозов на приеме акушера-гинеколога (рис. 1).

БВ является как одним из наиболее распространенных (в популяции от 12–80%), так и наиболее часто рецидивирующим типом нарушения микробиоценоза влагалища [1].

Тихомиров Александр Леонидович (автор для переписки) — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 127473, Россия, г. Москва, ул. Деделгатская, д. 20/1. <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>. E-mail: [pacifcoff@mail.ru](mailto:pacifcoff@mail.ru)

Сарсания Светлана Иноровна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «АНВ» Aeterna clinic. 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 25/20. <https://orcid.org/0000-0002-6033-6249>. E-mail: [svisa@yandex.ru](mailto:svisa@yandex.ru)

Казенасhev Виктор Викторович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Деделгатская, д. 20/1. <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>. E-mail: [pacifcoff@mail.ru](mailto:pacifcoff@mail.ru)

Рис. 1. Самые распространенные причины обращения к акушеру-гинекологу  
Fig. 1. The most common reasons for visiting an obstetrician-gynecologist



Статистически значимо чаще БВ встречается у пациенток до 25 лет. БВ диагностируется у 5–15% женщин европеоидной расы и у 45–55% негроидной [2]. БВ, как правило, характерен для пациенток, имеющих большое количество половых партнеров, практикующих нетрадиционный секс, чрезмерные спринцевания, начавших половую жизнь в юном возрасте [3, 4].

БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–25% пациенток [1], среди беременных женщин это состояние встречается в 20–46% наблюдений [5], среди женщин с ИППП — до 40%, среди больных ВЗОМТ — в 35%, при патологических белях — до 87% [1, 3].

В настоящее время БВ рассматривается как одна из причин развития инфекционных осложнений после гинекологических операций и абортов, ВЗОМТ, перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов. Длительное течение БВ является одним из факторов риска возникновения неоплазий шейки матки, а также повышенной восприимчивости к ИППП, особенно к ВПЧ-инфекции и генитальному герпесу [6, 7]<sup>1</sup>.

БВ может осложнять течение беременности, приводить к самопроизвольному выкидышу, преждевременному излитию околоплодных вод, хориоамниониту, инфицированию плода и др. Повышается риск травмы промежности в родах, послеродового эндометрита, послеродового сепсиса. Длительно протекающий дисбиоз влагалища может стать причиной бесплодия. У женщин в программе ЭКО БВ снижает частоту имплантации, а также способен вызывать интранатальную гибель плода [8].

БВ — полимикробный биопленочный синдром, который характеризуется уменьшением во влагалище количества лактобацилл, особенно тех, которые производят перекись водорода, и 100–1000-кратным увеличением числа анаэробных микроорганизмов.

Около 90% инфекционных заболеваний человека представляют собой локализованный биопленочный процесс, при этом 65% из них тяжело протекают и опасны для жизни. Ключевое понятие в патогенезе рецидивирующего БВ — формирование биопленки. Основными образующими биопленки микроорганизмами при БВ являются *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* (присутствуют в 80% наблюдений и могут составлять до 80% массы).

Биопленки при БВ имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать 10<sup>11</sup> КОЕ/мл. Бактерии, объединенные в биопленки при БВ, в 5 раз устойчивее к воздействию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и в 4–8 раз — к действию молочной кислоты по сравнению с планктонными формами бактерий [9].

При рецидивирующем БВ микробные биопленки образуются у 90% пациенток. Образование устойчивой ассоциации *A. vaginae* с *G. vaginalis* в виде биопленки способствует защите от действия метронидазола (резистентности). На фоне стандартной терапии метронидазолом БВ рецидивирует у 50–70% женщин в течение 3–6 месяцев, количество отдаленных рецидивов составляет до 80%.

В отношении таких ассоциаций наиболее эффективен клиндамицин, который действует на основные возбудители БВ (*A. vaginae*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Bocteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Для диагностики БВ используют микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму<sup>2</sup>. Наличие только лактобацилл или смешанной микрофлоры с преобладанием лактобацилл и небольшого количества кокко-бациллярной микрофлоры принято считать нормой. Если в мазке обнаружены ключевые клетки (эпителиальные клетки влагалища, плотно покрытые грамварибельными палочками), смешанная микрофлора (в основном *Gardnerella* и анаэробные бактерии) и незначительное количество лактобацилл, необходимо лечение БВ. Наличие ключевых клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамварибельных кокков и коккобацилл при отсутствии лактобацилл также говорит о БВ и необходимости его лечения.

С учетом высокой распространенности и осложнений БВ приняты четкие показания к назначению лечения [6, 7, 10]<sup>1</sup>.

Нуждаются в лечении:

- 1) все женщины с симптомами БВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза;
- 2) все женщины без симптомов в следующих случаях:
  - риск невынашивания беременности (анамнез преждевременных родов либо поздних выкидышей);
  - перед введением внутриматочных средств;
  - перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе перед медицинским абортом;
  - все беременные с симптомами БВ;
  - все беременные, имеющие в анамнезе самопроизвольные выкидыши с pH > 4,5, с положительным аминотестом и положительным результатом микро-

<sup>1</sup> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Recommendations and Reports. 2015; 64(3).

<sup>2</sup> WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Annex 3. Laboratory tests for STI. 2005.

скопии (ключевые клетки, биопленки), независимо от наличия у них симптомов.

При отсутствии симптомов заболевания у мужчины — полового партнера женщины с БВ лечение не показано, хотя, по мнению профессора А. Swidinski (Берлин, Германия), высказанному на московском форуме 2020 г. «Репродуктивный потенциал России», при выявлении биопленочного БВ у женщины терапия полового партнера может быть целесообразна.

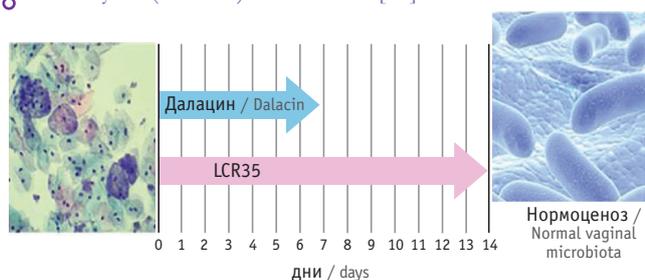
К препарату выбора для лечения БВ предъявляются следующие требования: этиотропность, минимальный процент рецидивов при его использовании, удобство форм и комплаентность пациенток к проводимой терапии, безопасность, оптимальные фармакоэкономические показатели. При этом он не должен подавлять рост лактобактерий. Указанным требованиям соответствуют клиндамицин и метронидазол. Оба препарата имеют сопоставимую эффективность в терапии БВ, однако при применении клиндамицина побочные эффекты развиваются реже [11, 12].

Экспертный совет International Union against Sexually Transmitted Infections и Российского общества акушеров-гинекологов в 2019 г. рекомендовал двухэтапный метод терапии БВ: 1-й этап — антибактериальный, 2-й — восстановление микробиоценоза влагалища. На 2-м этапе рекомендовано использовать пробиотический препарат для интравагинального введения (лактобактерии LCR35 интравагинально по 1 капсуле в сутки 14 дней).

В недавно проведенном исследовании показано, что совместное применение LCR35 (14 дней) с 1-го дня терапии клиндамицином (7 дней) сопоставимо по результативности с последовательным курсом терапии LCR35 (рис. 2). Показатели лабораторного излечения достигали 95,6% (по критериям Амсея, Ньюджента) через 2 недели после окончания терапии ( $p < 0,05$ ). Это позволяет сократить курс терапии в 1,5 раза и повысить комплаентность, а следовательно, и общую эффективность терапии [13].

Предпочтительно интравагинальное лечение БВ, в том числе при беременности, исключая первый триместр. Антибиотик вводится непосредственно в очаг инфекции, не воздействует на здоровые ткани, меньше разовая и курсовая дозы препарата, снижается вероятность системных побочных реакций. Клиндамицин активен против основных возбудителей БВ [7, 10], у него самый короткий (3-дневный) интравагинальный курс лечения [6]<sup>3</sup>. Прекращение лечения в связи с побочными эффектами, ассоциированными с 3-дневным применением препарата Далацин, происходило только в 1,8% случаев [14].

Рис. 2. Результаты совместного применения клиндамицина (Далацин) и LCR35 [13]  
Fig. 2. Results of combination treatment with clindamycin (Dalacin) and LCR35 [13]



<sup>3</sup> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015.

Для подтверждения эффективности и комплаентности к лечению БВ клиндамицином приведем два клинических наблюдения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1. ПАЦИЕНТКА К.В., 28 ЛЕТ

Обратилась по поводу крайне неприятного сильного запаха из половых путей, сероватых выделений, жжения в области половых органов. Со слов пациентки, запах настолько сильный, что она вынуждена отменить все деловые и дружеские встречи. Данное состояние появилось после окончания менструации и усилилось за последние 8 дней.

*Из анамнеза.* Менструации с 14 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 29 дней, по 4–5 дней. Половая жизнь с 15 лет, вне брака, от беременности предохраняется с помощью презерватива. Количество половых партнеров более 10, в настоящее время 1 половой партнер в течение 1,5 года. Беременностей не было. Экстрагенитальных заболеваний и аллергий нет.

*Гинекологические заболевания и операции.* В 16 лет перенесла ВЗОМТ (правосторонний сальпингоофорит). Лечилась в стационаре. Причину ВЗОМТ не знает. БВ, последний эпизод 1,5 года назад. Жидкостная цитология: NILM (6 мес назад).

Более месяца назад обратилась в женскую консультацию по месту жительства с жалобами на дискомфорт в области половых органов и при мочеиспускании, обильные сероватые выделения с неприятным запахом. По результатам клинического и лабораторного исследований (ПЦР, Фемофлор) обнаружены облигатные анаэробные бактерии —  $10^8$  КОЕ/мл, *M. hominis* —  $10^6$  КОЕ/мл, *Ureaplasma spp.* —  $10^6$  КОЕ/мл, лактобактерии —  $10^7$  КОЕ/мл.

Со слов пациентки, поставлены диагнозы вульвовагинита, кольпита (смешанной этиологии). Проведена антибактериальная терапия доксициклином в течение 10 дней в сочетании с интравагинальным применением свечей (тернидазол/неомицин сульфат/нистатин) и пробиотиков (также 10 дней). После проведенной терапии отметила улучшение состояния, контроль лечения не осуществила. Половые контакты — с использованием презервативов.

После первой менструации, прошедшей после лечения, появились вышеописанные жалобы и нестерпимый зуд. Обратилась самостоятельно в клиническую лабораторию, предоставила результат ПЦР-исследования (результат через 13 дней после окончания терапии). Самостоятельно приняла 150 мг флуконазола с положительным эффектом в отношении зуда.

По результатам клинического обследования, рН-метрии, лабораторного дообследования (бактериоскопического исследования, ПЦР) обнаружены лейкоциты (4–6); эпителиальные клетки — умеренно; коккобациллярная микрофлора в отделяемом влагалища умеренная, цервикального канала — скудная; ключевые клетки; *A. vaginae*, *G. vaginalis*.

Диагноз: *Бактериальный вагиноз (на основании трех критериев Амсея)*.

В данном случае можно думать как об отсутствии терапевтического эффекта от проводимого ранее лечения (отсутствие адекватной терапии БВ), так и о рецидиве заболевания. Выявленный при ПЦР *A. vaginae* должен ассоциироваться с возможным формированием биопленок. При наличии полимикробной ассоциации нужно применять не только

препараты первого выбора, но и хорошо зарекомендовавшие себя в отношении резистентности.

Больной назначен Далацин (вагинальный крем 2%) 40 г 1 аппликатор на ночь в течение 7 дней.

Положительный эффект пациентка отметила на 3-й день лечения (исчезли запах и дискомфорт в области половых органов).

Данный клинический случай интересен тем, что пациентке не назначали пробиотики. Во-первых, она отказалась принимать вновь пробиотики, поскольку недавно их использовала, во-вторых, уровень лактобацилл у нее был всегда не менее  $10^6$  КОЕ/мл. Было решено провести 7-дневное лечение Далацином без применения LCR35. Контроль через 14 дней после окончания терапии демонстрирует не только клиническую нормализацию, но и эрадикацию возбудителей, нормализацию микробиоценоза во влагалище.

По результатам исследования биоценоза урогенитального тракта (Фемофлор-скрининг): облигатно-анаэробные бактерии, *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. не выявлены; лактобактерии —  $10^9$  КОЕ/мл.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2. ПАЦИЕНТКА Б.Е., 32 ГОДА

Предъявляла жалобы на густоватые выделения из половых путей с неприятным запахом. Симптоматика появилась около 4 дней назад после полового контакта. Врача в женской консультации об этом своевременно не оповестила. Обратилась экстренно, так как после очередного полового контакта появились выделения с незначительными прожилками крови.

*В настоящее время:* беременность 18–19 недель. Нарушение маточно-плацентарного кровотока I ст. (по данным УЗИ с доплерометрией). Находится под наблюдением врача женской консультации по месту жительства, но пропускает приемы из-за работы. Получает терапию, направленную на пролонгирование беременности и улучшение маточно-плацентарного кровотока.

*Из анамнеза.* Менструации с 14 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 30 дней, 5–6 дней. Половая жизнь с 20 лет, в браке — один раз, в настоящее время 1 половой партнер в течение 8 лет. Контрацепция — ранее презерватив. Беременность одна, в настоящее время. В беременности заинтересована. Экстрагенитальные заболевания: аутоиммунный тиреоидит. Аллергический анамнез не отягощен.

*Гинекологические заболевания.* Патология эндометрия (железисто-фиброзные полипы), проведены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и слизистой полости матки. Кандидозный вульвовагинит. Последнее обострение было 2 мес назад. Принимала флуконазол.

БВ, последнее обострение в первом триместре. Терапия: повидон-йод в течение 7 дней интравагинально. Лечение

пациентка проводила некорректно, забывала о назначениях, так как была сконцентрирована на работе, отмечала жжение во время использования свечей. Лечащий врач не был оповещен о нарушениях в лечении.

Эктопия шейки матки. Лечение не проводилось. При цитологическом скрининге во время беременности патологические клетки не обнаружены, цилиндрический эпителий в экзоцервиксе.

Перед настоящей беременностью не обследовалась, беременность наступила самостоятельно. Находится на учете в женской консультации по месту жительства.

По результатам клинического обследования, рН-метрии, лабораторного исследования (ПЦР) обнаружены облигатно-анаэробные бактерии, лактобактерии не выявлены.

По результатам урогенитального мазка на микрофлору: в отделяемом влагалища — лейкоциты 8–10 в поле зрения, обильная коккобацилярная флора; в отделяемом цервикального канала — лейкоциты покрывают все поле зрения, обильная коккобацилярная флора

Диагноз: *Беременность 18–19 недель. Эктопия шейки матки (контактно кровоточит после полового акта). Бактериальный вагиноз.*

Больной назначили Далацин 100 мг, 1 свеча на ночь интравагинально в течение 3 дней. С учетом отсутствия лактобацилл назначены пробиотики перорально в течение 14 дней. Пациентке разъяснены все возможные осложнения, связанные с БВ во время беременности, и необходимость четкого исполнения всех назначений врача акушера-гинеколога женской консультации. Объяснена также необходимость контроля шейки матки после родов и ограничения половых контактов на время лечения для эпидермизации шейки матки и улучшения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии.

Отмечен положительный эффект уже на 2-й день терапии.

Проведен контроль лечения через 7 дней после его окончания: пациентка сдавала мазки по месту жительства (бактериоскопическое исследование): в отделяемом влагалища обнаружены единичные лейкоциты (0–2) в поле зрения, лактоморфотипы в умеренном количестве; в отделяемом цервикального канала — единичные лейкоциты (3–6) в поле зрения, лактоморфотипы в умеренном количестве.

При контроле лечения через 21 день (бактериологическое исследование) содержание лактобактерий —  $10^7$  КОЕ/мл.

У данной пациентки отмечен высокий комплаенс к проведенной терапии, поскольку ей важны были удобство применения, отсутствие побочных эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоинствами оригинального клиндамицина (Далацина) при лечении бактериального вагиноза (БВ) являются самый короткий курс лечения БВ (3 дня), низкий риск рецидивов, хорошая переносимость и удобство применения, доказанная безопасность и эффективность. Все эти критерии крайне важны для надежного и комплаентного лечения БВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тухомиров А.Л., Манухин И.Б. и др. Бактериальный вагиноз: учебное пособие. М.; 2017. 49 с. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B. et al. Bacterial vaginosis: Learning guide. M.; 2017. 49 p. (in Russian)]
2. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal bacterial flora: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010. 65(7): 462–73. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621

3. Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B. et al. Bacterial vaginosis: a 4. synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5
4. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(1): 64–7. DOI: 10.3109/14767058.2011.565390

5. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1024 с. [Savelieva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. *Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology*. M: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (in Russian)]
6. Рахматулина М.Р., Малова И.О., Соколовский Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. Акушерство и гинекология. 2016; 4(прил.): 43–9. [Rakhmatulina M.R., Malova I.O., Sokolovsky E.V. et al. *Federal clinical guidelines for management of patients with bacterial vaginosis*. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 4(suppl.): 43–9. (in Russian)]
7. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 150–6. [Pustotina O.A. *Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention*. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 3: 150–6. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156
8. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L. et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2003; 11(1): 11–17. DOI: 10.1155/S1064744903000024
9. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W. et al. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 170. e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.02.027
10. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В. и др. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 24–31. [Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Shipitsyna E.V. et al. *Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as major vaginal microflora balance disorders: Diagnostic and therapeutic characteristics*. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 5: 24–31. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31
11. Sherrard J., Donders G., White D. et al. *European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge*, 2011. *Int. J. STD AIDS*. 2011; 22(8): 421–9. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011012
12. Ferris D.G., Litaker M.S., Woodward L. et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J. Fam. Pract.* 1995; 41(5): 443–9.
13. Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 105–14. [Manukhin I.B., Balan V.E., Dobrokhotova Yu.E. et al. *New possibilities of therapy bacterial vaginosis: experience an antibiotic used concurrently with a prebiotic in bacterial vaginosis*. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 6: 105–14. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114
14. Sobel J., Peipert J.F., McGregor J.A. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2001; 9(1): 9–15. DOI: 10.1155/S1064744901000035 ■

Поступила / Received: 27.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2020



# Аллергия и рецидивирующий вульвовагинит

Н.И. Чернова, Ю.Н. Перламуртов, И.С. Задорожная, Д.Б. Носова

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обобщение литературных данных об аллергенах, наиболее значимых в развитии аллергического вульвовагинита (АВВ), о современных методах диагностики АВВ и подходах к его лечению.

**Основные положения.** Аллергия играет важную роль в развитии рецидивирующего вульвовагинита, но часто остается недооцененной, так как не имеет патогномичных симптомов. Наиболее значимы грибковые и контактные аллергены. Причинами АВВ могут быть пищевые, инъекционные, энтеральные и ингаляционные антигены.

Несмотря на широкий спектр специфических тестов, диагностика аллергического воспаления на слизистых оболочках гениталий затруднена, так как отсутствует стандартизированный алгоритм обследования на АВВ.

**Заключение.** Тщательный сбор анамнеза и клинико-лабораторное обследование с применением высокочувствительных тестов позволят назначить адекватное лечение и добиться полного выздоровления или стойкой ремиссии у больных рецидивирующим вульвовагинитом, развившимся на фоне аллергопатологии.

**Ключевые слова:** аллергический вульвовагинит, рецидивирующий вульвовагинит.

**Вклад авторов:** Чернова Н.И. — выбор тематики обзора, определение его цели и задач; Перламуртов Ю.Н. — научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Задорожная И.С., Носова Д.Б. — поиск литературных источников, написание текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Чернова Н.И., Перламуртов Ю.Н., Задорожная И.С., Носова Д.Б. Аллергия и рецидивирующий вульвовагинит. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 91–95. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-91-95

## Allergy and Recurrent Vulvovaginitis

N.I. Chernova, Yu.N. Perlamutrov, I.S. Zadorozhnaya, D.B. Nosova

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 summarize data in the literature about the allergens that play the most significant role in the development of allergic vulvovaginitis and current approaches to the diagnosis and treatment of this condition.

**Key Points:** Allergy plays an important role in the development of recurrent vulvovaginitis, but is often underestimated because it lacks pathognomic signs. Fungal and contact allergens are the most significant contributors. Exposure to food, injection, enteral and inhalation allergens can also cause allergic vulvovaginitis.

Despite a wide range of available specific tests, the diagnosis of allergic inflammation of genital mucous membranes is difficult because there is no standardized examination algorithm for allergic vulvovaginitis.

**Conclusion:** A detailed history, clinical examination, and highly sensitive laboratory tests will make it possible to choose the correct treatment and achieve a complete cure or sustained remission in patients with recurrent vulvovaginitis and pre-existing allergy problems.

**Keywords:** allergic vulvovaginitis, recurrent vulvovaginitis.

**Contributions:** Dr. N.I. Chernova chose the subject of the review and set its goal and objectives. Dr. Yu.N. Perlamutrov was scientific editor and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. I.S. Zadorozhnaya and D.B. Nosova searched for publications and wrote the paper.

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

**For citation:** Chernova N.I., Perlamutrov Yu.N., Zadorozhnaya I.S., Nosova D.B. Allergy and Recurrent Vulvovaginitis. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 91–95. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-91-95

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в настоящее время каждый четвертый житель планеты страдает тем или иным видом аллергии.

Аллергия (от греч. *allos* — другой и *ergon* — действие) представляет собой повышенную чувствительность организма к какому-либо аллергену — веществу, вызывающему

Чернова Надежда Ивановна (**автор для переписки**) — профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., доцент. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5634-2760. <https://orcid.org/0000-0002-8578-8495>. E-mail: [d.chernova@mail.ru](mailto:d.chernova@mail.ru)

Перламуртов Юрий Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2330-2758. <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>. E-mail: [y.perlamutrov@mail.ru](mailto:y.perlamutrov@mail.ru)

Задорожная Ирина Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7742-1792. <https://orcid.org/0000-0001-7291-3149>. E-mail: [d.ipetrova@mail.ru](mailto:d.ipetrova@mail.ru)

Носова Дарья Борисовна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.



реакцию гиперчувствительности, которая запускается иммунными механизмами сенсibilизированных органов, тканей и клеток [1, 2].

Аллергические реакции многообразны по проявлениям и тяжести течения и способны вовлекать различные органы и ткани организма, в том числе в области гениталий. При этом в одних случаях аллергическая реакция является инициатором воспалительного процесса, а в других возникает на фоне существующего воспаления в связи с нарушением барьерной функции кожи и слизистых, изменением местного иммунного ответа, которые способствуют проникновению аллергена.

По данным Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (англ. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD), доля аллергической патологии у пациенток, предъявляющих жалобы на зуд и жжение в области гениталий, составляет 25–30% [3]. Однако аллергопатология часто не распознается дерматологами и гинекологами, так как не имеет специфических проявлений и протекает под маской грибковых, бактериальных, вирусных, травматических поражений кожи и слизистых оболочек половых органов.

Большинство пациенток с аллергическим вульвовагинитом (АВВ) из-за запоздалой диагностики проходят безуспешное лечение, что приводит к усугублению тяжести аллергии, ее хроническому течению и развитию осложнений. Зуд, жжение и воспаление в области гениталий способствуют невротизации, психосоциальной дезадаптации, снижению качества жизни пациенток, что усугубляется нарушением сна, повседневной активности и работоспособности, длительным и неэффективным наблюдением у гинекологов, дерматовенерологов, иммунологов, врачей общей практики, невропатологов и психотерапевтов [4, 5].

**Цель публикации:** обобщение литературных данных об аллергенах, наиболее значимых в развитии АВВ, о современных методах диагностики этого заболевания и подходах к его лечению.

## АЛЛЕРГЕНЫ, НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Анализ литературы показал, что наибольшее количество научных работ, рекомендаций, пособий для врачей посвящено АВВ, обусловленному местной аллергической реакцией [6–9]. Среди потенциальных триггеров аллергического контактного вульвовагинита указываются моющие средства, презервативы, прокладки, местные лекарственные средства, кремы, вещества, входящие в состав спермицидов (в первую очередь бензокаин, ноноксинол-9), различные ароматические добавки, пропиленгликоль [9, 10].

Особое внимание уделяется диагностике латексной и посткоитальной аллергии. В частности, показано, что у пациенток с аллергией на эякулят после полового контакта в течение нескольких часов происходит обострение вагинита, тогда как при использовании презервативов симптомы заболевания отсутствуют [11–13]. Для обозначения этого типа аллергической реакции, проявляющегося выраженным жжением во влагалище после попадания в него семенной жидкости, используется термин Burning Semen Syndrome (синдром «жгучей спермы») [14].

По данным зарубежных авторов, латексная аллергия встречается у 2,5–37,8% больных вульвовагинитами [11]. Поэтому при сборе анамнеза у пациенток с жалобами на зуд, жжение в области половых органов рекомендуется проводить оценку причинно-следственной связи между приме-

нием презервативов при половых контактах и возникновением симптомов вульвовагинита.

Высокую значимость с точки зрения потенцирования аллергических реакций вульвы и влагалища в последние годы приобретает *Candida*-инфекция. В работах отечественных и зарубежных исследователей показана роль гиперчувствительности к дрожжевым грибам *C. albicans* в рецидивировании вульвовагинитов [15, 16]. В исследовании N.N. Zheng и соавт. (2012) у женщин с рецидивирующим вагинитом, резистентным к стандартным методам терапии, наблюдалось повышение уровней таких показателей, как IgE-антитела к *C. albicans*, простагландин E2, и обнаруживались эозинофилы в мазке из влагалища, что доказывало роль *C. albicans* в развитии АВВ [17]. Отечественными и зарубежными исследователями продемонстрировано, что длительная воспалительная реакция, обусловленная *C. albicans*, способствует формированию сенсibilизации, синтезу специфических IgE, производству эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов, являющихся регуляторами иммунного ответа. Простагландины препятствуют формированию Th1-типа иммунного ответа, фагоцитозу, пролиферации лимфоцитов и способствуют развитию Th2-типа иммунного ответа и эозинофилии [18–21]. Имеются также доказательства того, что у пациенток с сенсibilизацией к *C. albicans* значительно чаще, чем у женщин без сенсibilизации, встречаются случаи аллергических реакций в области гениталий и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после употребления продуктов, содержащих дрожжи (выпечки, кваса, пива, сухих вин), и применения антибиотиков пенициллинового ряда [22].

Диагностика АВВ, обусловленного реакцией на аллергены, проникающие в организм пероральным или парентеральным путем, является наиболее сложной. Сенсibilизацию к пищевым, инъекционным, энтеральным, ингаляционным антигенам большинство специалистов традиционно ассоциирует с реакцией кожи, слизистой глаз, носа, легких, ЖКТ, упуская из виду, что аналогичным образом может реагировать и слизистая оболочка влагалища.

В работах современных ученых показано, что такие широко распространенные пищевые аллергены, как коровье молоко, цитрусовые, яйца, арахис, орехи, мед, пшеница, рыба, морепродукты, пищевые добавки, специи, соусы, чеснок, при употреблении внутрь способны вызывать аллергическую реакцию, локализованную только на вульве и во влагалище, или сочетанное поражение кожи и слизистых [23–25].

Исследователями продемонстрирована высокая частота употребления в пищу трав, пряностей, кофе и БАДов пациентками с жалобами на зуд, жжение, выделения из вульвы и влагалища. В обзоре литературы, основанном на анализе 12 исследований, которые были проведены за период 2011–2016 гг., показано, что более 60% женщин с такими жалобами и диагнозом вульвовагинита употребляют БАДы. В той же работе сообщается о регистрации сочетанной аллергической реакции со стороны кожи и слизистой гениталий (зуд, жжение, выделения, гиперемия, отек) и ЖКТ (тошнота, вздутие живота, несформированный стул), глаз (инъекция склер, конъюнктивит). Около 16,7% пациенток отмечали системные побочные реакции на БАДы и/или витаминно-минеральные комплексы [26].

В работе нидерландских авторов сделан вывод, что значимой причиной АВВ являются пищевые ароматизаторы и специи. В частности, отмечена сенсibilизация к мятному маслу, порошкам мускатного ореха, кориандра, смеси карри и лукового порошка. После ограничения контакта с аллергенами и назначения специфической терапии самочувствие

пациенток значительно улучшилось, купировались зуд, жжение, выделения в зоне гениталий [27].

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с острым и рецидивирующим вульвовагинитом надо тщательно выяснять аллергологический, фармакологический, пищевой анамнез. При этом следует учитывать факт учащения случаев перекрестной аллергии, когда сенсибилизация к одному аллергену вызывает реакцию на другой аллерген, имеющий с ним общие антигенные детерминанты.

## ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Диагностика аллергического воспаления на слизистых оболочках гениталий затруднительна, так как отсутствует междисциплинарное взаимодействие и не имеется стандартизированного алгоритма обследования на АБВ. Согласно клиническим рекомендациям аллергологов, при подозрении на аллергию надлежит провести как неспецифические, так и специфические исследования [28].

*Неспецифические методы* включают:

- физикальное обследование;
- клинический анализ периферической крови;
- биохимический анализ крови (перечень исследований определяется врачом в зависимости от сопутствующих заболеваний);
- исследование гормонального профиля;
- клинический анализ мочи;
- микроскопическое и цитологическое исследование секрета мазков из урогенитального тракта;
- вирусологические исследования;
- копрограмму;
- паразитологические исследования.

*Специфические обследования* предусматривают:

- сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, анализ пищевого дневника;
- проведение кожных тестов с различными группами аллергенов;
- применение серологических методов.

Сбор аллергологического анамнеза способствует выявлению факторов, на которые у больных возникают аллергические реакции, и является обязательным при обследовании пациенток с вульвовагинитом. Слизистая оболочка влагалища и вульвы, подобно носу, коже, легким или глазам, может иметь аллергическую реакцию, поэтому ее необходимо рассматривать как область проявления аллергии при различных аллергических заболеваниях.

Для установления этиологии пищевой аллергии предлагаются тестирование с пищевыми аллергенами и анализ пищевого дневника. Эти методы помогут выявить возможный аллерген, но нужно учитывать, что реакция на тот или иной продукт не всегда проявляется сразу и исследование может занять от нескольких дней до нескольких недель. Диагностика пищевой аллергии проводится с помощью прайк-тестов, скарификационных тестов, внутрикожных, капельных, аппликационных тестов [29].

Прайк-тест, или проба уколом (англ. *prick* — укол), — основной метод кожного тестирования в аллергологической диагностике. Его преимуществами перед другими методами кожного тестирования являются малая травматичность и использование минимального объема аллергенов [30]. При невозможности проведения прайк-тестов ставятся скарификационные тесты. Последние отличаются высокой специфичностью, однако часто дают ложноположительные результаты [31].

Используются также тесты *in vitro* с твердофазным аллергоципом ISAC для выявления специфических IgE-антител. Метод основан на технологии биочипов «Аллергочип ImmunoCAP» и представляет собой платформу для иммунологического исследования на сенсибилизацию более чем к 100 аллергенам одновременно [32].

Благодаря современным лабораторным методам пациентки с подозрением на АБВ сегодня имеют возможность пройти исследование сыворотки крови на аллергены — определение специфических IgE к различным видам антигенов (пищевым, бытовым, растительного, животного и химического происхождения). Это исследование рекомендовано руководствами по ведению больных с аллергическими заболеваниями [28].

Рекомендуются установление уровней общего и специфических (к *C. albicans*) IgE в сыворотке крови методом ИФА, определение количества эозинофилов в общем клиническом анализе периферической крови и оценка содержания эозинофилов во влагалищных смывах [31]. Последний метод лабораторной диагностики доступен и в совокупности с данными анамнеза и клинической картиной позволяет в короткие сроки поставить диагноз АБВ. Однако врачи-гинекологи и дерматовенерологи крайне редко используют его в рутинной практике.

Кожные аппликационные тесты (patch-тесты) с различными видами аллергенов проводятся при реакциях замедленного типа. Позволяя установить причину развития аллергической реакции, они являются «золотым стандартом» диагностики аллергического контактного дерматита [28, 33]. Данные тесты выполняются посредством нанесения тестируемого вещества на участок кожи с последующей оценкой реакции. Чаще всего используются стандартные наборы аллергенов, хотя в настоящее время спектр аллергенов значительно расширился [28].

Таким образом, *ключевыми позициями диагностики АБВ* являются аллергологический анамнез, подтверждающий роль аллергенов в проявлении симптомов заболевания, и установление признаков аллергических заболеваний при физикальном обследовании. При подозрении на аллергическую природу вульвовагинита обязательно подтверждение диагноза аллергии с помощью кожных тестов или посредством выявления аллерген-специфического IgE в сыворотке крови с определением специфических IgE к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения. Изучаются уровни общего и специфических IgE в сыворотке крови методом ИФА, определяется количество эозинофилов в общем клиническом анализе периферической крови и влагалищных смывах. Для исключения суперинфекции рекомендуется проведение микроскопического, молекулярно-генетического, бактериологического исследования отделяемого из влагалища и вульвы.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Согласно клиническим протоколам и руководствам терапия АБВ, как и любого другого аллергического заболевания, начинается с исключения контакта с выявленным аллергеном, что позволит избежать ненужного и неэффективного лечения и предупредить рецидивы заболевания [28].

План лечения больных АБВ должен включать:

- контроль триггеров;
- уход за кожей при помощи лечебной косметики;
- противовоспалительную терапию с использованием наружных средств;
- системную медикаментозную терапию;
- применение немедикаментозных средств воздействия.

В современных клинических руководствах по ведению пациенток с кандидозным вульвовагинитом<sup>1</sup> указываются лишь лекарственные препараты и схемы их назначения. В них отсутствуют рекомендации по выявлению и устранению провоцирующих факторов, а также по диагностике сенсibilизации к грибам рода *Candida*, что способствовало бы профилактике последующих рецидивов и исключению АВВ, вызванного этими микроорганизмами. В то же время в ряде исследований показано, что коррекция дефицита сывороточного железа и ферритина, патологии щитовидной железы и ЖКТ, отклонений в уровне глюкозы, инсулинорезистентности у пациенток с вульвовагинитом и сенсibilизацией к грибам рода *Candida* способствует купированию патологического процесса и установлению ремиссии [34–36]. Кроме того в ранее упомянутом исследовании N.N. Zheng и соавт. (2012) сделан вывод, что исключение потребления продуктов, содержащих грибковые антигены (дрожжей, пива, кваса, шампанского, вина, выпечки, быстрых углеводов), у пациенток с сенсibilизацией к грибам рода *Candida* способствует установлению длительной ремиссии [17].

Основными лекарственными препаратами при лечении любых видов аллергии являются антигистаминные средства и топические глюкокортикостероиды (тГКС). Общая стратегия применения тГКС при АВВ заключается в назначении слабых препаратов при легком течении аллергической реакции, препаратов средней силы при среднетяжелом процессе; сильные глюкокортикостероиды могут использоваться только при тяжелом течении заболевания и не более 2 недель.

Местная терапия при бактериально-вирусной инфекции. В случае нарушения микробиоты генитального тракта, обусловленного условно-патогенной микробиотой, с одновременным наличием АВВ применяют комбинированные препараты, содержащие тГКС, антибиотики и/или противогрибковые средства. Доказана эффективность кремов и/или

мазей с комбинацией 1) мометазона фууроата с гентамицином, эконазолом и декспантенолом, 2) бетаметазона с гентамицином и клотримазолом, 3) гидрокортизона с неомицином и натамицином, а также вагинальных таблеток, имеющих в своем составе 1) 3 мг преднизолона в форме натрия фосфата, 500 мг орнидазола, 65 000 МЕ неомицина в форме сульфата и 100 мг эконазола в форме нитрата или 2) 200 мг тернидазола, 100 мг неомицина сульфата, 100 000 ЕД нистатина и 4,7 мг преднизолона метасульфобензоата натрия [37–39].

*Системная противоиnфекционная фармакотерапия.* В зависимости от этиологии и характера поражения применяются антибактериальные, противовирусные средства, противогрибковые препараты.

*Антигистаминные средства* назначают дополнительно к наружному лечению при выраженном зуде. Антигистаминные препараты первого поколения применяют курсами по 7–10 дней. Дифенгидрамин имеет выраженный седативный эффект. Среди препаратов второго поколения длительность терапии хифенадином может увеличиваться до 10–15 дней, продолжительность применения лоратадина, дезлоратадина и цетиризина строго не лимитирована и устанавливается индивидуально.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует множество разнообразных аллергенов, способных провоцировать аллергические реакции на коже и слизистых оболочках нижних отделов урогенитального тракта женщин. При рецидивирующем вульвовагините, когда исключены инфекционные причины и неэффективно стандартное лечение, необходимы проведение специфических тестов для исключения аллергического генеза заболевания, тщательный сбор аллергоанамнеза и консультация аллерголога. Эти меры позволят назначить адекватное лечение и добиться полного выздоровления больных или стойкой ремиссии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diepgen T.L., Ofenloch R.F., Bruze M., Bertuccio P., Cazzaniga S., Coenraads P.-J. et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(2): 319–29.
- Backman H., Räisänen P., Hedman L., Stridsman C., Andersson M., Lindberg A. et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016 — results from three population surveys. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47(11): 1426–35. DOI: 10.1111/cea.12963
- Peckruhn M., Elsner P. Vulvar diseases. *Hautarzt.* 2015; 66(1): 38–44. DOI: 10.1007/s00105-014-3552-2
- Rosenbaum T.Y., Barnard E., Wilhite M. Psychosexual aspects of vulvar disease. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58(3): 551–5. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000136
- Kelekçi K.H., Özyurt S., Özkan B., Karaca Ş., Karakuzu A., Bilgin İ. The impact of inflammatory and infectious diseases of vulvar on quality of life. *J. Menopausal. Med.* 2016; 22(3): 131–8. DOI: 10.6118/jmm.2016.22.3.131
- Woodruff C.M., Trivedi M.K., Botto N., Kornik R. Allergic contact dermatitis of the vulva. *Dermatitis.* 2018; 29(5): 233–43. DOI: 10.1097/DER.0000000000000339
- Зайков С.В., Полищук Ю.В. Аллергические заболевания половых органов. Медицинские аспекты здоровья мужчины: научно-практический журнал. 2013; 1: 49–54. [Zajkov S.V., Polishchuk Yu.V. Allergic diseases of the genitals. *Medicinskie aspekty zdorov'ya muzhchiny: nauchno-prakticheskij zhurnal.* 2013; 1: 49–54. (in Russian)]
- Meijden W.I., Boffa M.J., Harmsel W.A., Kirtschig G., Lewis F.M., Moyal-Barracco M. et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31(6): 925–41. DOI: 10.1111/jdv.14096
- O'Gorman S.M., Torgerson R.R. Allergic contact dermatitis of the vulva. *Dermatitis.* 2013; 24(2): 64–72. DOI: 10.1097/DER.0b013e318284da33

- Bhate K., Landeck L., Gonzalez E., Neumann K., Schalock P. Genital contact dermatitis: a retrospective analysis. *Dermatitis.* 2010; 21(6): 317–20. DOI: 10.2310/6620.2010.10048
- Caminati M., Giorgi V., Palterer B., Racca F., Salvottini C., Rossi O. Allergy and sexual behaviours: an update. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56(3): 269–77. DOI: 10.1007/s12016-017-8618-3
- Nishihara Yu., Shimizu T., Ichihara Sh., Suekata Yu., Maeda K. Seminal plasma allergy: a literature review. *J. Gen. Fam. Med.* 2015; 16(4): 265–70. DOI: 10.14442/jgfm.16.4\_265
- Allam J.P., Haidl G., Novak N. Semen allergy. *Hautarzt.* 2015; 66(12): 919–23. DOI: 10.1007/s00105-015-3710-1
- Weidinger S., Ring J., Köhn F.M. IgE-mediated allergy against human seminal plasma. *Chem. Immunol. Allergy.* 2005; 88: 128–38. DOI: 10.1159/000087830
- Talaei Z., Sheikhabaei S., Ostadi V., Hakemi M.G., Meidani M., Naghshineh E. et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: could it be related to cell-mediated immunity defect in response to candida antigen? *Int. J. Fertil. Steril.* 2017; 11(3): 134–41. DOI: 10.22074/ijfs.2017.4883
- Павлова А.А., Долгушина Н.В., Латышева Е.А., Ковалева А.А., Колодько В.Г. и др. Значение аллергии в развитии хронического вульвовагинита. *Акушерство и гинекология.* 2015; 9: 68–74. [Pavlova A.A., Dolgushina N.V., Latysheva E.A., Kovaleva A.A., Kolod'ko V.G. The significance of allergies in the development of chronic vulvovaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 9: 68–74. (in Russian)]
- Zheng N.N., Liu W., Qi L.Y. A study on diversity of vaginal fungal flora in patients with recurrent vaginal candidiasis. *Zhengjiang J. Prev. Med.* 2012; 24: 13–6.
- Bernstein J.A., Seidu L. Chronic vulvovaginal candida hypersensitivity: an underrecognized and undertreated disorder by allergists. *Allergy Rhinol. (Providence).* 2015; 6(1): 44–9. DOI: 10.2500/ar.2015.6.0113

<sup>1</sup> Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология* 2015. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с.

19. Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L. Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: identifying a role for non-classical immune mediators, S100 alarmins. *Cytokine*. 2012; 58(1): 118–28. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.11.021
20. Долгушина Н.В., Латышева Е.А., Павлова А.А., Колодько В.Г. Атопический профиль пациенток с хроническим вульвовагинитом. Российский аллергологический журнал. 2015; 3: 8–15. [Dolgushina N.V., Latsyheva E.A., Pavlova A.A., Kolod'ko V.G. Atopic profile of patients with chronic vulvovaginitis. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2015; 3: 8–15. (in Russian)]
21. Witkin S.S., Jeremias J., Ledger W.J. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis. *J. Med. Vet. Mycol.* 1989; 27(1): 57–8.
22. Santelmann H., Howard J.M. Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17(1): 21–6. DOI: 10.1097/00042737-200501000-00005
23. Theodoropoulos D.S., Stockdale C.K., Duquette D.R., Morris M.S. Inhaled allergy compounding the chronic vaginitis syndrome: characterization of sensitization patterns, comorbidities and responses to sublingual immunotherapy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(3): 541–8. DOI: 10.1007/s00404-016-4081-2
24. Moraes P.S., Taketomi E.A. Allergic vulvovaginitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85(4): 253–65. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62527-6
25. Woodruff C.M., Trivedi M.K., Botto N., Kornik R. Allergic contact dermatitis of the vulva. *Dermatitis*. 2018; 29(5): 233–43. DOI: 10.1097/DER.0000000000000339
26. Corazza M., Virgili A., Toni G., Minghetti S., Tiengo S., Borghi A. Level of use and safety of botanical products for itching vulvar dermatoses. Are patch tests useful? *Contact Dermatitis*. 2016; 74(5): 289–94. DOI: 10.1111/cod.12559
27. Vermaat H., Smienk F., Rustemeyer T., Bruynzeel D.P., Kirtschig G. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Dermatitis*. 2008; 59(4): 233–7. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01417.x
28. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и клиническая иммунология. Сер.: Федеральные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 336 с. [Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergy. Federal clinical guidelines. M.: 2019. 336 c. (in Russian)]
29. Abrams E.M., Sicherer S.H. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ*. 2016; 188(15): 1087–93. DOI: 10.1503/cmaj.160124
30. Oriol R.C., Wang J. Diagnosis and management of food allergy. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; 66(5): 941–54. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.002
31. Сыров В.В. Реальные возможности современной диагностики аллергии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015; 4(43): 17–28. [Syrov V.V. The real possibilities of modern diagnosis of allergies. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2015; 4(43): 17–28. (in Russian)]
32. Испаева Ж.Б., Зурдунова И.К., Шоканова Э.Т., Абдралиева А.Р. Инновации в аллергологии. Молекулярная аллергология. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017; 2: 20–1. [Ispraeva Zh.B., Zurdunova I.K., Shokanova E.T. Innovations in allergology. *Molecular allergology*. 2017; 2: 20–1. (in Russian)]
33. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing — recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015; 73(4): 195–221. DOI: 10.1111/cod.12432
34. Naderi N., Etaati Z., Joibari M.R., Sobhani S.A., Tashnizi S.H. Immune deviation in recurrent vulvovaginal candidiasis: correlation with iron deficiency anemia. *Iran. J. Immunol.* 2013; 10(2): 118–26.
35. Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Сочетание вульвовагинального кандидоза и кандидоза кишечника: обоснование рационального подхода к терапии. Бюллетень медицинской науки. 2017; 3(7): 74–80. [Malova I.O., Kuznetsova Yu.A. The combination of vulvovaginal candidiasis and intestinal candidiasis: rationale for a rational approach to therapy. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2017; 3(7): 74–80. (in Russian)]
36. Bassyouni R.H., Wegdan A.A., Abdelmoneim A., Said W., AboElnaga F. Phospholipase and aspartyl proteinase activities of *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015; 25(10): 1734–41. DOI: 10.4014/jmb.1504.04009
37. Карпова О.А. Современная терапия микст-инфекций кожи и слизистых в гинекологии. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 244–6. [Karpova O.A. Modern treatment of mixed skin and mucosal infections in gynecology. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2019; 20: 244–6. (in Russian)]
38. Ткаченко Л.В., Вдовин С.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Костенко Т.И. Современное лечение вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста. Лекарственный вестник. 2018; 12(3): 23–6. [Tkachenko L.V., Vdovin S.V., Uglova N.D., Sviridova N.I., Skladanovskaya T.V., Kostenko T.I. Modern treatment of vulvovaginitis in women of reproductive age. *Lekarstvennyj vestnik*. 2018; 12(3): 23–6. (in Russian)]
39. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. Гинекология. 2013; 15(4): 4–9. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Brovkina T.V., Pogosyan Sh.M. Vulvovaginitis and vaginosis treatment: clinical and laboratory efficiency. *Ginekologiya*. 2013; 15(4): 4–9. (in Russian)]

Поступила / Received: 24.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 09.06.2020

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АТФ	— аденозинтрифосфат	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
БАД	— биологически активная добавка	ОШ	— отношение шансов
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	п/зр.	— поле зрения
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВПР	— врожденный порок развития	СД	— сахарный диабет
ВПЧ	— вирус папилломы человека	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ЦНС	— центральная нервная система
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	СРБ	— С-реактивный белок
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	CIN	— cervical intraepithelial neoplasia
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	HSIL	— high-grade squamous intraepithelial lesions
ИМТ	— индекс массы тела	IFN	— интерферон
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	Ig	— иммуноглобулин
ИФА	— иммуноферментный анализ	IL	— интерлейкин
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	LSIL	— low-grade squamous intraepithelial lesions
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	TNF	— фактор некроза опухоли
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		

## ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия), в Приложении которого должно быть согласие на публикации, заверенное личными подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- указание на отсутствие конфликта интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

*Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.*

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

*Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности».*

4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзора — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

*Примечание. В случае если заданное количество знаков превышено, но обосновано авторами, то решение о возможности сохранения объема принимается на заседании редколлегии.*

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
  - «Цель исследования»;
  - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
  - «Материалы и методы»;
  - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
  - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
  - «Цель обзора/«Цель статьи»;
  - «Основные положения»;
  - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1500 знаков с пробелами для исследований и 1000 знаков с пробелами для других статей. Сокращения и аббревиатуры в резюме не допускаются.

После приводится информация о вкладе каждого автора.

Например: отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

6. Структура рукописи должно соответствовать типу научной работы.

- Для исследования:
  - введение, которое должно отражать:
    - 1) что известно о проблеме;
    - 2) что неизвестно;
    - 3) в чем состоит вопрос для изучения в данной работе;
  - цель исследования;
  - дизайн;
  - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование (название, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и одобрение протокола исследования

локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;

- результаты (только собственные данные);
- обсуждение;
- заключение.

• Для обзора:

- введение;
- цель обзора;
- основная часть;
- заключение.

• Для описания клинического случая или обмена опытом:

- введение;
- описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
- обсуждение;
- заключение.

7. Текст рукописи необходимо привести в соответствие с правилами журнала:

- для лекарственных средств обязательно указываются МНН;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании.

8. Требования к оформлению иллюстраций:

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, приведенные в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия данных ставится прочерк);
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

9. Требования к оформлению списка литературы:

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалярованием работ последних пяти лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте журнала (<https://journaldoctor.ru>);
- желательно, чтобы не менее 50% источников составляли актуальные зарубежные работы по проблеме;
- допускается не более 2–3 самоцитирования;
- везде, где у статьи есть DOI, он должен быть указан;
- не допускается использование авторефератов диссертаций и инструкций по применению в качестве литературных источников;
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- ссылки на источник, не имеющий автора, оформляются в виде соответствующей сноски в тексте;
- необходимо минимизировать цитирование учебников, учебных пособий, справочников, словарей, сборников статей, диссертаций, других малотиражных изданий;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке и без сокращений названия журнала.

*Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается, если это редкие или высокоинформативные материалы.*

### Общая информация

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес [redactor@journaldoctor.ru](mailto:redactor@journaldoctor.ru). Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается. В случае публикации в журнале редакция предоставляет автору, ответственному за переписку, по одному бесплатному экземпляру журнала для каждого автора опубликованной статьи.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию (с порядком рецензирования можно ознакомиться на сайте <https://journaldoctor.ru>). После получения положительной рецензии рукописи проходят научное и литературное редактирование.

3. Представляя рукопись, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, исключительные права на ее использование перейдут к НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» (учредителю журнала).

Исключительное право на статью считается переданным с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется.

Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.