

18+

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

**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 1 (2023)

S.N. ZANKO

For an interview with
Chairperson of the Belarusian
Medical Non-Governmental
Association 'Reproductive Health'
see pages 4–6

Занько Сергей Николаевич

Интервью
с председателем правления
Белорусского медицинского
общественного объединения
«Репродуктивное здоровье»
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 1 (2023)

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 2021 — 0,669

Редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 22, № 1 (2023)

Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор

Научные редакторы

Аполихина И.А., д. м. н., профессор
Белокриницкая Т.Е., д. м. н., профессор
Бугеренко А.Е., к. м. н., доцент
Гарданова Ж.Р., д. м. н., профессор
Городнова Т.В., к. м. н.
Долгушина В.Ф., д. м. н.
Капустин Р.В., к. м. н.
Новикова В.А., д. м. н., профессор
Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор
Полов А.А., д. м. н., профессор
Рымар О.Д., д. м. н.
Хашукоева А.З., д. м. н., профессор

Медицинский советник

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

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

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

Директор журнала

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

Выпускающий редактор

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

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

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

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено
Занько С.Н.

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

Контакты редакции

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

пом. XXII, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Общество с ограниченной

ответственностью «Центр содействия

образованию врачей и фармацевтов»

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

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

■ — на правах рекламы

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

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

Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном

каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 11.04.2023

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 17 500 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 22, № 1 (2023)

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Профессор Занько С.Н.:** «Когда одерживаешь победу над собой, над ситуацией — это всегда особенный случай»

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 7–10 **Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии**
Курцер М.А., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И., Смирнова А.Г., Белкина А.А.
- 11–15 **Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья**
Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А.
- 16–20 **Влияние терапии цервикальных неоплазий на иммунологические и апоптотические показатели**
Виноградова О.П., Артёмова О.И., Епифанова О.В.
- 21–27 **Клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики при внутриматочной перегородке**
Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н., Сафронов А.О.
- 28–32 **Эффективность неоадъювантной терапии в лечении больных местнораспространенным раком молочных желез**
Шевлюкова Т.П., Бахова Л.А., Шведский М.С., Некрасова О.В., Шкуратова В.В., Федчук О.А.

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 33–39 **Риски венозных тромбэмболических событий при больших акушерских синдромах**
Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Униговская К.А.
- 40–46 **Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19**
Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Федотова А.В.
- 47–55 **Перспективы микроволновой радиотермометрии в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после абдоминального родоразрешения**
Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустьян М.В., Магай А.С., Боровикова О.И.
- 56–61 **Изменения свойств эритроцитов крови у рожениц после кесарева сечения в зависимости от метода ведения периоперационного периода**
Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Абдуллаев В.Р., Муслимов М.О.
- 62–67 **Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом**
Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордянец И.М., Газарян Л.Г., Савичева А.М.

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 68–75 **Перинатальные исходы при дискордантности физического развития монохориальных близнецов**
Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В.
- 76–85 **Стратегии совладающего поведения и качество жизни женщин с различными соматическими расстройствами**
Кузьмин М.Ю., Марьянян А.Ю., Сутурина Л.В.

СИМПОЗИУМ

- 86–89 **Проблемы пери- и постменопаузы**

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 (2021): 0.669

Issue Editor

Doctor.Ru Vol. 22, No. 1 (2023):

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

Science Editors:

I.A. Apolihina, Professor, Doctor of Medical Sciences
T.E. Belokrinskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.E. Bugerenko, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

Zh.R. Gardanova, Professor, Doctor of Medical Sciences

T.V. Gorodnova, Candidate of Medical Sciences

V.F. Dolgushina, Doctor of Medical Sciences

R.V. Kapustin, Candidate of Medical Sciences

E.G. Novikova, Professor, Doctor of Medical Sciences

T.Yu. Pestrikova, Professor, Doctor of Medical Science

A.A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences

O.D. Rymar, Doctor of Medical Sciences

A.Z. Khashukoeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

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

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Director of development

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

Journal Director

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

Publishing Editor

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

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of S.N. Zanko

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

Journal Central Office:

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

Russian Federation 107589

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

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

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

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

■ This is paid promotional information

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

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

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)
Open price

Imprint date: 11.04.2023

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 17,500 emails

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 1 (2023)

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor S.N. Zanko:** "When you win over yourself, over the situation, it is a special occasion"

GYNECOLOGY

- 7–10 **Telemedicine Consultations in Obstetrics and Gynecology**
M.A. Kurtser, R.I. Shalina, D.S. Spiridonov, I.I. Kurtsikidze, A.G. Smirnova, A.A. Belkina
- 11–15 **Metabesity in Women: Long-term Health Effects**
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko, V.A. Ryabova
- 16–20 **Influence of Therapy of Cervical Neoplasias on Immunological and Apoptotic Parameters**
O.P. Vinogradova, O.I. Artemova, O.V. Epifanova
- 21–27 **Clinical and Morphological Evaluation of the Effectiveness of Ambulatory Hysteroscopic Metroplasty in Case of Intrauterine Septum**
O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, I.V. Safronova, G.N. Mshak-Manukyan, A.O. Safronov
- 28–32 **The Effectiveness of Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Patients with Locally Advanced Breast Cancer**
T.P. Shevlyukova, L.A. Bahova, M.S. Shvedsky, O.V. Nekrasova, V.V. Shkuratova, O.A. Fedchuk

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 33–39 **Risks of Venous Thromboembolic Events and the Great Obstetric Syndromes**
V.F. Dolgushina, E.G. Syundyukova, V.S. Chulkov, K.A. Unigovskaya
- 40–46 **Prediction and Prevention of Thrombotic Complications in Pregnant Women Who Have Had a New Coronavirus Infection COVID-19**
E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva, M.A. Chechneva, T.S. Budykina, N.V. Biryukova, A.V. Fedotova
- 47–55 **Prospects of Using Microwave Radiothermometry in Early Diagnosis of Endometritis and Uterine Suture Failure After Abdominal Birth**
I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, M.V. Galustyan, A.S. Magay, O.I. Borovikova
- 56–61 **Changes in RBC Profile in Mothers After Caesarean Section Depending on the Perioperative Management Method**
D.R. Medzhidova, E.M. Shifman, V.R. Abdullaev, M.O. Muslimov
- 62–67 **Features of Metabolism in Women with Preeclampsia Combined with Gestational Diabetes Mellitus**
A.S. Anikeev, N.M. Startseva, V.M. Grabovsky, I.M. Ordilyants, L.G. Gazaryan, A.M. Savicheva

SHARING EXPERIENCE

- 68–75 **Perinatal Outcomes in the Discordance of the Physical Development of Monochorionic Twins**
M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, Ya.Yu. Pospelova, T.V. Markova
- 76–85 **Coping Strategies and Quality of Life of Women with Various Somatic Disorders**
M.Yu. Kuzmin, A.Yu. Marianian, L.V. Sutorina

SYMPOSIUM

- 86–89 **Challenges in Peri- and Postmenopause**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик 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., профессор, г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

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

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

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Когда одерживаешь победу над собой, над ситуацией — это всегда особенный случай»



Занько Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, председатель правления Белорусского медицинского общественного объединения «Репродуктивное здоровье».

Автор более 700 публикаций, 2 национальных учебников, 8 патентов, 8 монографий и руководств для врачей, под его руководством защищены 8 докторских и более 20 кандидатских диссертаций.

Член Европейской ассоциации по контрацепции, Российской Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины.

Заслуженный деятель науки Республики Беларусь. Награжден медалью Франциска Скорины, знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами Совета министров и Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Белорусского республиканского комитета профсоюзов, управления здравоохранения Витебского облисполкома. «Человек года Витебского государственного медицинского университета» 2000 и 2003 г., «Человек года Витебщины» 2013 г.

"When you win over yourself, over the situation, it is a special occasion"

An interview with Professor Sergey Nikolayevich Zanko, Doctor of Medical Science, Chairperson of the Belarusian Medical Non-Governmental Association 'Reproductive Health'.

Sergey Nikolayevich spoke of the known problems of the healthcare from another perspective. The issues discussed during the interview concerned hormonal contraception as a restraint of the growing number of abortions and as a means of birth control, as well as individualised management of patients with abnormal uterine bleeding.

Professor paid special attention to challenges in prenatal care, delivery and rehabilitation of infants in case of a congenital infection, and to the problem of diabetes mellitus and obesity, including women of childbearing age, that have grave consequences both for the foetus and the mother. Sergey Nikolayevich compared the incidence of endometrial cancer in Russia and Belarus and named the methods which helped them to reduce the number of recurrences and improve availability and prompt provision of medical care.

— **Уважаемый Сергей Николаевич, Вы работали в разных областях здравоохранения. Какая из них оказалась наиболее интересной для Вас?**

— Жизнь порой меняет направления, в которых мы работаем. У меня были периоды увлечения практической медициной, увлечения наукой, когда я подготовил более 20 канди-

датов и 8 докторов медицинских наук, и с ними мы написали национальные учебники нашей страны, целый ряд научных статей и монографий.

1990-е годы интересны тем, что в хирургии и гинекологии стали активно применяться малоинвазивные вмешательства, лапароскопия, и это существенно расширило наши возможности. Я в то

время заканчивал работу над докторской диссертацией. Было очень увлекательно, появились действительно новые технологии. К сожалению, мне пришлось оставить большую хирургию из-за проблем со спиной. В молодости я занимался спортом и получил травму позвоночника. Поэтому длительная операционная деятельность вызывала сильные боли. Уход

из хирургии стал большой потерей для меня: я любил оперировать. Внутреннее состояние, когда ты выходишь из операционной после удачной операции, ни с чем невозможно сравнить.

Позже волею судеб я встретился с Виктором Евсеевичем Радзинским, с которым и по сей день дружим и вместе делаем множество интересных проектов. Совсем недавно в Российской Федерации было зарегистрировано зеркало гинекологическое по Радзинскому — Занько с индикатором оценки pH среды влагалища стерильное одно-разовое. Это совершенно уникальный инструмент, который позволяет при первичном осмотре пациентки сразу определить, есть ли воспаление и надо ли проводить дальнейшее обследование. Благодаря этому изобретению теперь не нужно обследовать женщину на всевозможные инфекции, зачастую впустую тратя время и деньги.

В 2016 году я стал депутатом Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь шестого созыва. Отработал в области законотворчества четыре года, а потом мне стало не очень интересно, все-таки это не мое. Я практический врач. Мне было грустно без своей аудитории, пациентов и коллег, а при большой занятости в Палате представителей время для практической работы оказалось ограниченным, равно как и для поездок на научные медицинские мероприятия, особенно зарубежные. Я совершенно осознанно расстался с должностью депутата.

«Внутреннее состояние, когда ты выходишь из операционной после удачной операции, ни с чем невозможно сравнить»

Был у меня период, по-своему очень интересный, активной и плодотворной работы на симпозиумах, конференциях, конгрессах, в это время я много ездил в Европу и на другие континенты.

Во времена COVID-19 я создал свою международную платформу с онлайн-вещанием, которая была рассчитана в основном на три страны — Россию, Украину, Белоруссию. Позже к нам присоединились профессора из Грузии и Израиля, они и сейчас активно работают с нами. Я очень рад, что многие мои друзья из России поддерживают эту платформу, читают лекции для врачей.

Мы меняемся в зависимости от времени и обстоятельств. То, чем мы занимаемся сейчас с моей командой, тоже очень достойно.

— А какие темы самые востребованные сейчас? Тема COVID-19 по-прежнему волнует врачей?

— Это может быть разговором бесконечным. Время меняет вызовы, и они требуют наших ответов. Старые известные проблемы мы видим по-другому. Сейчас другой уровень познания и другие технологические возможности (оборудование, инструменты, препараты и т. д.). Например, с изобретением гормональной контрацепции в прошлом столетии мы сделали важный шаг в преодолении проблемы абортов и в решении вопросов планирования семьи. При использовании этих контрацептивов обнаружены их вторичные лечебные эффекты, позволившие решить и ряд других медицинских проблем: снизить риск рака и доброкачественных новообразований молочных желез, рака эндометрия и яичников, управлять гормонозависимыми заболеваниями. Эта тема по-прежнему актуальна и обсуждается во врачебном сообществе.

«Врач в каждом конкретном случае должен оценить тромбозмолические риски и принять решение об отмене или продолжении приема КОК»

Теперь относительно COVID-19. Он никуда не ушел. Мы живем в мире вирусов и других микроорганизмов. Конечно, опыт борьбы с этим заболеванием и его последствиями, который приобрело человечество, бесценен, у врачей появилось понимание его механизмов, однако успокаиваться пока рано, так как вирус мутирует.

Акушерам-гинекологам приходится решать ряд проблем более узкого характера, связанных с коронавирусом. Риск тромбозов при COVID-19 резко повышается, что приводит к тяжелым последствиям. Врач в каждом конкретном случае должен оценить тромбозмолические риски и принять решение об отмене или продолжении приема КОК. Еще одна тема — аномальные маточные кровотечения, здесь также важен индивидуальный подход к ведению пациенток с уче-

том всех отягощающих факторов: наличия ожирения, сахарного диабета и др. Подобных проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией, множество. Так действует принцип «не навреди» в реальной медицинской практике.

— Какой случай из клинической практики Вам наиболее запомнился?

— Когда я работал в Витебском университете, в двух клиниках, которые возглавлял, мы делали стандартные операции, хоть и сложные и важные, от которых зависели жизни женщин и детей. Но разработкой уникальных направлений в хирургии мы не занимались.

Какой-то один случай из практики я бы при всем желании не выделил, потому что каждый из них уникален по-своему. Когда понимаешь ограниченность ресурсов, а в итоге все заканчивается хорошо, то осознаешь, что ты и твоя команда сделали что-то такое, что было на грани возможного. Когда одерживаешь победу над собой, над ситуацией — это всегда особенный случай.

«Важно своевременно принять решение о родоразрешении...»

— Вы в составе рабочей группы разработали в 2010 г. алгоритм ведения беременности, родов и реабилитации новорожденных при внутриутробной инфекции. Какие основные положения в них Вы бы отметили сегодня?

— Основная сложность при инфекциях заключается в том, чтобы ограничить внутриутробную инфекцию уровнем плодного яйца, плаценты, хориона и амниона, не допустив к плоду. Внутриутробная инфекция для плода — повреждающий фактор, приводящий к разным тяжелым последствиям вплоть до пороков развития, а также фактор тяжелого состояния ребенка при рождении. Чаще всего такие новорожденные попадают в реанимацию.

Сейчас лечение подобных инфекций проводится с использованием эндоскопических методов и подходов, которые позволяют доставлять различные активные вещества к плоду. Важно своевременно принять решение о родоразрешении, потому что перед акушером-гинекологом всегда стоит дилемма: дать хоть еще день развиваться ребенку в утробе или извлечь его из очага инфекции, но позволить родиться более недоношенным, что повлечет за собой

другие проблемы. А если недоношенность накладывается на инфекцию, дальнейший сценарий разворачивается с еще более тяжелыми последствиями.

Мы, акушеры-гинекологи, рады, что появилась служба неонатологической реанимации, после чего очень многое в акушерстве изменилось в лучшую сторону. Теперь есть специалисты, которым можно передать детей и в нормальном, и в тяжелом состоянии. Ведь в начале моей практической деятельности таких врачей в роддомах не было, мы сами оказывали помощь новорожденным. А сегодня в наших странах считается само собой разумеющимся, что в любой больнице работают неонатологи, которые хорошо знают свое дело.

«... появилась служба неонатологической реанимации, после чего очень многое в акушерстве изменилось в лучшую сторону»

— Ожирение, в том числе и у женщин репродуктивного возраста, — проблема мирового масштаба. Каковы особенности ведения беременных с сахарным диабетом и ожирением?

— Всем известны сложности, возникающие у таких пациенток: проблемы с зачатием, осложненная беременность, сахарный диабет у новорожденного, а также целый ряд осложнений после родов у матери и ребенка.

Этническая детерминация растет, количество людей в популяции, которые имеют ожирение и сахарный диабет, все увеличивается. И дело не только в характере питания. С одной стороны, американцы употребляют огромное количество фастфуда, а с другой — именно в США чаще применяют глюкометры, следят за уровнями холестерина и глюкозы, употребляют специальные продукты питания. Однако ситуация все равно ухудшается. Даже там, где питание рационально и разумно, уже есть тот фон, при котором мы не можем стабилизировать ситуацию.

Завтрашний день с точки зрения репродукции выглядит пока очень грустно. Сахарный диабет и ожирение вызывают сосудистые проблемы пере-

ферического кровотока и гипоксию тканей, в том числе матки и эндометрия, который становится тонким и неполноценным, и беременность не может развиваться нормально. Ученые всего мира думают над тем, как изменить ситуацию с диабетом, обменом веществ, триадой X, ожирением. Пока сказать, что мы точно повернем ситуацию вспять в ближайшем будущем, будет довольно безответственно.

Не стоит забывать и об условиях, в которых мы живем, об экологии, о том, чем мы дышим и что пьем. Безусловно, существует очень много мутагенных факторов, с которыми мы пытаемся бороться экологическими и медицинскими методами.

Проблемы беременных пациенток с диагнозами сахарного диабета и ожирения связаны, с одной стороны, с атрофическими и дистрофическими явлениями, с гипоксией, а с другой — с метаболическим синдромом, который за счет высокого уровня глюкозы становится уже синдромом ожирения плода. Ожирение у матери способно программировать развитие его у ребенка. Здесь имеет значение не только высокий риск перинатальных осложнений, но и элемент фетального программирования обмена веществ.

«Даже там, где питание рационально и разумно, уже есть тот фон, при котором мы не можем стабилизировать ситуацию»

При крупном плоде родоразрешение чаще всего осуществляется путем кесарева сечения, а кесарево сечение на фоне гипоксии ткани увеличивает риск инфицирования и вызывает осложнения. К сожалению, это снежный ком, приводящий в результате к рождению детей с риском развития диабета.

— В России рак эндометрия обогнал по частоте и темпам распространения рак шейки матки, а как обстоит дело в Беларуси?

— Примерно так же, как в России. Мы имеем ту же тенденцию, но у нас ситуация немного лучше, так как меди-

цинская помощь более доступна из-за того, что Беларусь меньше, чем Россия.

Пациентка из деревни без особого труда может приехать на прием к доктору и для скрининга, и для обследования, и для лечения. В структуре причин материнской смертности в Российской Федерации среди основных — внематочная беременность. Женщины умирают потому, что не успевают получить помощь, поскольку между населенными пунктами огромные расстояния. Этот фактор объективно непреодолим сегодня. Использование санитарной авиации для экстренной медицинской помощи, безусловно, дает свои результаты, но все равно расстояния колоссальные, их сложно преодолеть за короткое время.

«... медицинская помощь более доступна из-за того, что Беларусь меньше, чем Россия»

В Беларуси проведена реорганизация: маленькие деревеньки, где жили по 5–6 человек, начали объединять в агрогородки, чтобы создавать в них какие-либо социальные сети. Но в такой огромной стране, как Российская Федерация, подобное осуществить очень сложно.

— Чем Вы занимаетесь в свободное время, есть ли у Вас хобби?

— У меня нет каких-то особых увлечений, я никогда не занимался рыбалкой, хотя довольно часто выезжал одно время с друзьями на природу. У меня есть на берегу живописного озера дом, стараюсь в нем проводить побольше времени. Там очень красивые места, оттуда родом мои родители, это моя малая родина.

Иногда я встречаюсь с друзьями, но в силу занятости и какой-то хронической усталости — все реже. Люблю готовить. Очень ценю время, когда ко мне приезжают внуки: старший живет в Беларуси, а маленький трехгодовалый (такое милое создание) — в Санкт-Петербурге. Его отец, мой сын, — кандидат медицинских наук, заведует кафедрой эндоскопической хирургии в клинике. Я всегда с удовольствием приезжаю к ним в гости.

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

Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии

М.А. Курцер^{1, 2}, Р.И. Шалина¹, Д.С. Спиридонов¹✉, И.И. Курцикидзе², А.Г. Смирнова¹, А.А. Белкина¹

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² Группа компаний «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможности применения телемедицинских консультаций в работе врача акушера-гинеколога.

Дизайн: сплошное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы 319 телемедицинских консультаций «врач — пациент», проведенных акушерами-гинекологами Группы компаний «Мать и дитя». Каждое обращение охарактеризовано по 7 параметрам: формат связи, соответствие тематики вопроса профилю «акушерство и гинекология», мотивация проконсультироваться с врачом дистанционно, жалобы пациентки, необходимый вид последующей врачебной помощи и его срочность, возможность завершить консультацию без обязательного визита на очный прием.

Результаты. Тематику акушерства, гинекологии или репродуктологии имели 313 (98,1%) консультаций. Чаще всего (210; 61,7%) пациентки хотели получить предварительную консультацию для выяснения необходимости очного посещения врача. Самыми частыми причинами обращения (100; 31,9%) являлись вопросы, касающиеся ведения беременности. Подавляющее число обращений (296; 94,6%) не требовали вызова скорой медицинской помощи или срочного визита к врачу. При 148 (47,3%) обращениях квалификация консультанта позволила ответить на все вопросы, но, несмотря на это, согласно законодательству, было рекомендовано обратиться очно к врачу.

Заключение. При разумном системном подходе к внедрению телемедицинских консультаций их эффективность может не уступать эффективности аналогичных традиционных услуг при сравнимой безопасности и значительной экономии ресурсов как пациента, так и системы здравоохранения в целом.

Ключевые слова: телемедицина, телемедицинские консультации.

Для цитирования: Курцер М.А., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И., Смирнова А.Г., Белкина А.А. Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии. Доктор.Ру. 2023;22(1):7–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10

Telemedicine Consultations in Obstetrics and Gynecology

M.A. Kurtser^{1, 2}, R.I. Shalina¹, D.S. Spiridonov¹✉, I.I. Kurtsikidze², A.G. Smirnova¹, A.A. Belkina¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 24A Sevastopol Ave., Moscow, Russian Federation 117209

² MD Medical Group “Mother and Child”; 6 Azovskaya Str., built. 3, Moscow, Russian Federation 117149

ABSTRACT

Aim: To study the possibilities of using telemedicine consultations in the work of an obstetrician-gynecologist.

Design: Retrospective case series.

Materials and methods. An analysis of 319 doctor — patient telemedicine consultations conducted by obstetricians-gynecologists of the MD Medical Group “Mother and Child” was carried out. Each consultation was characterized by 7 parameters: the format of communication, the relevance of the topic of the question to the profile of “obstetrics and gynecology”, the motivation to consult with a doctor remotely, the patient's complaints, the type of the follow-up medical care required and its urgency, the possibility to complete the consultation without a mandatory visit to a face-to-face appointment.

Results. 313 (98.1%) consultations had the subject of obstetrics, gynecology or reproduction. Most often (210; 61.7%) patients wanted to receive a preliminary consultation to determine the need for face-to-face visit to the doctor. The most common issues for consultation (100; 31.9%) were topics related to the management of pregnancy. The vast majority of requests (296; 94.6%) did not require an emergency call for an ambulance or an urgent visit to a doctor. In 148 (47.3%) consultations, the consultant's qualification allowed answering all questions, but despite this, according to the Russian Federation legislation, it was recommended to consult a doctor face-to-face.

Conclusion. With a systematic approach to the introduction of telemedicine consultations, their effectiveness may not be lower compared to the effectiveness of similar traditional visits with comparable safety and significant savings in resources for both the patient and the healthcare system as a whole.

Keywords: telemedicine, telemedicine consultations.

For citation: Kurtser M.A., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Kurtsikidze I.I., Smirnova A.G., Belkina A.A. Telemedicine consultations in obstetrics and gynecology. Doctor.Ru. 2023;22(1):7–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10

ВВЕДЕНИЕ

Телемедицина — перспективный и быстро развивающийся сегмент здравоохранения. По данным BBS Research и P&S Market Research, в период с 2015 по 2019 год миро-

вой рынок телемедицины рос на 25–50% ежегодно и в 2019 году оценивался в \$48,3 млрд. Пандемия COVID-19 стала мощным стимулом для развития телемедицины: в 2020 году в России спрос на услуги онлайн-врачей вырос

✉ Спиридонов Дмитрий Сергеевич / Spiridonov, D.S. — E-mail: spiridonov_ds@rsmu.ru



более чем на 170% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года¹.

Однако в стране остается нерешенной проблема единого нормативно-правового регулирования телемедицинских консультаций. В связи с этим в субъектах Российской Федерации телемедицина развивается разными темпами на основании местных правовых актов и в формате экспериментального правового режима [1]. Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» обеспечил возможность развивать применение телемедицинских технологий исключительно в консультационных, информационных целях, а для постановки диагноза и назначения лечения следует обратиться на первичный очный прием к специалисту.

В США в структуре телемедицинской помощи на первом месте находятся обращения по вопросам психологии и психиатрии (56%), эндокринологии (25%), неврологии и ревматологии (по 17%) [2].

В настоящее время возрастает востребованность в дистанционных консультациях в области акушерства и гинекологии. Телемедицина используется за рубежом для замены части очных визитов дистанционными во время ведения беременности [3, 4]. Использование дистанционных консультаций может быть важным при решении вопроса о возможности прерывания беременности по желанию женщины. Согласно предложенным ВОЗ рекомендациям, телемедицина может расширить доступ к безопасным абортам за счет консультирования и оценки состояния пациентки, к руководству по приобретению лекарств для прерывания беременности и дистанционному мониторингу в процессе аборта [5]².

Проведение телемедицинских консультаций становится многообещающей областью здравоохранения. Изучение и научное обоснование эффективности использования телемедицинских консультаций, в том числе формата «врач — пациент», является важным шагом на пути к определению места этих услуг в существующей системе здравоохранения.

Цель исследования: изучение возможностей применения телемедицинских консультаций в работе врача акушера-гинеколога.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное ретроспективное исследование 319 телемедицинских консультаций «врач — пациент». Их осуществляли врачи акушеры-гинекологи Группы компаний «Мать и дитя» (генеральный директор — Курцер М.А., академик РАН) осенью 2020 года.

Консультации проводились в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации. Вопросы и ответы, а также комментарии по работе врача не публиковались в общем доступе. Консультации были бесплатными. Желаемый формат связи из возможных (чат, аудио- или видеозвонок) пациентка выбирала заранее. Консультант отвечал на обращения в течение 3–10 минут.

Каждое обращение охарактеризовано по 7 различным параметрам: выбранный формат связи, соответствие тематики вопроса пациентки профилю «акушерство и гинекология», мотивация проконсультироваться с врачом дистанционно, жалобы пациентки, необходимый вид последующей врачеб-

ной помощи и его срочность, возможность завершить консультацию без обязательного визита на очный прием к врачу.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовались методы описательной статистики: анализ проводился при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 23,0 (США). Статистические данные представлены в виде процента (%) в структуре каждого из исследуемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы 319 телемедицинских консультаций формата «врач — пациент», проведенных врачами акушерами-гинекологами. Из них 305 (95,6%) обращений реализованы в формате чата, 14 (4,4%) — аудиозвонок. Формат видеозвонка не выбирался, хотя такая возможность присутствовала.

Тематику акушерства, гинекологии или репродуктологии имели 313 (98,1%) консультаций, 2 (0,6%) обращения касались общих вопросов здравоохранения, связанных с порядком выписки рецептов, а также стоимостью и возможностью проведения анализов в конкретном медицинском учреждении; 4 (1,3%) вопроса, адресованных акушеру-гинекологу, могли бы быть заданы в первую очередь урологу-андрологу. В подобных ситуациях врач после проведения консультации рекомендовал обратиться к указанному специалисту на очный прием.

Консультации, касавшиеся акушерства, гинекологии и репродуктологии, чаще всего (210; 67,1%) требовались пациенткам для определения необходимости и срочности обращения к врачу акушеру-гинекологу (предварительная консультация).

Чаще всего (100; 31,9%) медицинские вопросы при обращении за телемедицинской консультацией к врачу акушеру-гинекологу оказались связанными с ведением беременности: 33 пациентки хотели получить второе мнение относительно рекомендаций врача женской консультации, в т. ч. просили интерпретировать результаты анализов или скрининга; 18 вопросов касались изменения количества выделений из половых путей на фоне покалываний в области спины и в нижних отделах живота; 11 женщин просили пояснить порядок прикрепления и план ведения беременности в женской консультации; 9 пациенток предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей; по 9 — на повышение АД или слишком активные шевеления плода; 4 обращения сделаны с целью получить рекомендации относительно диеты для беременных или кормящих, 4 женщины желали узнать о влиянии вредных факторов, в том числе УЗИ, на плод; 3 жаловались на гипертермию и симптомы, похожие на респираторную вирусную инфекцию.

По вопросам репродукции проведены 37 (11,8%) консультаций, 35 (11,2%) связаны с нарушением менструального цикла и 31 (9,9%) — с подозрением на инфекцию половых путей. По поводу контрацепции сделаны 27 (8,6%) консультаций, 19 (6,0%) затрагивали особенности приема лекарственных препаратов, 18 (5,7%) содержали в тексте жалобы на изменение характера выделений из половых путей вне беременности.

Не имели конкретной медицинской причины и не содержали активных жалоб 17 (5,4%) обращений, они служили только для расшифровки анализов или данных УЗИ. Проведены 6 (1,9%) телемедицинских консультаций по вопросам, связанным с диагностикой и купированием различных проявлений

¹ Рынок телемедицины в России: перспективы развития цифровой медицины. Деловой профиль. URL: <https://delprof.ru/download/pub/rynok-telemeditsiny-v-rossii-perspektivy-razvitiya-tsifrovoy-meditsiny/> (дата обращения — 08.01.2023).

² World Health Organization. Health worker roles in providing safe abortion care and post-abortion contraception. Geneva: World Health Organization; 2015. 24 p.

предменструального синдрома; 9 (2,9%) консультаций связаны с грудным вскармливанием, 4 (1,3%) — с особенностями течения послеродового периода, 4 (1,3%) — с обильными менструациями, 4 (1,3%) — с правилами сдачи различных анализов. Два (0,6%) обращения касались послеоперационных осложнений.

В 148 (47,3%) телемедицинских консультациях вопрос, с которым обращались пациентки, был полностью решен дистанционно и не предполагал последующего очного приема, хотя, согласно действующему законодательству, последующий очный прием рекомендовался всем.

При оценке предполагаемой срочности оказания очной медицинской помощи установлено, что 148 (47,3%) обращений требовали после телемедицинской консультации обязательно очного обращения к врачу акушеру-гинекологу в плановом порядке. Рекомендации очно посетить акушера-гинеколога на следующий же день даны в 11 (3,5%) консультациях. Из них в 5 (1,6%) ситуациях предположительный диагноз было невозможно установить в рамках телемедицинской консультации, 4 (1,3%) касались появления у беременных необильных коричневых выделений на раннем сроке беременности, 2 (0,6%) — послеоперационных осложнений.

При 3 (1%) обращениях, связанных с симптомами простудных заболеваний при беременности, рекомендовано вызвать врача-терапевта на дом. В ходе 3 (1%) консультаций врач акушер-гинеколог советовал вызвать скорую медицинскую помощь. В одной из них у беременной в 38 недель отмечено повышение давления до 140/90 мм рт. ст., во второй имели место жалобы на массивное кровотечение из половых путей через 5 недель после родов, в третьей — симптомы, похожие на таковые при начавшемся выкидыше в 8 недель беременности.

Так как первичная телемедицинская консультация не предполагает постановку диагноза, нами в ходе исследования ретроспективно была предпринята попытка предположить возможную структуру диагнозов, которые могли быть установлены врачом-консультантом. Обращает на себя внимание, что с учетом жалоб, анамнеза и имеющихся у пациенток результатов исследований 154 (49,2%) консультации носили информационный характер, в 24 (7,7%) нельзя было точно установить диагноз, требовался обязательный очный осмотр врача. В таблице представлены предположительные диагнозы у оставшихся 135 (43,1%) женщин.

Таблица / Table

Возможная структура состояний и предварительных диагнозов, которые могли быть установлены по результатам телемедицинских консультаций
Possible structure of conditions and provisional diagnoses which could be made using telemedicine visits

Диагноз	Количество консультаций, n (%)
Беременность различного срока	70 (51,8)
Состояния, являющиеся «нормой»	27 (20,0)
Бактериальный вагиноз	25 (18,5)
Ановуляторный цикл	4 (3,0)
Угроза прерывания беременности	4 (3,0)
Функциональная киста яичника	3 (2,2)
Альгодисменорея	2 (1,5)
Всего	135 (100,0)

Отзывами сопровождалось 62 обращения, при этом 51 (82,3%) пациентка отметила, что консультация оказалась результативной. Из 11 (17,7%) недовольных больше половины (7; 11,2%) указали на неудовлетворительное качество аудиосвязи либо технические трудности во время использования мобильного приложения; 4 (6,5%) обратившиеся за консультацией посчитали общение с врачом неэффективным и саму консультацию — поверхностной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самые крупные провайдеры телемедицинских услуг остаются в США: в период с 2014 по 2020 год рынок телемедицинских услуг вырос в 6 раз и достиг \$3 млрд. В условиях пандемии телемедицина стала частью жизни американцев. Если до COVID-19 телемедицинские консультации составляли 1,1% первичной медицинской помощи, то во время эпидемии коронавируса, в 2020 году, этот показатель достиг 35,3% [6].

С поправкой на ограничения российского законодательства эта тенденция заметна и в нашей стране. В исследовании, проведенном в условиях пандемии, основной целью обращения за телемедицинскими консультациями была именно предварительная консультация для выяснения необходимости и срочности обращения за очной медицинской помощью.

Выявленная нами высокая частота обращений по вопросам, касающимся ведения беременности, отражает востребованность телемедицинских консультаций и соответствует мировой тенденции. Так, например, в США допустимо применение смешанной модели ведения беременности, при которой очные визиты частично замещаются дистанционными. При этом первый визит к врачу акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности проходит в обязательном порядке в очном формате, и только потом пациенткам разрешается воспользоваться телемедицинскими консультациями.

Такой способ сокращает число посещений клиники и способствует большей удовлетворенности пациенток [7] и снижению связанного с беременностью стресса [8]. При этом значительно повышается удовлетворенность оказанными медицинскими услугами без ухудшения перинатальных исходов для матери и плода. Кроме того, отмечается рост приверженности матерей к грудному вскармливанию, и телеконсультации позволяют уменьшить связанные с его становлением проблемы [9, 10].

В целом опыт расширенного использования телемедицинских консультаций по профилю «акушерство и гинекология» во время пандемии как у нас, так и в других странах, можно назвать положительным.

Среди компаний, предлагающих возможность обратиться на телемедицинский прием, большинство (80%) считают его эффективным способом предоставления консультаций по вопросам контрацепции. При этом менее четверти пациенток были маршрутизированы врачами на очные визиты, в основном в связи с рекомендацией установки или удаления длительно действующих контрацептивов [11]. Использование телемедицины для решения вопроса о выборе метода контрацепции в некоторых штатах США признано безопасным и эффективным [12, 13].

В нашем исследовании наиболее частой причиной обращения за телемедицинскими консультациями к акушеру-гинекологу являлось желание получить предварительную консультацию для определения необходимости и срочности очного обращения к врачу (210; 61,7%). Пациентки также использовали телемедицинские консультации для получения

квалифицированного второго мнения, расшифровки и разъяснения результатов медицинских анализов.

Квалификация консультанта позволила в большинстве обращений ответить на тревожившие женщин вопросы. При этом часто (148; 47,3%), по нашему мнению, последующая очная помощь не требовалась.

Необходимо отдельно отметить, что появление возможности обратиться к врачу-специалисту дистанционно для получения квалифицированного ответа за считанные минуты крайне ценно, поскольку может вытеснить ныне широко распространенную практику обсуждения пациентами в сети Интернет чужих симптомов и самостоятельного чтения публикаций по медицинской тематике без должных фундаментальных знаний и критической оценки.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Курцер М.А. — проведение исследования и подготовка статьи, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И., Смирнова А.Г., Белкина А.А. — проведение исследования и подготовка статьи, финальное редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kurtser, M.A. — research conducting and preparing of the article, final editing, revision of the manuscript for publication; Shalina, R.I., Spiridonov, D.S., Kurtsikidze, I.I., Smirnova, A.G., Belkina, A.A. — research conducting and preparing of the article, final editing.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Курцер Марк Аркадьевич / Kurtser, M.A. — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; генеральный директор Группы компаний «Мать и дитя». 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY.RU SPIN: 5753-1439. <http://orcid.org/0000-0003-0175-1968>. E-mail: m.kurtser@mcclinics.ru

Шалина Раиса Ивановна / Shalina, R.I. — профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д. м. н., профессор. 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY.RU SPIN: 7778-3972. <http://orcid.org/0000-0001-7121-1663>. E-mail: raisa.shalina@gmail.com

Спиридонов Дмитрий Сергеевич / Spiridonov, D.S. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY.RU SPIN: 4157-3845. <http://orcid.org/0000-0001-8391-7436>. E-mail: spiridonov_ds@rsmu.ru

Курцикидзе Ирина Игоревна / Kurtsikidze, I.I. — врач акушер-гинеколог Группы компаний «Мать и дитя». 117149, Россия, г. Москва, Азовская ул., д. 6, кор. 3, офис 9-2. <http://orcid.org/0000-0003-1109-2556>. E-mail: i.kurtsikidze@mcclinics.ru

Смирнова Александра Григорьевна / Smirnova, A.G. — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117209, Россия, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. <http://orcid.org/0000-0002-9642-5526>.

Белкина Александра Александровна / Belkina, A.A. — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А. eLIBRARY.RU SPIN: 3089-6856. <http://orcid.org/0000-0002-9460-9778>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Akulin I.M., Chesnokova E.A., Presnyakov R.A., Pryadko A.E. Телемедицина: правовой опыт регулирования субъектов Российской Федерации, перспективы развития. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;5-6:15-22. Akulin I.M., Chesnokova E.A., Presnyakov R.A., Pryadko A.E. Telemedicine: legal regulation in some subjects of the Russian Federation, prospects for development. Health Care Standardization Problems. 2020;5-6:15-22. (in Russian). DOI: 10.26347/1607-2502202005-06015-022
- Taha A., Saad B., Enodien B., Bachmann M. et al. The development of telemedicine and eHealth in surgery during the SARS-CoV-2 pandemic. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(22):11969. DOI: 10.3390/ijerph182211969
- Sun S.Y., Falbo Guazzelli C.A., Kuhn dos Santos J.F., Novoa C.G. et al. Telemedicine in obstetrics: new era, new attitudes. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2020;42(07):371-2. DOI: 10.1055/s-0040-1715145
- Peahl A.F., Smith R.D., Moniz M.H. Prenatal care redesign: creating flexible maternity care models through virtual care. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020;223(3):389.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.029
- Endler M., Lavelanet A., Cleeve A., Ganatra B. et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. BJOG. 2019;126(9):1094-102. DOI: 10.1111/1471-0528.15684
- Alexander G.C., Tajanlangit M., Heyward J., Mansour O. et al. Use and content of primary care office-based vs telemedicine care visits during the COVID-19 pandemic in the US. JAMA Netw. Open. 2020;3(10):e2021476. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21476
- Pflugeisen B.M., Mou J. Patient satisfaction with virtual obstetric care. Maternal Child Health J. 2017;21(7):1544-51. DOI: 10.1007/s10995-017-2284-1
- Butler Tobah Y.S., LeBlanc A., Branda M.E., Inselman J.W. et al. Randomized comparison of a reduced-visit prenatal care model enhanced with remote monitoring. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019;221(6):638.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.034
- Marko K.I., Ganju N., Brown J., Benham J. et al. Remote prenatal care monitoring with digital health tools can reduce visit frequency while improving satisfaction. Obstet. Gynecol. 2016;127:S1. DOI: 10.1097/01.AOG.0000483620.40988.df
- DeNicola N., Grossman D., Marko K., Sonalkar S. et al. Telehealth interventions to improve obstetric and gynecologic health outcomes: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2020;135(2):371-82. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003646
- Stifani B.M., Avila K., Levi E.E. Telemedicine for contraceptive counseling: an exploratory survey of US family planning providers following rapid adoption of services during the COVID-19 pandemic. Contraception. 2021;103(3):157-62. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.11.006
- Kohn J.E., Snow J.L., Grossman D., Thompson T.A. et al. Introduction of telemedicine for medication abortion: changes in service delivery patterns in two US states. Contraception. 2021;103(3):151-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.12.005
- Upadhyay U.D., Koenig L.R., Meckstroth K.R. Safety and efficacy of telehealth medication abortions in the US during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw. Open. 2021;4(8):e2122320. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.22320

Поступила / Received: 11.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023



Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья

М.Р. Оразов ✉, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко, В.А. Рябова

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить имеющиеся в современной литературе данные о влиянии ожирения на здоровье и качество жизни женщины. **Основные положения.** Термин metabesity подразумевает спектр состояний, ассоциированных с ожирением и его последствиями. Патогенетически его относят к метаболическим абберациям, связанным с ожирением: вялотекущее воспаление, митохондриальная дисфункция и изменения микробиома кишечника. Наряду с генетической составляющей, фенотипы metabesity во многом являются результатом малоподвижного образа жизни и нездорового питания. Metabesity связано с целым рядом сопутствующих заболеваний, угрожающих не только здоровью, но и жизни, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт. Инсулинорезистентность, гипертоническая болезнь, прогрессирующий атеросклероз, дислипидемия и жировой гепатоз у лиц с ожирением встречаются значительно чаще, чем в популяции. В представленном литературном обзоре резюмированы современные представления о влиянии metabesity на здоровье женщины в долгосрочной перспективе.

Заключение. В последние годы растет интерес к прогнозированию и профилактике заболеваний, предопределяющих качество и продолжительность жизни. С учетом закономерных изменений гендерной составляющей населения с возрастом особый интерес представляет влияние ожирения и его последствий на здоровье женщин всех возрастных категорий. Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака. Metabesity отрицательно влияет на гормональный гомеостаз в женском организме и повышает риск дегенеративных состояний, в том числе деменции. С учетом генетической составляющей стратегии борьбы с metabesity, включая нивелирование влияния малоподвижного образа жизни и нерационального питания, следует реализовать начиная с раннего детства. Модификация образа жизни — единственный доказанный способ лечить/профилактировать metabesity и связанные/обусловленные им болезни.

Ключевые слова: metabesity, ожирение, метаболический синдром, женское здоровье, рак, диабет, резистентность к инсулину.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. Доктор.Ру. 2023; 22(1):11–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

Metabesity in Women: Long-term Health Effects

M.R. Orazov ✉, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko, V.A. Ryabova

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the available data on the impact of obesity on woman's health and quality of life.

Key Points. The term "metabesity" includes a range of conditions associated with obesity and its sequelae. From pathogenic point of view, it is an obesity-associated metabolic aberration: subacute inflammation, mitochondrial dysfunction, and changed gut microbiome. Together with a genetic component, the phenotypes of metabesity are mostly a result of sedentary lifestyle and unhealthy eating. Metabesity is associated with a number of both health- and life-threatening comorbidities, including arterial hypertension, cardiac failure, myocardial infarction, and stroke. Insulin resistance, hypertensive disease, advanced arteriosclerosis, dyslipidemia and fatty hepatosis are more frequent in obese people than in the general population. This literature overview presents a modern idea of the metabesity impact on the long-term health of a woman.

Conclusion. Recently, forecasting and prevention of diseases affecting the quality and duration of life have been attracting more and more interest. Taking into account the regular changes in the gender component of the population with age, obesity and its impact on the health of women from various age categories are of special interest. Obesity increases the risk and overall cancer mortality. Metabesity affects hormonal homeostasis in the female body and increases the risk of degenerative conditions, including dementia. Taking into account the genetic component, the strategies to tackle metabesity, including a campaign against sedentary lifestyle and unhealthy eating, should be initiated since early childhood. Lifestyle modification is the only proven way to manage/prevent metabesity and associated diseases.

Keywords: metabesity, obesity, metabolic syndrome, female health, cancer, diabetes, insulin resistance.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Yu.S., Ryabova V.A. Metabesity in women: long-term health effects. Doctor.Ru. 2023;22(1):11–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

В настоящее время ожирение прочно вошло в перечень основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно современной парадигме, ожирение патогенетически связано с рядом хронических заболеваний, таких как АГ, СД, болезни сердца, атеросклероз, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), рак и другие, которые принято считать его последствиями или осложнениями. Самостоятельно и при сопутствующих заболеваниях ожирение служит частой причиной

смерти, нездорового старения и неблагоприятных исходов во взрослой жизни. Этот спектр состояний, который включает реализацию механизмов нарушений, варьирующихся от митохондриальной дисфункции, воспаления и изменения микробиома до негативного влияния лекарств и факторов окружающей среды, получил название metabesity [1].

Нужно отметить, что ожирение и резистентность к инсулину представляют собой особую группу метаболических нарушений, в нее входят непереносимость глюкозы,

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — E-mail: omekan@mail.ru



гиперинсулинизм, дислипидемия и повышение уровня СРБ в плазме, но на фоне снижения массы тела они могут быть обратимыми [2]. Ожирение и резистентность к инсулину являются ключевыми элементами, описывающими метаболический синдром (МС), который увеличивает риск диабета и сердечно-сосудистых событий. Критерии диагностики МС также включают дислипидемию, в том числе высокие уровни триглицеридов и ЛПНП, низкое содержание ЛПВП и гипертензию [3].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ METABESITY

По существующим представлениям, ожирение имеет специфические маркеры, которые обнаруживаются при увеличении ИМТ и зависят от характера распределения жировой ткани и наличия критериев МС. Генетические детерминанты ожирения включают мутации или полиморфизмы гена, связанного с массой жира и ожирением (*FTO*), гена рецептора меланокортина 4 (*MC4R*) и гена рецептора гастроингибиторного полипептида (*GIPR*) [4]. Генетические детерминанты распределения жира имеют локусы рядом с *TFAP2B*, *MSRA* и *LYPLAL1*, которые связаны с окружностью талии и соотношением окружностей талии и бедер. Кроме того, гены *FTO* и нейрексина 3 (*NRXN3*) также связаны с окружностью талии и ИМТ [5].

Последние полногеномные ассоциативные исследования доказали, что ожирение родителей является важным фактором риска развития ожирения у детей, и описали более сотни генетических вариантов, которые предшествуют манифестации ожирения [6].

Однако стоит подчеркнуть, что на развитие ожирения, помимо сложных взаимодействий генов, влияют поведенческие и экологические условия [7]. Сидячий образ жизни наряду с чрезмерным потреблением калорий становится распространенной причиной увеличения массы тела и риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для более точной диагностики ожирения определяют ИМТ и окружность талии [8]. По классификации ВОЗ, ИМТ 15,5–24,9 кг/м² соответствует норме, тогда как ИМТ 25,0–29,9 кг/м² и ≥ 30 кг/м² — избыточной массе тела и ожирению. Крайнюю степень ожирения диагностируют при ИМТ ≥ 40 кг/м²¹. Выделяют еще морбидное ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²).

Данная классификация оптимальна для европеоидной расы. С учетом генетической предрасположенности стоит признать, что этническая принадлежность является важным фактором, определяющим характер распределения в теле жировой ткани [9, 10].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ METABESITY

Ожирение — значительный и независимый фактор риска ССЗ, таких как АГ, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, и внезапной сердечной смерти. Основные механизмы сердечно-сосудистого риска включают быстрое прогрессирование атеросклероза, увеличение выбросов медиаторов воспаления, изменения в сосудистом гомеостазе и ремоделирование желудочков [11].

Ожирение служит триггером метаболических нарушений, в частности дислипидемии, гипергликемии и системного воспаления, которые значительно ускоряют развитие и прогрессирование ССЗ. Во Фрэммингемском исследовании у 15% женщин ИБС была связана с ожирением, а увеличение смертности зависело от продолжительности существования метаболических нарушений [12, 13].

По данным статистики, смертность от ССЗ на фоне ожирения каждые 2 года подряд возрастала на 7% [14].

Принято считать, что физическая активность, соблюдение диеты и кардиологическая реабилитация могут улучшить исходы ССЗ. Так, физические упражнения, способствуя уменьшению жировой ткани в организме, могут разорвать порочный круг и улучшить метаболические параметры, в частности чувствительность к инсулину и липидный спектр [15]. По последним данным, для поддержания здоровья и профилактики избыточной массы рекомендуемая физическая активность при ее умеренной интенсивности составляет не менее 30 минут в течение дня [16].

Потеря массы у людей с ожирением ассоциирована с улучшением метаболических показателей и уменьшением риска ССЗ, поскольку она снижает вероятность прогрессирования сопутствующих заболеваний, таких как гипертензия, гипергликемия и дислипидемия [17].

С. Ма и соавт. (2017), проанализировав результаты 54 рандомизированных контролируемых исследований, выявили, что снижение массы тела у женщин с ожирением уменьшает риск смертности от всех причин [18].

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД 2 типа является частым сопутствующим заболеванием при ожирении. Метаболические расстройства и низкая физическая активность или ее отсутствие предрасполагают людей с ожирением к формированию стойкой резистентности к инсулину и стабильно высоким уровням глюкозы. Кроме того, лечение статинами (при дислипидемии, атеросклерозе) может послужить фактором ятрогенного риска развития СД [19].

Известно, что такая терапия отрицательно влияет на метаболизм глюкозы и усугубляет риск СД [20].

Гинекологические заболевания, например синдром поликистозных яичников, могут также потенцировать вероятность развития ожирения и увеличивают скорость формирования клинически манифестных форм СД, МС и ССЗ [21, 22].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

МАЖБП связана с висцеральным ожирением, прогрессирующим атеросклерозом, резистентностью к инсулину, высоким уровнем глюкозы в крови, гипертензией и дислипидемией. Это состояние, характеризующееся жировыми изменениями, некрозом гепатоцитов, лобулярным воспалением и перисинуоидальным фиброзом, по существу, является печеночным проявлением МС [23].

МАЖБП представляет собой хроническое системное воспаление, повышающее риск ряда обменно-метаболических кардиальных изменений и болезней почек. МАЖБП связана с хронической болезнью почек (ХБП) и альбуминурией. Сообщается, что распространенность ХБП при МАЖБП у женщин колеблется от 20 до 55%. Это примерно вдвое выше, чем у пациенток без МАЖБП. Риск и тяжесть ХБП увеличиваются с утяжелением проявлений МАЖБП [24].

Микробиом кишечника также может играть важную роль в развитии МАЖБП за счет усиления печеночного липогенеза и продукции активных форм кислорода и создания провоспалительной среды, ведущей к повреждению печени, некрозу и фиброзу. В свою очередь, нарушения печеночного гомеостаза замыкают порочный круг дисбиоза кишечника.

¹ Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults — the evidence report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998;6(suppl.2):51S–209S.

Дисбиоз и недостаточность инфламмосомы являются типичными составляющими патофизиологии МАЖБП [25].

МЕТАБЕСИТУ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

Ожирение и МС связаны с более высоким риском возникновения и прогрессирования рака. Основные его факторы включают висцеральное ожирение, повышение уровня инсулина и влияние инсулиноподобного фактора роста 1, изменения уровней липидов, синтеза факторов роста, колебания уровней половых гормонов и медиаторов воспаления.

Увеличение резистентности к инсулину, содержания холестерина в сыворотке и экспрессии циклооксигеназы усиливает внутриклеточную и межклеточную передачу сигналов, стимулируя внутриопухольный стероидогенез и ангиогенез. Хроническое слабовыраженное воспаление при ожирении является важным механизмом, связывающим его с повышенным риском и прогрессированием рака [26].

Имеются убедительные доказательства того, что избыточная масса тела ассоциируется с риском рака как минимум 13 анатомических локализаций: аденокарциномы эндометрия, пищевода, почек и поджелудочной железы; гепатоцеллюлярной карциномы; рака кардиального отдела желудка; менингиомы; множественной миеломы; колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, рака яичников, желчного пузыря и щитовидной железы [27].

Ограничение потребления калорий и потеря массы противодействуют онкогенным свойствам ожирения. Кроме этого, лечение сопутствующих заболеваний при ожирении снижает риск возникновения и смертности от рака [26].

Выделяют связь между ожирением и раком, которая обусловлена несколькими небологическими механизмами. У лиц, страдающих ожирением, высока вероятность поздней диагностики и стертой клинической картины, что влечет за собой возможность неадекватного лечения и влияет на дальнейший прогноз заболевания [2]. Общеизвестно, что ожирение, будучи модифицируемым фактором, представляет собой важное звено профилактики и лечения рака в масштабах популяции [28].

Вместе с тем висцеральная жировая ткань играет важную роль в патогенезе некоторых видов рака, возможно, за счет синтеза в ней цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, которые оказывают провоспалительное влияние и связаны с онкогенными путями. Так, в метаанализе 12 проспективных когортных исследований доказана линейная связь между ожирением и РМЖ [29]. При увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м² риск развития РМЖ возрастал на 2%. Особенно сильно он увеличивался у женщин в постменопаузе, так как жировая ткань становится преобладающим местом продукции эстрогенов. Следовательно, женщины с ожирением имеют более высокие постменопаузальные уровни эстрогена и больше подвержены эстроген-зависимым пролиферативным эффектам. По данным литературы, при всех подтипах РМЖ ожирение снижает безрецидивную выживаемость и повышает общую смертность [30].

Рак почки, который по своей сути является метаболическим заболеванием, ассоциируется с МС. Некоторые гены, связанные с раком почки, например *MET*, *FLCN*, фумаратгидратаза, *VHL*, сукцинатдегидрогеназа В и сукцинатдегидрогеназа D, также участвуют в клеточных механизмах, ассоциированных с окислением, обработкой питательных веществ и образованием энергии. Эта метаболическая основа рака почки — потенциальная мишень для новых методов лечения [31].

ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

Воспалительные механизмы, лежащие в основе *metabesity*, повышают риск сосудистых и дегенеративных состояний. МС увеличивает скорость старения и ускоряет дегенерацию тканей, повышая риск опосредованной возрастом гибели клеток. Доказана связь ожирения с такими дегенеративными болезнями, как остеоартрит, деменция и ССЗ. В многоцентровом тайваньском исследовании выявлена взаимосвязь между МС и риском развития деменции: риск дегенеративных заболеваний на фоне ухудшения течения МС усиливается. Авторы предполагают, что ранняя диагностика и лечение МС позволят профилировать дегенеративные заболевания [32].

Metabesity связано с эндокринной адаптацией, включая изменения метаболизма витамина D. Дефицит и субоптимальные уровни витамина D, определяемые сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) < 20 нг/мл/л и < 20–30 нг/мл соответственно, ассоциируются с неблагоприятными метаболическими фенотипами, в т. ч. резистентностью к инсулину, диабетом и ССЗ.

Недостаточность витамина D как самостоятельное патологическое состояние тесно связана с ожирением. Изменения статуса витамина D и его метаболизма в почках и печени при ожирении можно объяснить повышенной секвестрацией жирорастворимого витамина в жировых тканях и механизмами отрицательной обратной связи из-за повышения уровня циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D₃. Кроме того, малоподвижный образ жизни людей с ожирением может уменьшить воздействие солнца на них, а в таких случаях нарушается адекватный синтез холекальциферола [33].

Metabesity отрицательно влияет на общее состояние здоровья и снижает качество жизни. Поэтому возникает потребность в воздействии на хроническое воспаление при ожирении. Препараты, уменьшающие массу тела, будут потенциально полезными, поскольку они могут помочь снизить уровни макрофагов жировой ткани, которые играют ключевую роль в воспалении, связанном с ожирением [34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Metabesity — клиническая проблема современной медицины, далекая от окончательного решения. Проанализировав данные литературы, можно выделить нижеследующие основные моменты.

- Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака многих локализаций, а возможно, и от всех причин.
- *Metabesity* отрицательно влияет на гормональный гомеостаз и системное воспаление в организме и тем самым увеличивает риск манифестации метаболического синдрома и дегенеративных заболеваний и состояний, включая деменцию.
- *Metabesity* — это сформировавшаяся пандемия с серьезными последствиями для общественного здравоохранения, с огромным клиническим, социально-экономическим и гуманистическим бременем.
- Чтобы предотвратить возникновение и прогрессирование *metabesity*, борьбу с малоподвижным образом жизни и нерациональным питанием следует начинать уже в раннем возрасте.

В заключение хотелось бы добавить, что один из принципов современной медицины — прогнозирование. Технологии прогноза направлены на своевременное выявление и облегчение осложнений, обусловленных пандемией *metabesity*, влекущих за собой долгосрочные последствия для здоровья женщин, включая снижение продолжительности и качества жизни.

Нобелевский лауреат по физике Нильс Бор однажды сказал, что «решение проблемы — это не вопрос, а ответ». Сказанное в полной мере относится к проблеме *metabesity*. Мир в целом не готов модифицировать образ жизни — снизить энергоизбыточное потребление и повысить физическую нагрузку на организм. Но медицина не стоит на месте. Интеграция научных достижений и многогранного клинического опыта позволяет врачам разных специальностей выбрать максимально верную тактику ведения пациенток с ожирением, направленную на снижение метаболических и онкологических рисков.

Для гинекологов самой значимой проблемой стал рак эндометрия, обогнавший по частоте и темпам распростране-

ния рак шейки матки. Более того, в отличие от рака шейки матки и молочной железы, нет скрининговых программ раннего обнаружения рака эндометрия. Только гинеколог может выявить на приеме женщину перименопаузального возраста с ожирением, гипертонической болезнью, зачастую — с диабетом, и направить ее на сонографическое определение толщины эндометрия.

Утолщенный эндометрий у таких женщин — основание для неременной гистероскопии и вакуум-аспирации с последующей морфологической верификацией диагноза. Другой перспективы снижения частоты рака эндометрия в мире пока не существует.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оразов М.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. — обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Муллина И.А., Артеменко Ю.С. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Рябова В.А. — поиск публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Orazov, M.R. — thematic publications reviewing, text of the article, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B. — thematic publications reviewing, manuscript preparation, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Mullina, I.A., Artemenko, Yu.S. — thematic publications search, processing and writing text of the article, analytical processing of the text; Ryabova, V.A. — thematic publications search, text of the article, analytical processing of the text.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ 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: omekan@mail.ru

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

Хамошина Марина Борисовна / Khamoshina, M.B. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Муллина Ирина Александровна / Mullina, I.A. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9914-6514. <https://orcid.org/0000-0002-5773-6399>. E-mail: 211irina2111@rambler.ru

Артеменко Юлия Сергеевна / Artemenko, Yu.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7954-6537. <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru

Рябова Валентина Андреевна / Ryabova, V.A. — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0003-4292-6728>. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Dietert R.R. et al. *Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. Toxicol. Sci.* 2018;162(1):36–42. DOI: 10.1093/toxsci/kfx233
- Raza S.A., Sabir S.S., Ali K.B., Ali C.A. et al. *Metabesity: expert panel recommendation for taking up the challenge by a multidisciplinary approach. J. Pak. Med. Assoc.* 2020;70(8):1418–24. DOI: 10.5455/JPMA.56654
- Gauthier B.R., Bermúdez-Silva F.J. *Advances in genetics of regeneration in metabesity. Genes (Basel).* 2019;10(5):383. DOI: 10.3390/genes10050383
- Fall T., Ingelsson E. *Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. Mol. Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740–57. DOI: 10.1016/j.mce.2012.08.018
- Heard-Costa N., Zillikens M.C., Monda K.L., Johansson A. et al. *NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genomewide association study from the CHARGE Consortium. PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000539
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E. et al. *Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature.* 2015;518(7538):197–206. DOI: 10.1038/nature14177
- Albuquerque D., Nóbrega C., Manco L., Padez C. *The contribution of genetics and environment to obesity. Br. Med. Bull.* 2017;123(1):159–73. DOI: 10.1093/bmb/ldx022
- Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. *Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. Arch. Intern. Med.* 2002;162(18):2074–9. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2074
- Staiano A.E., Broyles S.T., Gupta A.K., Katzmarzyk P.T. *Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1251–5. DOI: 10.1002/oby.20210
- Owens S., Gutin B., Ferguson M., Allison J. et al. *Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. J. Pediatr.* 1998;133(1):41–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70175-1
- Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. *Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. Metabolism.* 2019;92:98–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H. et al. *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch. Intern. Med.* 2002;162(16):1867–72. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1867

13. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016;118(11):1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
14. Abdullah A., Wolfe R., Stoelwinder J.U., de Courten M. et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40(4):985–96. DOI: 10.1093/ije/dyr018
15. Wedell-Neergaard A.S., Krogh-Madsen R., Petersen G.L., Hansen Å.M. et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194991. DOI: 10.1371/journal.pone.0194991
16. Hainer V., Toplak H., Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care.* 2009;32(suppl.2):S392–7. DOI: 10.2337/dc09-S346
17. Rueda-Clausen C.F., Ogunleye A.A., Sharma A.M. Health benefits of long-term weight-loss maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:475–516. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034434
18. Ma C., Avenell A., Bolland M., Hudson J. et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849
19. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2016;316(19):1997–2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450
20. Wang S., Cai R., Yuan Y., Varghese Z. et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7:39982. DOI: 10.1038/srep39982
21. Orio F., Muscogiuri G., Nese C., Palomba S. et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;207:214–19. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.026
22. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065–79. DOI: 10.2337/dc16-1728
23. Kanwar P., Nelson J.E., Yates K., Kleiner D.E. et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000114. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000114
24. Han E., Lee Y.H. Non-alcoholic fatty liver disease: the emerging burden in cardiometabolic and renal diseases. *Diabetes Metab. J.* 2017;41(6):430–7. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.6.430
25. Mokhtari Z., Gibson D.L., Hekmatdoost A. Nonalcoholic fatty liver disease, the gut microbiome, and diet. *Adv. Nutr.* 2017;8(2):240–52. DOI: 10.3945/an.116.013151
26. Allott E.H., Hursting S.D. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015;22(6):R365–86. DOI: 10.1530/ERC-15-0400
27. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
28. Sung H., Siegel R.L., Rosenberg P.S., Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health.* 2019;4(3):e137–47. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6
29. Liu K., Zhang W., Dai Z., Wang M. et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:143–51. DOI: 10.2147/CMAR.S144619
30. Devericks E.N., Carson M.S., McCullough L.E., Coleman M.F. et al. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(3):607–25. DOI: 10.1007/s10555-022-10043-5
31. Linehan W.M., Ricketts C.J. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2013;23(1):46–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.06.002
32. Fan Y.C., Chou C.C., You S.L., Sun C.A. et al. Impact of worsened metabolic syndrome on the risk of dementia: a nationwide cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(9):e004749. DOI: 10.1161/JAHA.116.004749
33. Pourshahidi L.K. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc. Nutr. Soc.* 2015;74(2):115–24. DOI: 10.1017/S0029665114001578
34. Grondhuis S.N., Aman M.G. Overweight and obesity in youth with developmental disabilities: a call to action. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2014;58(9):787–99. DOI: 10.1111/jir.12090
35. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L. et al. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol. Cell Endocrinol.* 2018;461:256–64. DOI: 10.1016/j.mce.2017.09.025
36. Maniar K., Moideen A., Bhattacharyya R., Banerjee D. Metformin exerts anti-obesity effect via gut microbiome modulation in prediabetics. *Med. Hypotheses.* 2017;104:117–20. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.001

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2023



Влияние терапии цервикальных неоплазий на иммунологические и апоптотические показатели

О.П. Виноградова¹, О.И. Артёмова² ✉, О.В. Епифанова¹

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

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка факторов иммунного ответа при терапии цервикальных неоплазий легкой степени тяжести на фоне вируса папилломы человека у пациенток фертильного возраста.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В рамках исследования было проведено обследование 210 пациенток фертильного возраста. Среди них было 150 пациенток с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и цервикальной интраэпителиальной неоплазией, установленной по результатам гистологического исследования. Контрольную группу составили условно-здоровые женщины без вирусной нагрузки. Пациенткам проводили ПАП-тест, расширенную кольпоскопию, определение типа ВПЧ и вирусной нагрузки. Пациенткам с подозрением на патологию цервикальной зоны проводили мультифокусную биопсию шейки матки. При анализе изменения зоны цервикса оценивали уровни интерферона- γ , интерлейкина-18, каспазы-3 и -9.

Результаты. У пациенток с цервикальной неоплазией легкой степени тяжести концентрация каспазы-3 и -9, интерферона- γ на первом этапе обследования была выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля, а уровень интерлейкина-18 достоверно ($p < 0,05$) ниже. Через 3 и 12 мес концентрации исследуемых маркеров достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей в группе контроля и значений до лечения. При этом в подгруппе, где проводилась терапия, через 12 мес уровень каспазы-3 и -9 был существенно ниже, чем в подгруппе, которая находилась под динамическим наблюдением без применения терапии, а уровень интерлейкина-18 через 10 дней и 12 мес — наоборот, существенно выше. Выявленные колебания показателей позволили обосновать использование иммунокорректирующей терапии для лечения неопластического процесса цервикальной зоны легкой степени.

Заключение. Результаты исследования позволяют оптимизировать подходы к терапии женщин фертильного возраста с цервикальными неоплазиями легкой степени тяжести на фоне ВПЧ.

Ключевые слова: генотипирование, каспаза-3, каспаза-9, апоптоз, цервикальная неоплазия, полимеразная цепная реакция, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли- α , вирусная нагрузка.

Для цитирования: Виноградова О.П., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Влияние терапии цервикальных неоплазий на иммунологические и апоптотические показатели. Доктор.Ру. 2023;22(1):16–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-16-20



Influence of Therapy of Cervical Neoplasias on Immunological and Apoptotic Parameters

O.P. Vinogradova¹, O.I. Artemova² ✉, O.V. Epifanova¹

¹ Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7 Stasova Str., Penza, Russian Federation 440060

² Penza State University; 40 Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026

ABSTRACT

Aim: Evaluation of immune response factors in the treatment of mild cervical neoplasia against the background of human papillomavirus in patients of childbearing age.

Design: Prospective study.

Materials and methods. The study included a survey of 210 patients of fertile age. Among them were 150 patients with human papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial neoplasia, established by histological examination. Patients underwent Pap test, extended colposcopy, determination of HPV type and viral load. Patients with suspected pathology of the cervical zone underwent multifocal biopsy of the cervix. When analyzing changes in the cervix zone, the levels of interferon- γ , interleukin-18, caspase 3 and 9 were evaluated.

Results. Among patients with cervical neoplasia of the first degree, the concentration of caspase 3, caspase 9 and interferon- γ at the first stage of the examination was higher ($p < 0.05$) than the values in the control group (among conditionally healthy women without viral load), while interleukin-18 was significantly lower ($p < 0.05$). In subgroups I and II, after 3 and 12 months, the concentrations of the studied parameters significantly differed from those in the control group and values before treatment ($p < 0.05$), while, after 12 months, the values of caspase 3 and caspase 9 in the subgroup where therapy was carried out (subgroup II) were significantly lower than in subgroup I. Also, among the patients, there was a statistical difference in the values of the cytokine series, however, the level of interleukin-18 in subgroup II after 10 days and 12 months was significantly higher than in subgroup I. fluctuations in indicators made it possible to justify the use of immunocorrective therapy for the treatment of a mild neoplastic process of the cervical zone.

Conclusion. The results of the study allow optimizing approaches to the treatment of women of childbearing age with mild cervical neoplasia on the background of HPV.

Keywords: genotyping, caspase-3, caspase-9, apoptosis, cervical neoplasia, polymerase reaction, interleukin-18, tumor necrosis factor- α , viral load.

For citation: Vinogradova O.P., Artemova O.I., Epifanova O.V. Influence of therapy of cervical neoplasias on immunological and apoptotic parameters. Doctor.Ru. 2023;22(1):16–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-16-20

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

ВВЕДЕНИЕ

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже к началу второй половины XXI в. летальность от рака шейки матки увеличится до 500 тыс. среди женского населения фертильного возраста [1, 2]. В арсенале врача акушера-гинеколога имеются скрининговые диагностические методики, однако все чаще выявляется несоответствие заключений онкоцитологического исследования и результатов гистологического, что, в свою очередь, снижает качество цервикального скрининга [3, 4]. Основным камнем преткновения остаются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), а именно цервикальные поражения легкой степени (CIN I) в сочетании с вирусом папилломы человека (ВПЧ), потому что именно для данных групп пациенток предусмотрена выжидательная тактика с надеждой на самоэлиминацию вируса, которая может приводить к прогрессированию заболевания [1, 5].

Целью исследования явилась оценка факторов иммунного ответа при терапии CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ у пациенток фертильного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 150 пациенток фертильного возраста (18–44 лет), не беременных и не в периоде лактации, которые обратились в амбулаторно-поликлиническое звено акушерско-гинекологической службы г. Пенза и г. Саранска в 2019–2023 гг. Контролем служила группа условно здоровых женщин (n = 60). Все пациентки были проинформированы о целях исследования и дали добровольное письменное согласие на участие в нем и публикацию своих данных. Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (протокол заседания № 7 от 14.11.2019), локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол заседания № 5 от 24.04.2018), локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия последипломного образования» (протокол заседания № 3 от 18.04.2019).

У всех пациенток методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени диагностирован ВПЧ, гистологически подтверждена CIN легкой степени тяжести. Учитывалась зона трансформации — 1 или 2 типа, а по результатам бактериоскопического и бактериологического методов исследования обязательным было заключение «нормоценоз». Обязательным условием было использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего исследования.

Пациентки с CIN легкой степени тяжести случайным образом были разделены на подгруппы:

- подгруппа I — 75 пациенток с CIN, которые находились под динамическим наблюдением без применения терапии;
- подгруппа II — 75 пациенток с CIN, которые получали терапию препаратом аллоферон по схеме согласно клиническим рекомендациям¹.

Пациенток до лечения и через 3 и 12 мес обследовали по общепринятым схемам согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130Н, проводили оценку локального иммунитета: определяли уровень интерлейкина-18 (ИЛ-18), интерферона-γ (ИФН-γ) и маркеров апоптоза — каспазы-3 и -9. Для этого собирали соскоб клеток слизистого слоя из канала шейки матки, помещали их в фосфатно-солевой буфер и доставляли в лабораторию для обработки методом иммуноферментного анализа. Эффективность терапии оценивали по снижению вирусной нагрузки (менее 3 lg) и положительной динамике ПАП-теста.

Полученные в рамках исследования результаты обрабатывали при помощи программного обеспечения «Statistica for Windows» («StatSoft»). Определяли разность конечных показателей и исходных данных по подгруппам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице* приведены результаты исследования цитокинового и апоптотического профилей среди условно здоровых

Таблица / Table

Значения цитокиновых и апоптотических изменений при CIN легкой степени тяжести
Significance of cytokine and apoptotic changes in mild CIN

Показатель	Группа контроля (n = 60)	Пациентки с CIN (n = 150) до лечения	Через 3 мес для каспазы-3 и -9/через 10 дней для ИЛ-18, ИФН-γ		Через 12 мес		Уровень достоверности			
			I (n = 75)	II (n = 75)	I (n = 75)	II (n = 75)	p1	p2	p3	p4
Каспаза-3, нг/мл	0,21 ± 0,04	2,98 ± 0,04*	2,38 ± 0,05* p4	1,71 ± 0,04* p1, p3	1,74 ± 0,04* p4	1,11 ± 0,05* p2, p3	0,04	0,03	0,02	0,04
Каспаза-9, нг/мл	0,29 ± 0,03	2,31 ± 0,04*	1,91 ± 0,05* p4	1,61 ± 0,04* p1, p3	1,6 ± 0,04* p4	1,51 ± 0,05* p2, p3	0,04	0,03	0,04	0,04
ИЛ-18, пг/мл	8,64 ± 0,08	9,89 ± 0,035*	8,93 ± 0,14* p4	12,61 ± 0,37 p1, p3	9,16 ± 0,3 p4	12,03 ± 0,37 p2, p3	0,03	0,03	0,03	0,08
ИФН-γ, пг/мл	88,54 ± 0,83	129,81 ± 1,82*	126,05 ± 1,61* p4	161,5 ± 5,53 p1, p3	116,12 ± 1,53 p4	119,31 ± 4,07 p2, p3	0,03	0,03	0,04	0,07

Примечание. *p ≤ 0,05 по сравнению с группой контроля. *p ≤ 0,05: p1 — по сравнению с подгруппой II (3 мес); p2 — по сравнению с подгруппой II (12 мес); p3, p4 — по сравнению с данными до лечения.

Note. *p ≤ 0.05 vs. controls. *p ≤ 0.05: p1 — vs. sub-group II (3 months); p2 — vs. sub-group II (12 months); p3, p4 — vs. pre-treatment values.

¹ Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» / Минздрав РФ. 2022. URL: https://сг.minzdrav.gov.ru/schema/597_1 (дата обращения 22.03.2023).

женщин и пациенток с ВПЧ до лечения. Уровень каспазы-3 и -9 достоверно отличался от такового в группе контроля, уровень ИФН- γ у пациенток с CIN был повышен в 1,6 раза.

Для следующего этапа согласно предложенному дизайну исследования применялся препарат аллоферон (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин), который имеет активность в отношении ВПЧ и может быть использован в терапии. Действие данного препарата объясняется увеличением идентификации антигенов вируса и уже инфицированных клеток естественными киллерами и остальными эффекторами естественного иммунитета. Принимая во внимание период полувыведения аллоферона (до 8 ч) и его противовирусную активность (до 7 сут), забор материала для оценки цитокинового профиля производили на 10-й день, а для исследования апоптотических звеньев — через 3 мес. Для выявления отдаленных эффектов терапии повторный анализ производили всем пациенткам из группы исследования на цитокиновые и апоптотические показатели через 12 мес согласно данным [6, 7].

Все результаты исследования цервикальной слизи до и после предложенных вариантов терапии достоверно отличались от показателей группы контроля. Уровень ИЛ-18 достиг максимальных значений на 10-е сутки у пациенток II подгруппы, в то время как в подгруппе I значения ИЛ-18 статистически не отличались от показателей до лечения.

Снижение уровня каспазы-3 и -9 в указанные сроки на фоне выбранной терапии можно объяснить лизисом пораженных ВПЧ клеток [8–10], который возможен после активации естественных киллеров и Т-лимфоцитов под действием аллоферона.

Согласно критериям эффективности выбранной терапии обязательным условием была оценка излеченности ВПЧ среди пациенток в группе исследования (рисунок). Благоприятным считалось снижение вирусной нагрузки (менее 3 lg вируса) или полное исчезновение ВПЧ и отсутствие интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов по данным жидкостной онкоцитологии.

В подгруппе II вирусная нагрузка снизилась и/или полностью не определялась через 3 мес у 30% обследуемых, а через 12 мес — уже у 64%. В подгруппе I максимальный эффект был достигнут только через 12 мес (20%).

По результатам цитологического обследования через 3 мес в подгруппе I у 8% пациенток заключение соответст-

вовало умеренной CIN, а у 4% — умеренной–выраженной CIN и лишь у 22% отсутствовали интраэпителиальные поражения. Через 12 мес изменения, характерные для CIN легкой степени тяжести, были только у 65% пациенток подгруппы I. Таким образом, цитологическая картина утяжелялась.

В подгруппе II, где проводилась терапия аллофероном, у 44% пациенток цитогарма соответствовала отсутствию интраэпителиальных поражений, а у 15% сохранились CIN легкой степени тяжести.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты изменения цитологической картины и вирусологической нагрузки можно объяснить тем, что при терапевтическом воздействии активировались процессы лизиса патологических клеток макрофагами, что, в свою очередь, приводило к повышенной продукции ИЛ-18 и повышению пролиферативной активности Т-лимфоцитов [11–13]. Такие изменения влекли за собой блокировку промежуточного звена апоптоза bcl-2, что делало возможным экспрессию конечных звеньев внутреннего и внешнего апоптоза каспазы-3 и -9 [14–16].

Анализируя эффективность различных методов ведения пациенток с CIN с учетом определения цитокинового профиля и апоптотических изменений, надо отметить, что значимые статистические различия были получены во всех подгруппах за 12 мес. Однако именно при терапевтическом воздействии аллоферона значения исследуемых маркеров были статистически ниже, чем значения до лечения, и стремились к показателям группы контроля. Такой эффект можно объяснить медикаментозной активацией естественных киллеров [12, 14], которые в дальнейшем запускали цитокиновые взаимодействия и тем самым способствовали прямому лизису пораженных клеток. Среди пациенток без терапии аллофероном, то есть без противовирусного лечения, клетки с ВПЧ были «скрыты» от Т-лимфоцитов именно за счет блокировки самим ВПЧ естественных киллеров [11, 12, 17].

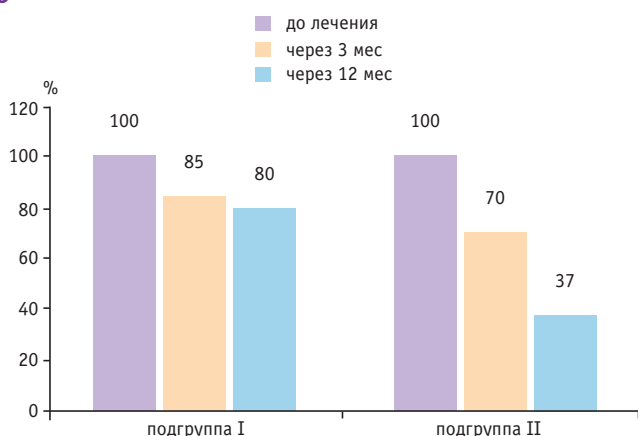
Значения ИФН- γ у пациенток с CIN легкой степени тяжести статистически не отличались от показателей группы контроля. Такой результат объясняется тем, что синтез ИФН- γ возможен только иммунокомпетентными клетками и только при полноспекторной реализации иммунного ответа [8, 14, 18]. Таким образом, специфический ответ клеточного иммунитета на разных этапах формирования CIN формируется под воздействием именно ВПЧ.

Статистически значимые различия между группой исследования с ВПЧ-зависимой патологией и группой контроля в уровне каспазы-3 и -9 ($p = 0,02$; $p = 0,03$) свидетельствуют об активации процессов апоптоза на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции. Активное воздействие ВПЧ на эпителиальный пласт цервикальной зоны обусловлено усилением стимуляции апоптотических рецепторов как на поверхности клетки, так и внутри. Этот процесс делает возможным формирование апоптоз-резистентного фенотипа клетки при CIN легкой степени тяжести, ассоциированной с ВПЧ [8, 14, 18].

Не менее интересным фактом оказалось изменение уровня ИЛ-18 в группе исследования и увеличение продукции ИФН- γ , которое объясняется активирующим действием ИЛ-18 при исследуемой патологии [9, 13].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что для реализации вирусологического атипического потенциала необходимо изменение апоптотических и иммунологических процессов в клетке, пусковым механизмом для которых будет являться интеграция генома ВПЧ в клетку. Снижение

Рис. Оценка эффективности и излеченности ВПЧ у пациенток с CIN легкой степени тяжести
Fig. Assessment of efficacy and HPV cure in patients with mild CIN



уровня ИЛ-18 является важным этапом в формировании ответа иммунной системы, т.к. основным элементом в данной цепи будет комплекс Т-лимфоцитов и CD8+, который определяется в цервикальном содержимом у пациенток с CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ. Данный каскад реакций взаимосвязан с супрессией онкобелка Е6 [10, 13, 14], т.к. при взаимодействии ИЛ-18 и данного онкобелка происходит индукция ИФН- γ [5, 16], что влечет блокировку клеточного иммунного ответа. В ходе исследования определены различные варианты профиля цитокинов, которые коррелируют с фагоцитарными реакциями и являются кислород-независимыми, что подтверждает влияние этих механизмов на формирование цервикальных неоплазий под влиянием ВПЧ [12, 17].

Апоптоз является физиологическим процессом в нормальной жизнедеятельности клетки. Поэтому экспрессия каспазы-3 и -9 у здоровых пациенток подтверждает течение программированной клеточной гибели в цервиксе [3, 5, 15, 18]. Формирование апоптотического ответа при CIN легкой степени тяжести подтверждается статистически значимыми отличиями значений каспазы-3 и -9 от значений группы условно здоровых женщин. Такие результаты позволяют сделать вывод о том, что при проникновении вируса в клетку происходит стимуляция апоптотических центров, которые активируются для ликвидации пораженного участка.

Установлено, что по принципу прямой связи активация ИФН- γ осуществляется ИЛ-18 [14, 16, 18], но концентрация ИФН- γ различалась между подгруппами: в подгруппе I значения были достоверно выше, чем в подгруппе II. Однако через 12 мес уровень ИФН- γ стал ниже, чем в группе условно здоровых женщин. Такие колебания могут объясняться снижением репликативной активности вируса и/или устранением воспалительного компонента в цервикальной зоне.

Колебания значений каспазы-3 и -9 среди пациенток подгруппы, где проводилась терапия, связаны непосредственно с процессами лизиса клеток, пораженных вирусом. Это становится возможным при повышении активности Т-лимфоцитов под влиянием терапии аллофероном.

Процесс апоптоза способен активироваться по двум направлениям: внешнему и внутреннему, для них необходим триггер, воздействующий на рецепторные механизмы клеток. Согласно данным проведенного исследования таким катализатором может выступать ВПЧ [11, 16, 17]. Находясь в эписомальной форме, ВПЧ уже может оказывать влияние на жизненные функции клетки, стимулируя рецепторы апоптоза на мембране и воздействуя на митохондрии [16, 18]. Тем самым происходит стимуляция апоптотического механизма при CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы были получены результаты обследования пациенток фертильного возраста с CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ, которые объясняют механизмы формирования патологии на клеточном уровне. Определена оптимальная тактика лечения пациенток с CIN легкой степени тяжести и ВПЧ.

При проведении научного исследования выявлена тенденция к снижению концентрации или полному отсутствию ВПЧ у пациенток, которые получали противовирусную терапию, относительно пациенток, которые находились под наблюдением. Результаты работы обосновывают использование комплексного подхода к терапии с применением препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, у пациенток с CIN легкой степени тяжести, что также позволяет предупредить прогрессию патологии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Артёмова О.И. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Епифанова О.В. — отбор, анализ и интерпретация данных, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vinogradova O.P. — development of study design, analysis and interpretation of data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Artemova O.I. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Epifanova O.V. — selection, analysis and interpretation of data, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 7 от 14.11.2019), локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол заседания № 5 от 24.04.2018), локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 3 от 18.04.2019).

The study was conducted with the informed consent of the patients. The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Samara State Medical University (protocol No. 7, November 14, 2019), local ethics committee of the Penza State University (protocol No. 5, April 24, 2018), local ethics committee of the Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 3, April, 18, 2019).

Об авторах / About the authors

Виноградова Ольга Павловна / Vinogradova, O.P. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 1750-4324. <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>. E-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com
 Епифанова Ольга Викторовна / Epifanova O.V. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 3442-6053. <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>. E-mail: epifanova.vrt@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):113–120. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Monitoring of patients with cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(1):113–120. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-113-120
2. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру*. 2022; 21(1):54–58. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artyomova O.I., Epifanova O.V. Cervical intraepithelial neoplasia II degree: the effectiveness of antiviral therapy. *Doctor.Ru*. 2022; 21(1):54–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
3. Kocken M., Helmerhorst T., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a longterm multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;12(5):441–450. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)70078-X
4. Chen L., Liu L., Tao X. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019;54(8):534–540. DOI: 10.3760/cta.j.issn.0529-567x.2019.08.006
5. Виноградова О.П., Артёмова О.И. Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки. *Доктор.Ру*. 2020;19(8):80–85. 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
6. Loopik D., IntHout J., Ebisch R. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecol. Oncol*. 2020;157(1):195–201. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.023
7. Joura E., Garland S., Paavonen J. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2019;344:e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
8. Kanayama S., Nakagawa E., Ueno S. et al. Outcomes of laser conization for cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and microinvasive cervical cancer. *World J. Oncol*. 2017;5(2):62–67. DOI: 10.14740/wjon799w
9. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Изменение факторов иммунного ответа при терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(6):71–77. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Changes in immune response factors in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Siberian Medical Review*. 2022;(6):71–77. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-6-71-77
7. Massad L., Einstein M., Huh W. 2017 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol*. 2018;121(4):829–846. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34
8. Morrell S., Qian L. A whole-population profile of HPV testing as a test of cure for high grade cervical dysplasia in NSW, Australia. *J. Med. Screen*. 2018;21(3):151–162. DOI: 10.1177/0969141314542667
9. Lahousen M., Pickel H. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet. Gynecol*. 2019;99(2):193–196. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01683-0
10. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):68–77. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):68–77. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-68-77
11. Soutter W., Moss B., Peryman K., Kyrgiou M. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2018;91(9):1103–1108. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2018.01477.x
12. Velentzis L., Brotherton J., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
13. Wang X., Li L., Bi Y., Wu H. The effects of different instruments and suture methods of conization for cervical lesions. *Sci. Rep*. 2019;9(1):19114. DOI: 10.1038/s41598-019-55786-4
14. Weinmann S., Naleway A., Swamy G. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One*. 2017;12(1):0165276. DOI: 10.1371/journal.pone.0165276
15. Athanasiou A., Veroniki A., Efthimiou O. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group. *BMJ Open*. 2019;9(8):028008. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028008

Поступила / Received: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.04.2023



Клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики при внутриматочной перегородке

О.В. Сафронов, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.В. Сафронова, Г.Н. Мшак-Манукян ✉, А.О. Сафронов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме при внутриматочной перегородке.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ эффективности метропластики, особенностей течения операции, послеоперационного периода, состояния эндометрия и репродуктивной функции у 39 женщин (1-я группа), прооперированных с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме, и 19 пациенток (2-я группа), пролеченных с помощью биполярной электроэнергии.

Результаты. При применении предложенного метода метропластики статистически значимо чаще рассечение внутриматочной перегородки было оптимальным (82,05%) ($p < 0,001$). Морфологическая структура эндометрия после метропластики у пациенток 1-й группы значимо чаще соответствовала фазе менструального цикла (86,36%; $p = 0,044$) и реже была изменена за счет проявлений периваскулярного фиброза (12 (54,55%) из 22; $p = 0,037$). У большинства женщин 1-й группы беременность завершилась своевременными родами — 15 (71,43%) из 21 ($p = 0,013$).

Заключение. Предложенная методика метропластики является эффективным и безопасным способом рассечения внутриматочной перегородки, положительно влияющим на репродуктивную функцию.

Ключевые слова: внутриматочная перегородка, гистероскопическая метропластика, репродуктивная функция.

Для цитирования: Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н., Сафронов А.О. Клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики при внутриматочной перегородке. Доктор.Ру. 2023;22(1):21–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-21-27

Clinical and Morphological Evaluation of the Effectiveness of Ambulatory Hysteroscopic Metroplasty in Case of Intrauterine Septum

O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, I.V. Safronova, G.N. Mshak-Manukyan ✉, A.O. Safronov

South-Ural State Medical University; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092



ABSTRACT

Aim: Clinical and morphological evaluation of the effectiveness of the hysteroscopic metroplasty using the pulsed diode laser in case of the intrauterine septum.

Design: Retrospective comparative study.

Materials and methods. A comparative analysis of the effectiveness of the metroplasty, specific features of the course of the surgery, postoperative period, status of the endometrium and reproductive function was performed in 39 women (1st group) who underwent the surgery with the use of the pulsed diode laser and 19 patients (2nd group) who underwent bipolar electrosurgery.

Results. When using the proposed method of metroplasty, the dissection of the intrauterine septum was statistically significantly more often optimal (82.05%) ($p < 0.001$). The morphological structure of the endometrium after metroplasty in patients of the 1st group significantly more often corresponded to the phase of the menstrual cycle (86.36%; $p = 0.044$) and was less often changed due to manifestations of perivascular fibrosis (12 (54.55%) of 22; $p = 0.037$). In most women of the 1st group, pregnancy ended in timely delivery — 15 (71.43%) out of 21 ($p = 0.013$).

Conclusion. The proposed method of metroplasty is an effective and safe method of dissection of the intrauterine septum, which has a positive effect on reproductive function.

Keywords: intrauterine septum, hysteroscopic metroplasty, reproductive function.

For citation: Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Safronova I.V., Mshak-Manukyan G.N., Safronov A.O. Clinical and morphological evaluation of the effectiveness of outpatient hysteroscopic metroplasty for intrauterine septum. Doctor.Ru. 2023;22(1):21–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-21-27

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочная перегородка (ВП) является наиболее распространенной аномалией развития матки, которая встречается у женщин репродуктивного возраста с частотой 2–3%. Истинная частота этого порока неизвестна, так как у многих

пациенток он не проявляется клинически. В то же время ВП может быть причиной бесплодия, невынашивания и других осложнений беременности. Так, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды наблюдаются у 4,17–94,44%, бесплодие — у 1,0–45,71% пациенток с ВП [1–7].

✉ Мшак-Манукян Гоар Норайровна / Mshak-Manukyan, G.N. — E-mail: gohar_m-m@mail.ru

Оптимальным способом оперативного лечения при ВП в настоящее время считается гистероскопическая метропластика. Пристальное внимание уделяется разработке амбулаторных методов лечения этого заболевания с использованием гистероскопов малого диаметра [8–10].

Расщепление ВП на оптимальную глубину имеет большое значение. Недостаточное рассечение не устраняет репродуктивные нарушения, чрезмерное может привести к несостоятельности стенки матки при последующей беременности. Наиболее простой способ контроля глубины рассечения — визуальная оценка формы полости матки, структуры рассеченных тканей, а также оценка болевой чувствительности. Применение градуированного маточного зонда, ультразвукографии, лапароскопического контроля повышает безопасность оперативного вмешательства, позволяет рассечь ВП на достаточную глубину, но усложняет проведение операции [6, 11].

В настоящее время для рассечения ВП используют эндоскопические ножницы, различные виды резектоскопов с монополярными и биполярными электродами [3, 4, 6]. Применение в широкой практике лазеров было ограничено высокой стоимостью оборудования. Появление более дешевого диодного лазера расширило возможности использования лазерной энергии в лечении гинекологических заболеваний.

Энергия диодного лазера позволяет выполнять операции с большей точностью и минимальным воздействием на здоровые ткани, проводить лечение внутриматочной патологии с помощью гистероскопов малого диаметра, обеспечивая минимальную травматизацию тканей шейки и полости матки [8].

Лазерное излучение в импульсном режиме уменьшает эффект теплопередачи в ткани за счет наличия периодов «костывания» и дает более предсказуемые результаты по сравнению с постоянным режимом излучения, его использование оправдано при вмешательствах, требующих минимального повреждения окружающих тканей и уменьшения выраженности послеоперационных воспалительных изменений [12]. Однако клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики с применением энергии диодного лазера в импульсном режиме при ВП не проводилась.

Цель исследования: клинико-морфологическая оценка эффективности амбулаторной гистероскопической метропластики с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме при ВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 58 пациенток с ВП, проходивших лечение на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в период с 2016 по 2021 г. Первую группу составили 39 женщин, у которых проведена метропластика при помощи гистероскопа малого диаметра, излучения диодного лазера в импульсном режиме и тупых эндоскопических ножниц размером 5 Fr. Из них у 34 имела место неполная, у 5 — полная ВП.

Во 2-ю группу вошли 19 пациенток, прооперированных с помощью гистероскопа малого диаметра, биполярного углового мини-электрода и эндоскопических ножниц. Из них у 16 наблюдалась неполная, у 3 — полная ВП. Патоморфологические исследования проводили на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Критерии включения: наличие ВП, письменное информированное согласие на участие в исследовании, наличие и доступность медицинской документации. Критерии

невключения: отсутствие или недоступность медицинской документации, отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Научная работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 18.05.2019 г.). Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Для оценки размеров ВП и решения вопроса о глубине ее рассечения перед операцией исследовали коронарный срез матки, полученный при трансвагинальном УЗИ в 3D-режиме с помощью прибора Voluson E10 (GE Healthcare), дающего объемное изображение. Исследование проводили на 19–22-й день менструального цикла.

При постановке диагноза ВП использовали диагностические критерии и классификацию Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) и Европейского общества гинекологической эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) [2]. В процессе исследования рассчитывали длину ВП, подлежащей рассечению. При проведении расчетов учитывали, что после рассечения ВП толщина стенки матки в дне должна составить не менее 10 мм.

Гистероскопическую метропластику при ВП осуществляли в амбулаторных условиях под внутривенной анестезией, в ранней фолликулярной фазе менструального цикла. Лекарственные препараты, уменьшающие толщину эндометрия и облегчающие введение гистероскопа через цервикальный канал в полость матки, не применяли.

Использовали проточный гистероскоп по ВЕТТОСНИ (K. Storz, Германия) диаметром 4–5 мм, с овальной формой тубуса, жесткой 30° оптикой и рабочим каналом 5 Fr. Гистероскоп вводили в полость матки без дилатации цервикального канала. Полость матки расширяли раствором хлорида натрия (0,9% NaCl) с помощью гистеропомпы. Поток жидкости — 250 мл/мин, давление в полости — 80–100 мм рт. ст.

Расщепление неполной ВП осуществляли с помощью отечественного диодного лазера «ЛАХТА-МИЛОН», Группа компаний «МИЛОН» (ООО «Квалитек», ООО «МИЛОН-Лазер», Россия) с выходной оптической мощностью от 0 до 40 Вт, длиной волны 970 нм, в импульсном режиме и эндоскопических ножниц. Энергию лазера подводили к тканям с помощью волоконного световода, состоящего из кварцевого волокна, покрытого снаружи полимерной оболочкой, с диаметром поперечного сечения 600 мкм. Перед операцией готовили рабочий элемент волоконного световода путем удаления полимерной оболочки с кварцевого волокна. Длина рабочего элемента должна быть равна длине перегородки, подлежащей рассечению.

После достижения оптимальной визуализации полости матки лазерный световод вводили в полость матки через инструментальный канал гистероскопа и подводили к наиболее выступающей в полость матки части ВП. Рабочий элемент лазерного световода кратковременно погружали в ткани ВП на середине расстояния между передней и задней стенкой матки. В процессе погружения рабочего элемента происходит вапоризация тканей ВП с формированием канала, длина которого соответствует длине перегородки, подлежащей иссечению.

Отступив 1–2 мм вправо и влево от первого канала, аналогичным образом создавали дополнительные каналы меньшей глубины за счет неполного погружения рабочего элемента в ткани. Количество формируемых каналов зависит от ширины ВП. В дальнейшем ткани ВП между сформированными каналами рассекали с использованием тупых эндоскопических ножниц 5 Fr, введенных в полость матки через

инструментальный канал гистероскопа. Метропластику проводили без использования дополнительных методов контроля глубины рассечения перегородки.

При полной ВП применяли двухэтапную методику метропластики. Во время первого этапа рассекали большую часть ВП традиционным методом путем перемещения световода лазера от правой поверхности перегородки к левой и в обратном направлении, от вершины к основанию, вдоль срединной плоскости перегородки. В результате формировали неполную ВП. Рассечение оставшейся части ВП производили через 2 месяца, в ранней фолликулярной фазе менструального цикла, по методике, описанной выше.

При метропластике биполярным угловым мини-электродом и эндоскопическими ножницами у пациенток с неполной ВП рассекали три четверти ВП, а оставшуюся часть разрезали ножницами. Для контроля глубины рассечения ВП ножницами использовали клинические критерии, предложенные S. Bettocchi и соавт. [13]. При полной ВП метропластику проводили в два этапа. На первом этапе биполярным электродом рассекали большую часть ВП и формировали неполную ВП, дорассечение ВП осуществляли во время второго этапа метропластики через 2 месяца.

В течение 2 часов после операции контролировали общее состояние женщины, АД, частоту сердечных сокращений и дыхания, количество крови, выделявшейся из половых путей. Через 2 часа пациентка покидала амбулаторное учреждение.

На 7–8-й день третьего менструального цикла от момента гистероскопической метропластики производили диагностическую гистероскопию для исключения внутриматочных синехий и визуальной оценки состояния эндометрия в области рассеченной перегородки.

Эффективность метропластики при неполной ВП оценивали при контрольной эхографии в 3D режиме на 19–22-й день третьего после операции менструального цикла. Проводили сравнительный анализ формы полости матки до и после операции на уровне коронарного среза, измерение толщины стенки матки в дне и расстояния от линии, соединяющей устья маточных труб, до наиболее удаленной точки сформированного в процессе операции внутреннего контура дна матки.

Эффективность рассечения ВП оценивали в соответствии с критериями, предложенными A. Di Spiezio Sardo соавт. [14]. Результат операции считали оптимальным, если остаточная часть перегородки отсутствовала, полость матки принимала нормальную треугольную форму, толщина стенки матки в дне была не менее 10 мм, а остаточный фрагмент перегородки был менее 50% толщины стенки матки и составлял менее 5 мм.

При длине остаточного сегмента перегородки 5–10 мм результат считали субоптимальным. В том случае, когда

расстояние от линии, соединяющей устья маточных труб, до наиболее удаленной точки внутреннего контура дна матки превышало 10 мм, метропластику считали неполной, а дорассечение перегородки производили с помощью эндоскопических ножниц при офисной гистероскопии через 2 месяца от момента гистероскопической метропластики.

В ходе сравнительного анализа гистероскопической метропластики с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме и биполярной электроэнергии оценивали эффективность рассечения ВП, продолжительность операции (время от момента введения гистероскопа в полость матки до его извлечения после рассечения ВП), объем интраоперационной кровопотери, количество жидкости, используемой для расширения полости матки, частоту интраоперационных осложнений, особенности течения послеоперационного периода на протяжении 7 суток (наличие кровянистых выделений из половых путей, боли внизу живота, повышение температуры тела).

Сравнительный анализ влияния энергии диодного лазера в импульсном режиме и биполярной энергии на эндометрий проводили на основании морфологического исследования состояния слизистой оболочки матки. Материал для патоморфологического исследования получали у всех пациенток при проведении пайпель-биопсии на 7–8-й день менструального цикла, предшествовавшего метропластике, и на 7–8-й день третьего после операции менструального цикла. У пациенток 1-й и 2-й групп, планировавших беременность, дополнительное исследование эндометрия на 20–22-й день пятого после метропластики менструального цикла. Гистологические картины трактовали, используя общепринятые критерии [15].

Репродуктивную функцию пациенток оценивали на протяжении 36 месяцев после гистероскопической метропластики.

Статистическую обработку данных делали с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, версия 16.49. Для номинальных данных рассчитывали частоту и относительную частоту (%). При сравнении групп использовали критерий χ^2 Пирсона и критерий Фишера. Признаки, распределение которых отличалось от нормального, представили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q2), количественные признаки с нормальным распределением — средним значением (M) и стандартным отклонением (m). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. При критерии значимости меньше 0,0001 указывали $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту — 30,85 (29,35; 32,35) и 32,37 (29,91; 34,83) года ($p = 0,301$), по показаниям к проведению метропластики, параметрам ВП (табл. 1, 2).

Таблица 1 / Table 1

Показания к гистероскопической метропластике при внутриматочной перегородке, n (%) Indications for hysteroscopic metroplasty in intrauterine septum, n (%)

Показания	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 19)	P
Привычное невынашивание беременности (O03, O02.1, O60)	10 (25,64)	7 (36,84)	0,379
Первичное бесплодие (N97)	15 (38,46)	3 (15,79)	0,080
Вторичное бесплодие (N97)	4 (10,26)	1 (5,26)	0,221
Невынашивание беременности и вторичное бесплодие (O60, O03, O02.1, N97)	8 (20,51)	7 (36,84)	0,175
Внутриматочная перегородка, класс U2a или U2b по классификации European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society of Gastrointestinal Endoscopy	2 (5,13)	1 (5,26)	0,983

Результаты гистероскопической метропластики приведены в *таблице 3*. Как видно из представленных данных, оптимальное рассечение ВП статистически значимо чаще наблюдалось в 1-й группе — 32 (82,05%) случая, а субоптимальное — во 2-й группе (12 (63,16%) наблюдений) ($p < 0,001$). Число пациенток с неполным рассечением ВП в обеих группах статистически значимо не различалось.

Средняя продолжительность операции у пациенток 1-й и 2-й групп оказалась практически одинаковой и составила $22,67 \pm 0,73$ и $21,11 \pm 2,72$ минуты ($p = 0,279$). Кровопотеря при операции у женщин 1-й группы была несколько меньше, чем во 2-й группе, — $6,08 \pm 2,78$ мл против $8,58 \pm 3,92$ мл, однако выявленная разница статистически незначима ($p = 0,307$). Количество жидкости, используемой для расширения полости матки, при операции в 1-й и 2-й группах не различалось и составило 550 (450; 650) и 580 (480; 680) мл. Интраоперационные осложнения отсутствовали.

В послеоперационном периоде кровянистые выделения из половых путей в течение 3 дней имели место у 15 (38,46%) пациенток 1-й группы и 7 (36,84%) 2-й группы ($p = 0,905$), в течение 4–7 дней — у 24 (61,54%) и 12 (63,16%) соответственно ($p = 0,905$). Боли внизу живота в течение первых

4 суток наблюдались только после операций с использованием биполярной электроэнергии — 2 (10,53%) случая, пациентки 1-й группы боли не отмечали ($p = 0,039$). Осложнения в послеоперационном периоде не зарегистрированы.

Контрольное гистероскопическое исследование, проведенное через 2 месяца после метропластики, показало, что после операций с использованием лазерной энергии в импульсном режиме внутриматочные синехии формировались реже, чем после применения биполярной электроэнергии, — у 4 (10,26%) из 39 пациенток 1-й группы и 3 (15,79%) из 19 во 2-й группе, однако частота этого осложнения в исследуемых группах статистически значимо не различалась ($p = 0,544$). Неполное восстановление эндометрия в области послеоперационной раны наблюдалось у равного количества пациенток 1-й и 2-й групп — 6 (15,39%) и 3 (15,79%) случая ($p = 0,968$).

Морфологическая оценка состояния эндометрия, проведенная на 7–8-й день менструального цикла, предшествовавшего метропластике, выявила, что частота хронического эндометрита вне обострения воспалительного процесса и низкой степени активности и выраженности воспаления, проявлений периваскулярного фиброза у женщин исследуемых групп не различалась (*табл. 4*). Через

Таблица 2 / Table 2

Параметры внутриматочной перегородки, n (%)
Intrauterine septum parameters, n (%)

Параметр	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 19)	P
Размер перегородки 1/3 длины полости матки	21 (53,85)	10 (52,63)	0,931
Размер перегородки 1/2 длины полости матки	2 (5,13)	2 (10,53)	0,446
Размер перегородки 2/3 длины полости матки	11 (28,20)	4 (21,05)	0,559
Полная перегородка	5 (12,82)	3 (15,79)	0,758
Узкая внутриматочная перегородка	12 (30,77)	3 (15,79)	0,221
Широкая внутриматочная перегородка	27 (69,23)	16 (84,21)	0,221

Таблица 3 / Table 3

Результаты гистероскопической метропластики, n (%)
Hysteroscopic metroplasty results, n (%)

Эффективность рассечения перегородки (размеры остаточного сегмента)	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 19)	P
Оптимальное рассечение (< 5 мм)	32 (82,05)	6 (31,58)	< 0,001
Субоптимальное рассечение (5–10 мм)	6 (15,39)	12 (63,16)	< 0,001
Неполное рассечение (> 10 мм)	1 (2,56)	1 (5,26)	0,597

Таблица 4 / Table 4

Результаты морфологической оценки состояния эндометрия до операции, n (%)
Results of pre-surgery morphological evaluation of endometrium, n (%)

Характеристики	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 19)	P
Хронический эндометрит вне обострения воспалительного процесса	14 (35,90)	5 (26,31)	0,466
Хронический эндометрит низкой степени активности и выраженности воспаления	25 (64,10)	12 (63,16)	0,944
Отсутствие морфологических проявлений хронического эндометрита	0	2 (10,53)	0,039
Проявления периваскулярного фиброза	32 (82,05)	14 (73,68)	0,460

2 месяца после метропластики она также была почти одинаковой (табл. 5). Увеличилось число участниц без морфологических проявлений хронического эндометрита и периваскулярного фиброза.

В послеоперационном периоде 6 (15,39%) пациенток 1-й группы и 4 (21,05%) 2-й группы отказались от планирования беременности. Морфологическое исследование эндометрия на 20–22-й день пятого после метропластики менструального цикла провели у 22 из 33 (84,62%) женщин 1-й группы и 11 из 15 (78,95%) участниц 2-й группы, планировавших беременность. Анализ данных гистологического исследования показал, что соответствие строения эндометрия стадии и фазе менструального цикла наблюдалось у большего количества пациенток 1-й группы — 19 (86,36%) из 22 случаев против 6 (54,55%) из 11 во 2-й группе ($p = 0,044$), отсутствие морфологических проявлений хронического эндометрита статистически значимо чаще отмечалось у женщин 1-й группы — 12 (54,55%) наблюдений против 2 (18,18%) во 2-й группе ($p = 0,046$), число пациенток с хроническим эндометритом вне обострения — 8 (36,36%) и 6 (54,55%) ($p = 0,319$), с хроническим эндометритом низкой степени активности и выраженности воспаления — 2 (9,09%) и 3 (27,27%) ($p = 0,170$). Морфологические проявления периваскулярного фиброза статистически значимо чаще наблюдались у пациенток 2-й группы — 10 (90,91%) против 12 (54,55%) случаев в 1-й группе ($p = 0,037$).

Репродуктивную функцию оценивали у 27 женщин 1-й группы и 13 из 2-й группы; 6 участниц 1-й группы и 2 женщины 2-й группы после проведения гистероскопической метропластики по различным причинам отказались от дальнейшего планирования беременности. Информация о состоянии репродуктивной функции у 6 женщин 1-й группы и у 4 пациенток 2-й группы была недоступна.

Проведенный анализ показал, что у участниц 1-й группы прошло меньше времени между метропластикой и наступлением беременности, чем у женщин 2-й группы, — $7,33 \pm 3,7$ против $15,91 \pm 4,66$ месяца соответственно ($p < 0,005$). Частота наступления беременности после метропластики с использованием лазерной энергии в импульсном режиме и биполярной электроэнергии статистически значимо не различалась — 21 (77,78%) из 27 и 9 (69,23%) из 13 случаев соответственно ($p = 0,559$).

Беременность у женщин 1-й группы чаще завершалась своевременными родами — 15 (71,43%) против 2 (22,22%) ($p = 0,013$). Преждевременные роды произошли у 1 (4,76%) пациентки 1-й группы и 1 (11,11%) 2-й группы ($p = 0,523$). Большинство пациенток обеих групп родоразрешены путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с проведенной метропластикой, — 12 (75%) из 16 и 2 (66,67%) из 3 ($p = 0,764$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При применении предложенной методики гистероскопической метропластики ВП статистически значимо чаще была рассечена оптимально (82,05% против 31,58% при операциях, проведенных биполярным мини-электродом). Данные об эффективности различных методов гистероскопической метропластики, представленные в литературе, разноречивы. Так, L. Nappi и соавт. сообщают о 100% эффективности метропластики с использованием гистероскопа малого диаметра и диодного лазера, основанной на визуальной оценке рассекаемых тканей и анализе болевых ощущений пациентки. S. Vigoueux и соавт. провели рассечение ВП на достаточную глубину под трансабдоминальным ультразвуковым контролем в 81,6% случаев. В этих исследованиях результат операции считался оптимальным, если длина оставшегося после рассечения фрагмента ВП была не более 5–10 мм [16, 17].

В нашем исследовании применялись более строгие критерии оценки качества проведенной операции — ВП считалась рассеченной на оптимальную глубину, если ее остаточный сегмент не превышал 5 мм.

Такие же критерии оценки эффективности рассечения ВП, как в нашей работе, использовали A. Di Spiezio Sardo и соавт. Применяя для контроля глубины рассечения ВП биполярным мини-электродом и эндоскопическими ножницами градуированный маточный зонд, авторы добились оптимальных результатов в 71,5% случаев [14]. В сравнении с данными этого исследования предложенный нами метод гистероскопической метропластики показал более высокую эффективность и не требовал дополнительного инструментального контроля глубины рассечения ВП.

Средняя продолжительность операций, проведенных с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме и биполярного мини-электрода, в нашем исследовании существенно не различалась и составляла $22,67 \pm 0,73$ и $21,11 \pm 2,72$ минуты. Это сопоставимо с данными о продолжительности операции в исследовании Z. Wang и соавт., которые проводили метропластику за 10–20 минут при использовании биполярного резектоскопа. Однако в работе L. Nappi и соавт. время, затраченное на рассечение ВП с помощью диодного лазера, оказалось меньше — $13,16 \pm 1,33$ минуты [6, 16].

Применение гистероскопа малого диаметра позволяет проводить метропластику без расширения и травматизации цервикального канала, облегчает манипуляции в полости матки и определяет меньшую частоту интраоперационных осложнений. Меньшую кровопотерю в нашем исследовании у пациенток 1-й группы ($6,08 \pm 2,78$ мл) можно объяснить способностью диодного лазера с длиной волны 970 нм обеспечивать более эффективные абляцию и вапоризацию тканей [16].

Таблица 5 / Table 5

Результаты морфологической оценки состояния эндометрия после операции, n (%)

Results of post-surgery morphological evaluation of endometrium, n (%)

Характеристики	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 19)	P
Хронический эндометрит вне обострения воспалительного процесса	18 (46,15)	10 (52,63)	0,643
Хронический эндометрит низкой степени активности и выраженности воспаления	5 (12,82)	6 (31,58)	0,087
Отсутствие морфологических проявлений хронического эндометрита	16 (41,03)	3 (15,79)	0,055
Отсутствие проявлений периваскулярного фиброза	35 (89,74)	19 (100,00)	0,148

Перегрузка сосудистого русла пациентки жидкостью, применяемой для расширения полости матки, является серьезным осложнением гистероскопических операций. В нашем исследовании количество жидкости, используемой при проведении метропластики, в 1-й и 2-й группах составило 550 (450; 650) и 580 (480; 680) мл, что исключает возможность формирования указанного осложнения. Это сопоставимо с данными К.К. Роу и соавт., которые показали, что при использовании резектоскопа малого диаметра для расширения полости матки расходуется в 2 раза меньше жидкости, чем при применении резектоскопа стандартных размеров [18].

В нашем исследовании жалобы на боли внизу живота в течение 4 суток послеоперационного периода предъявляли только женщины (10,53%), прооперированные с использованием биполярной электроэнергии. Отсутствие боли у пациенток, прооперированных с помощью энергии диодного лазера в импульсном режиме, можно связать с менее глубоким тепловым воздействием энергии диодного лазера на ткани.

Заживление раневой поверхности после рассечения ВП у пациенток 1-й и 2-й групп существенно не различалось. У 15,39% и 15,79% женщин после метропластики с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме и биполярной электроэнергии спустя 8 недель область послеоперационной раны не была покрыта эндометрием. Данные нашего исследования совпадают с результатами исследования М. Carrera и соавт., которые зафиксировали неполное восстановления эндометрия в области операционной раны после метропластики с использованием электроэнергии у 19% женщин, и отличаются от данных S. Оно и соавт., наблюдавших полное восстановление эндометрия в области рассечения перегородки через 2 месяца [19, 20].

Результаты морфологического исследования эндометрия показали, что гистологическая структура слизистой оболочки матки у пациенток обеих групп через 2 месяца после операции существенно не различалась. Спустя 5 месяцев у статистически значимо большего числа женщин, пролеченных с помощью энергии диодного лазера в импульсном режиме, наблюдалось соответствие структуры слизистой оболочки матки стадии и фазе менструального цикла (86,36%), отсутствовали морфологические признаки хронического эндометрита (54,55%) и проявления периваскулярного фиброза (54,55%).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Сафронов О.В. — разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Казачкова Э.А. — разработка дизайна исследования, интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, проверка критически важного содержания; Казачков Е.Л. — разработка дизайна исследования, интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Мшак-Манукян Г.Н., Сафронов А.О. — сбор, анализ и интерпретация данных; Сафронова И.В. — статистическая обработка данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Safronov, O.V. — development of research design, collection, analysis and interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Kazachkova, E.A. — development of study design, interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript, checking critical content; Kazachkov, E.L. — development of research design, interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication; Mshak-Manukyan, G.N., Safronov, A.O. — collection, analysis and interpretation of data; Safronova, I.V. — statistical data processing.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 18.05.2019 г.).

The study was conducted with the informed consent of the patients. The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the South-Ural State Medical University (protocol No. 4, May 18, 2019).

Выявленная в нашем исследовании тенденция к уменьшению частоты формирования внутриматочных синехий после метропластики с помощью энергии диодного лазера согласуется с данными L. Nappi и соавт., которые связывают этот эффект со способностью диодного лазера испарять, а не разрезать ткани [16].

Частота наступления беременности у пациенток исследуемых групп статистически значимо не различалась и составила 77,78 и 69,23%. Это совпадает с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что беременность наступает у 71,42% женщин после метропластики с использованием гистероскопа малого диаметра и диодного лазера и у 64% после метропластики с применением монополярной и биполярной электроэнергии [16, 21]. В то же время следует отметить, что у пациенток 1-й группы беременность наступала статистически значимо быстрее.

У значительно большего числа женщин, прооперированных с помощью энергии диодного лазера в импульсном режиме, беременность завершилась своевременными родами — 71,43%. При этом 75% пациенток 1-й группы и 66,67% женщин 2-й группы родоразрешены путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с проведенной метропластикой. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными S.M. Fernandes и соавт., которые свидетельствуют о том, что частота родоразрешения путем кесарева сечения после рассечения ВП бывает выше, чем в общей популяции, но не связана с проведенной метропластикой, а обусловленаотягощенным акушерским анамнезом [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная методика амбулаторной гистероскопической метропластики с применением гистероскопа малого диаметра и энергии диодного лазера в импульсном режиме демонстрирует высокую эффективность, позволяет избежать интра- и послеоперационных осложнений, характеризуется меньшим воздействием на эндометрий, что проявляется в восстановлении нормальной гистологической картины эндометрия у большинства пациенток, способствует сокращению времени между метропластикой и наступлением беременности, которая статистически значимо чаще завершается своевременными родами.

Об авторах / About the authors

Сафронов Олег Владимирович / Safronov, O.V. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454021 Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287. eLIBRARY.RU SPIN: 6214-7066. <https://orcid.org/0000-0001-6843-0937>. E-mail: docsafronov@rambler.ru

Казачкова Элла Алексеевна / Kazachkova, E.A. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович / Kazachkov, E.L. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 9053-2079. <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Сафронова Ирина Владимировна / Safronova, I.V. — доцент кафедры математики, медицинской информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, к. т. н., доцент. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 3134-5520. <https://orcid.org/0000-0003-3604-9319>. E-mail: safronova94@gmail.com

Мшак-Манукян Гоар Норайровна / Mshak-Manukyan, G.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287. eLIBRARY.RU SPIN: 5400-2078. <https://orcid.org/0000-0001-5526-0799>. E-mail: gohar_m-m@mail.ru

Сафронов Артём Олегович / Safronov, A.O. — студент 2-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rikken J.F.W., Verhorstert K.W.J., Emanuel M.H., Bongers M.Y. et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum. Reprod.* 2020;35(7):1578–88. DOI: 10.1093/humrep/dez284
- Ludwin A., Ludwin I., Coelho Neto M.A., Nastri C.O. et al. Septate uterus by updated ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility, previous miscarriage, and warnings for women and healthcare systems, and associated cost analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;54(6):800–14. DOI: 10.1002/uog.20291
- Daniilidis A., Papandreou P., Grimbizis G.F. Uterine septum and reproductive outcome. From diagnosis to treatment. How, why, when? *Facts Views Vis. Obgyn.* 2022;14(1):31–6. DOI: 10.52054/FVVO.14.1.002
- Xi W., Haiyan H., Qi Y. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic metroplasty of different sized uterine septa: a retrospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16623. DOI: 10.1097/MD.00000000000016623
- Sugi M.D., Penna R., Jha P., Pöder L. et al. Müllerian duct anomalies: role in fertility and pregnancy. *Radiographics.* 2021;41(6):1857–75. DOI: 10.1148/rg.2021210022
- Wang Z., An J., Su Y., Liu C. et al. Reproductive outcome of a complete septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(3):0300060519893836. DOI: 10.1177/0300060519893836
- Bosteels J., van Wessel S., Weyers S., Broekmans F.J. et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018(12):CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub4
- Manchado B.E., Lopez-Yarto M., Fernandez-Parra J., Rodriguez-Oliver A. et al. Office hysteroscopic metroplasty with diode laser for septate uterus: a multicenter cohort study. *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* 2022;31(3):441–7. DOI: 10.1080/13645706.2020.1837181
- Li W., Gao B., Guan Z., Zhao X. et al. Hysteroscopic incision of the incomplete uterine septum using 5-French scissors with marking strategies: a modified hysteroscopic technique. *Fertil. Steril.* 2021;116(5):1423–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.017
- Vitale S.G., Haimovich S., Riemma G., Ludwin A. et al. Innovations in hysteroscopic surgery: expanding the meaning of “in-office”. *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* 2021;30(3):125–32. DOI: 10.1080/13645706.2020.1715437
- Saridogan E., Salman M., Direk L.S., Alchami A. Reproductive performance following hysteroscopic surgery for uterine septum: results from a single surgeon data. *J. Clin. Med.* 2021;10(1):130. DOI: 10.3390/jcm10010130
- Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улюпов М.Ю., Шумилова Н.А. и др. Выбор параметров лазерного воздействия в хирургии ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(4):14–18. Karpishchenko S.A., Riabova M.A., Ulyupov M.Yu., Shumilova N.A. et al. The choice of parameters for the laser application in ENT surgery. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(4):14–18. (in Russian). DOI: 10.17116/otorino201681414-18
- Bettocchi S., Ceci O., Nappi L., Pontrelli G. et al. Office hysteroscopic metroplasty: three “diagnostic criteria” to differentiate between septate and bicornuate uteri. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007;14(3):324–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.11.010
- Di Spiezio Sardo A., Zizolfi B., Bettocchi S., Exacoustos C. et al. Accuracy of hysteroscopic metroplasty with the combination of pre surgical three-dimensional ultrasonography and a novel graduated intrauterine palpator: a randomized controlled trial. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23(4):557–66. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.01.020
- Толубова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(1):65–72. Tolibova G.Kh. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2018;67(1):65–72. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD67165-72
- Nappi L., Pontis A., Sorrentino F., Greco P. et al. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus with diode laser: a pilot study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;206:32–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.035
- Vigoureux S., Fernandez H., Capmas P., Levallant J.-M. et al. Assessment of abdominal ultrasound guidance in hysteroscopic metroplasty. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23(1):78–83. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.08.882
- Roy K.K., Anusha S.M., Rai R., Das A. et al. A prospective randomized comparative clinical trial of hysteroscopic septal resection using conventional resectoscope versus mini-resectoscope. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2021;14(1):61–7. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_12_20
- Carrera M., Alonso L., Domínguez J.A., Alcázar J.L. et al. Hysteroscopic metroplasty for the treatment of the dysmorphic uterus: a swot analysis. *Front. Surg.* 2023;9:1097248. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1097248
- Ono S., Yonezawa M., Watanabe K., Abe T. et al. Retrospective cohort study of the risk factors for secondary infertility following hysteroscopic metroplasty of the uterine septum in women with recurrent pregnancy loss. *Reprod. Med. Biol.* 2017;17(1):77–81. DOI: 10.1002/rmb2.12072
- Fernandes S.M., Maçães A.M., Marques A.L., Leite H.V. Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2015;37(3):110–14. DOI: 10.1590/S0-720

Поступила / Received: 01.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.03.2023



Эффективность неоадъювантной терапии в лечении больных местнораспространенным раком молочных желез

Т.П. Шевлюкова¹✉, Л.А. Бахова^{1,2}, М.С. Шведский¹, О.В. Некрасова², В.В. Шкуратова², О.А. Федчук²

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

² ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить выраженность патоморфологического ответа по классификации Residual Cancer Burden (RCB) у пациенток с первично-операбельным и местнораспространенным раком молочной железы (PMЖ) в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа после неоадъювантной лекарственной терапии (химиотерапии ± анти-HER2-терапии).

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 90 больных PMЖ (T0-3, N0-1, M0) с люминальным В HER2-отрицательным, люминальным В HER2-положительным, HER2-положительным нелюминальным, трижды негативным подтипами, которые находились на комплексном лечении. Возраст женщин составил от 26 до 39 лет (медиана возраста — 36 лет). Выполнен ретроспективный анализ оценки остаточной опухолевой нагрузки у 85 пациенток по системе RCB после неоадъювантной лекарственной терапии и последующего хирургического лечения.

Результаты. У пациенток с люминальным В HER2-негативным PMЖ в 20% случаев отмечен полный патоморфологический ответ, в 16% — RCB-I, в 36% — RCB-II, в 28% — RCB-III. Среди женщин с люминальным В HER2-положительным PMЖ полный ответ достигнут у 26,67%, у 33,33% отмечен RCB-I, у 13,33% — RCB-II, у 26,67% — RCB-III. Среди пациенток с HER2-положительным PMЖ у 46,16% был RCB-0, у 23,08% — RCB-I, по 15,38% — RCB-II и RCB-III. У участниц с трижды негативным PMЖ полный ответ достигнут в 41,94% случаев, в 22,58% наблюдался RCB-I, в 19,35% — RCB-II, в 16,13% — RCB-III. Частота полного патоморфологического ответа (RCB-0) после проведения неоадъювантной химиотерапии при более агрессивных подтипах PMЖ (трижды негативном и HER2-позитивном) значительно отличалась от таковой при HER2-негативном PMЖ ($p < 0,0001$).

Заключение. Унифицированная оценка остаточной опухоли после проведенной неоадъювантной терапии позволяет четко выделить прогностические группы пациенток с различным ответом на лечение и планировать для них дополнительную лекарственную терапию.
Ключевые слова: неоадъювантная химиотерапия, таргетная терапия, рак молочной железы, HER2.

Для цитирования: Шевлюкова Т.П., Бахова Л.А., Шведский М.С., Некрасова О.В., Шкуратова В.В., Федчук О.А. Эффективность неоадъювантной терапии в лечении больных местнораспространенным раком молочных желез. Доктор.Ру. 2023;22(1):28–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-28-32



The Effectiveness of Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Patients with Locally Advanced Breast Cancer

T.P. Shevlyukova¹✉, L.A. Bahova^{1,2}, M.S. Shvedsky¹, O.V. Nekrasova², V.V. Shkuratova², O.A. Fedchuk²

¹ Tyumen State Medical University; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² Clinical Medical Center "Medical City"; 32a Barnaulskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625041

ABSTRACT

Aim: to assess the severity of the pathomorphological response according to the classification of Residual Cancer Burden (RCB) in patients with breast malignancies depending on the surrogate molecular biological subtype after neoadjuvant drug therapy (chemotherapy ± anti-HER2 therapy).

Design: Retrospective comparative study.

Materials and methods. The retrospective study included 90 patients with breast cancer (T0-3, N0-1, M0) with luminal In HER2-negative, luminal In HER2-positive, HER2-positive non-luminal, thrice negative subtypes who were on complex treatment. The age of women ranged from 26 to 39 years (median age — 36 years). A retrospective analysis of the evaluation of residual tumor load in 85 patients according to the RCB system after neoadjuvant drug therapy and subsequent surgical treatment was performed.

Results. In patients with luminal B HER2-negative breast cancer, a complete pathomorphological response was noted in 20% of cases, in 16% — RCB-I, in 36% — RCB-II, in 28% — RCB-III. Among women with luminal B HER2-positive breast cancer, a complete response was achieved in 26.67%, RCB-I was noted in 33.33%, RCB-II — in 13.33%, and RCB-III — in 26.67%. Among the patients with HER2-positive breast cancer, 46.16% had RCB-0, 23.08% had RCB-I, 15.38% each had RCB-II and RCB-III. In participants with thrice negative breast cancer, a complete response was achieved in 41.94% of cases, RCB-I was noted in 22.58%, RCB-II — in 19.35% and RCB-III — in 16.13%. The frequency of complete pathomorphological response (RCB-0) after neoadjuvant chemotherapy significantly differed among the more aggressive subtypes of breast cancer (thrice negative and HER2-positive), compared with HER2-negative ($p < 0.0001$).

Conclusion. The unified assessment of the residual tumor after neoadjuvant therapy makes it possible to clearly identify prognostic groups of patients with different treatment responses and plan additional drug therapy for them.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, targeted therapy, breast cancer, HER2.

✉ Шевлюкова Татьяна Петровна / Shevlyukova, T.P. — E-mail: tata21.01@mail.ru

For citation: Shevlyukova T.P., Bahova L.A., Shvedsky M.S., Nekrasova O.V., Shkuratova V.V., Fedchuk O.A. The Effectiveness of neoadjuvant therapy in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. Doctor.Ru; 2023;22(1):28–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-28-32

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования молочных желез (ЗНО МЖ) стабильно занимают ведущие позиции в структуре причин заболеваемости и смертности от ЗНО у женщин [1]. Лечение рака МЖ (РМЖ) требует мультидисциплинарного подхода, который включает неoadъювантную химиотерапию (НАХТ), местное лечение (оперативное вмешательство и лучевую терапию) и адъювантную терапию [2]. НАХТ предполагает проведение системного лечения до операции [3]. Такая тактика все чаще используется у пациенток с РМЖ для получения потенциальных преимуществ, к которым относятся возможность достижения полного патоморфологического ответа (pathological complete response), оценка чувствительности к лекарственной терапии, возможность выполнения органосохраняющей операции [4–6].

У пациенток с агрессивными молекулярно-биологическими подтипами, к которым относят трижды негативный и HER2-положительный РМЖ, неoadъювантная терапия может стать наилучшей тактикой, независимо от возможности увеличить частоту органосохраняющих операций, что до сих пор было единственным доказанным преимуществом [7]. В настоящее время оценка результатов НАХТ позволяет выделить прогностические группы, которым была бы показана дальнейшая адъювантная терапия [8–10].

Цель исследования: оценить выраженность патоморфологического ответа по классификации Residual Cancer Burden (RCB) у пациенток с первично-операбельным и местнораспространенным РМЖ в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа после НАХТ (химиотерапии ± анти-HER2-терапии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 90 больных РМЖ (T0-3, N0-1, M0) с люминальным В HER2-отрицательным, люминальным В HER2-положительным, HER2-положительным нелюминальным, трижды негативным подтипами, которые находились на комплексном лечении в ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень) в период 2019–2021 гг. Возраст женщин, включенных в исследование, составил от 26 до 39 лет (медиана возраста — 36 лет).

Критерии включения: I–III стадия (T0-3, N0-1, M0) РМЖ, проведённая НАХТ. Критерий исключения: IV стадия РМЖ. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было ретроспективным наблюдательным, все схемы лекарственного лечения соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России и не требовали одобрения локального этического комитета.

Перед началом неoadъювантной терапии проведен комплекс диагностических мероприятий. Диагноз ЗНО МЖ устанавливался на основании результатов инструментальных обследований: билатеральной маммографии, УЗИ МЖ и регионарных зон, сцинтиграфии костей скелета, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, биопсии опухоли с оценкой гистологического варианта и степени злокачественности, а также определения в опухолевой ткани рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki-67, HER2. При наличии подозрительных в отношении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, по данным инструментальных обследований, выполнялась цитологическая верификация.

Неoadъювантная лекарственная терапия проводилась, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, и включала в себя схемы, представленные в *таблице 1*. После завершения НАХТ при отсутствии прогрессирующей заболевания выполнялся следующий этап — хирургическое лечение.

Проведена оценка резидуальной опухоли по шкале RCB с использованием on-line калькулятора (www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) после проведения неoadъювантной терапии у 85 пациенток.

Обработка статистических данных выполнялась с помощью программы SPSS Statistics, версия 26.0, методами описательной статистики. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-морфологическая характеристика пациенток с 30 МЖ представлена в *таблице 2*. Большинство из включенных в исследование женщин имели размер опухоли

Таблица 1 / Table 1

**Режимы неoadъювантной химиотерапии злокачественных новообразований молочных желез
Neoadjuvant chemotherapy regimens for breast malignancies**

Схема	Режим терапии
АС × 4 и D × 4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² доцетаксел в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла, 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла
АС × 4 и P × 12	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² паклитаксел в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла, 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
При HER2-положительном раке — DCH	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АУС6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов с первичной профилактикой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором

Таблица 2 / Table 2

Общая характеристика пациенток с раком молочной железы (n = 90)
General characteristics of breast cancer patients (n = 90)

Характеристика	Число женщин, %
Размер опухоли (T):	
T1	16 (17,8)
T2	56 (62,2)
T3	4 (4,4)
T4	14 (15,6)
Наличие регионарных метастазов:	
N0	29 (32,22)
N1	50 (55,56)
N2	7 (7,78)
N3	4 (4,44)
Стадия заболевания:	
I	7 (7,78)
II	60 (66,66)
III	23 (25,56)

T2 (62,6%), у них диагностированы регионарные метастазы опухоли, у большинства женщин были стадии заболевания от IIA до IIIA.

По гистологическому подтипу лидирующую позицию занимал инвазивный протоковый рак (86 (95,6%) случаев), инвазивный дольковый рак зафиксирован у 4 (4,4%) больных.

Пролиферативную активность опухоли оценивали с помощью индекса Ki-67: медиана составила 55%, Q1 = 35%, Q3 = 70%.

Низкий индекс Ki67 (< 30%) наблюдался всего у 16 (17,78%) женщин, у подавляющего большинства (n = 74; 82,22%) индекс Ki67 был высоким (≥ 30%).

Экспрессия рецепторов к эстрогенам > 0% зафиксирована у 44 (48,9%) участниц.

Распределение суррогатных биологических подтипов оказалось следующим: люминальный A — у 1 (1,1%), люминальный B HER2- — у 26 (28,9%), люминальный B HER2+ — у 17 (18,9%), HER2+ — у 13 (14,4%), трижды негативный рак — у 33 (36,7%) женщин. Преобладали люминальный B HER2-отрицательный и трижды негативный варианты.

Пациентки получали лекарственную терапию в неoadъювантном режиме в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, она включала таксан-антрациклиновые схемы и анти-HER2-терапию. При HER2-отрицательном статусе предпочтительнее схемы AC × 4 и D × 4 (n = 29; 32,22%) и AC × 4 и P × 12 (n = 31; 34,45) по выбору врача.

У пациенток с HER2-положительным статусом схема выбора — DCH (n = 30; 33,33%).

Выполнялась послеоперационная оценка лечебного патоморфоза по RCB, при 0 и I степенях проведенная НАХТ считалась эффективной. Результаты представлены в таблице 3.

У пациенток с люминальным B HER2-негативным РМЖ в 20% случаев отмечен полный патоморфологический ответ, в 16% — RCB-I, в 36% — RCB-II, в 28% — RCB-III.

Среди женщин с люминальным B HER2-положительным РМЖ полный ответ достигнут у 26,67%, у 33,33% наблюдался RCB-I, у 13,33% — RCB-II, у 26,67% — RCB-III.

Среди пациенток с HER2-положительным РМЖ у 46,16% был RCB-0, у 23,08% — RCB-I, по 15,38% — RCB-II и RCB-III.

У участниц с трижды негативным РМЖ полный ответ достигнут в 41,94% случаев, в 22,58% отмечен RCB-I, в 19,35% — RCB-II, в 16,13% — RCB-III.

Частота полного патоморфологического ответа (RCB-0) после проведения НАХТ при более агрессивных подтипах РМЖ (трижды негативном и HER2-позитивном) значимо отличалась от таковой при HER2-негативном РМЖ (p < 0,0001). Наилучший ответ получен при люминальном B HER2-положительном, HER2-положительном и тройном трижды негативном раке.

По завершении НАХТ у 44 (48,9%) пациенток проведено радикальное оперативное вмешательство (мастэктомия ± реконструктивная операция), у 46 (51,1%) — органосохраняющее лечение. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3 / Table 3

Индекс Residual Cancer Burden (RCB) после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от подтипа рака молочной железы (n = 85)
Residual Cancer Burden (RCB) index after neoadjuvant chemotherapy depending on breast cancer sub-type (n = 85)

Стадия	Молекулярно-биологический подтип	RCB				Всего
		0	I	II	III	
I	Люминальный B HER2-	2	0	2	0	4
	Люминальный B HER2+	1	0	0	0	1
	Трижды негативный	0	0	1	0	1
II	Люминальный B HER2-	2	3	4	6	15
	Люминальный B HER2+	3	5	1	2	11
	HER2+	4	0	1	0	5
	Трижды негативный	12	5	4	4	25
III	Люминальный A	1	0	0	0	1
	Люминальный B HER2-	1	1	3	1	6
	Люминальный B HER2+	0	0	1	2	3
	HER2+	2	3	1	2	8
	Трижды негативный	1	2	1	1	5

Оперативное лечение рака молочной железы (n = 90)
Operative treatment of breast cancer (n = 90)

Проведенная операция	Количество пациенток, n (%)
Мастэктомия + регионарная лимфодиссекция (РГЛ)	36 (40,0)
Мастэктомия + биопсия сигнальных лимфоузлов (БСЛУ)	8 (8,9)
Органосохраняющая операция + РГЛ	28 (31,1)
Органосохраняющая операция + БСЛУ	18 (20,0)

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2019 году были опубликованы данные мультицентрового анализа, в котором приняли участие 5100 пациенток, получавших НАХТ в рамках 12 клинических исследований [10]. В работе дана оценка индекса RCB с отдаленными результатами при всех подтипах РМЖ. RCB оставался независимым прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости (полный патоморфоз vs резидуальная опухоль; HR = 2,50; 95% ДИ: 1,70–3,69; $p < 0,001$). В другом исследовании оценивалась значимость RCB с прогностической точки зрения. В нем 382 женщины с РМЖ (T1-3, N0-1) получали НАХТ таксан-антрациклиновыми схемами. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациенток с RCB-0 и RCB-I составила 92% (95% ДИ: 86–96%) и 94% (95% ДИ: 88–97%) соответственно, в то время как при RCB-II и III эти показатели были значимо ($p < 0,05$) ниже: 80% (95% ДИ: 59–82%) и 58% (95% ДИ: 45–81%).

Значение при RCB-III являлось фактором неблагоприятного прогноза независимо от статуса экспрессии рецепто-

ров эстрогена и прогестерона, стадии, достигнутой после НАХТ (ypTN), проведенной адъювантной гормонотерапии. Таким образом, выживаемость больных с RCB-I, или near pCR (почти полным ответом), приближается к выживаемости пациенток с полной регрессией. С учетом этого женщины с RCB-I, вероятно, не нуждаются в дополнительном адъювантном лечении (за исключением гормонотерапии при положительной экспрессии рецепторов эстрогена). Иначе поступают при наличии резидуальной опухоли (RCB-II и RCB-III). Выживаемость в таких случаях ниже, чем при RCB-0 и RCB-I, поэтому применение адъювантной терапии у женщин с RCB-II и RCB-III может дать положительный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Унифицированная оценка остаточной опухоли после проведенной неоадъювантной химиотерапии позволяет четко выделить прогностические группы пациенток с различным ответом на лечение и планировать у них дополнительную лекарственную терапию.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бахова Л.А. — отбор пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Шевлюкова Т.П. — разработка дизайна исследования; Шведский М.С. — сбор клинического материала, статистическая обработка данных; Некрасова О.В., Шкуратова В.В., Федчук О.А. — обработка, анализ и интерпретация данных, обследование и лечение пациенток.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bakhova, L.A. — selection of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Shevlyukova, T.P. — development of the study design; Shvedsky, M.S. — collection of clinical material, statistical data processing; Nekrasova, O.V., Shkuratova, V.V., Fedchuk, O.A. — processing, analysis and interpretation of data, examination and treatment of patients.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование было ретроспективным наблюдательным, все схемы лекарственного лечения соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России и не требовали одобрения локального этического комитета.

The study was a retrospective observation; all drug therapy regimens complied with the clinical guidelines issued by the Ministry of Health of Russia and did not require an approval by the ethics committee.

Об авторах / About the authors

Шевлюкова Татьяна Петровна / Shevlyukova, T.P. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 5035-7233. <http://orcid.org/0000-0002-7019-6630>. E-mail: tata21.01@mail.ru

Бахова Лилия Адиповна / Bakhova, L.A. — ассистент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ ТО «МКМЦ» Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. eLIBRARY.RU SPIN: 8832-3547. <http://orcid.org/0000-0002-8918-6264>. E-mail: lilya8913@mail.ru

Шведский Максим Сергеевич / Shvedsky, M.S. — студент 6-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 2797-1965. <http://orcid.org/0000-0002-8854-2773>.

Некрасова Оксана Викторовна / Nekrasova, O.V. — врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ ТО «МКМЦ» Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. E-mail: kuban.ksu@mail.ru

Шкуратова Влада Владимировна / Shkuratova, V.V. — врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ ТО «МКМЦ» Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. E-mail: shkuratovavv@mail.ru

Федчук Олег Александрович / Fedchuk, O.A. — врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ ТО «МКМЦ» Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. E-mail: Dr.fedchuk@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murchison S., Truong P. Locoregional therapy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2021;21(8):865–75. DOI: 10.1080/14737140.2021.1903876
2. Montemurro F., Nuzzolese I., Ponzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;21(9):1071–82. DOI: 10.1080/14656566.2020.1746273
3. Бахова Л.А., Шведский М.С., Шевлюкова Т.П. Прогностическая оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раке молочных желез. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022;23(3):129–31. Bahova L.A., Shvedsky M.S., Shevlyukova T.P. Prognostic evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Medical Science and Education of Ural.* 2022;23(3):129–31. (in Russian). DOI: 10.36361/18148999_2022_23_3_129
4. Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2020;50(3):225–9. DOI: 10.1093/jjco/hyz213
5. Хоров А.О., Грек Н.И. Клинико-морфологическая характеристика результатов неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы. *Журнал ГрГМУ.* 2019;17(2):199–204. Khorov A.O., Grek N.I. Clinical morphological characteristics of the results of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal GrSMU.* 2019;17(2):199–204. (in Russian). DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-2-199-205
6. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Ачинович С.Л., Федоркевич И.В. Оценка патоморфоза после неoadъювантной терапии рака молочной железы. *Вестник ВГМУ.* 2019;3:61–5. Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Achinovich S.L., Fedorkevich I.V. The evaluation of pathomorphosis after neoadjuvant therapy of breast cancer. *Vestnik VGMU.* 2019;3:61–5. (in Russian). DOI: 10.22263/2312-4156.2019.3.61
7. Fisusi F.A., Akala E.O. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm. Nanotechnol.* 2019;7(1):3–23. DOI: 10.2174/2211738507666190122111224
8. Ачилов М.Т., Хурсанов Ё.Э., Шоназаров А.Х., Хайруллаев Б.Ш. Оценка лечебного патоморфоза после полихимиотерапии при раке молочной железы. *Research Focus.* 2023;2(1):62–5. Achilov M.T., Khursanov E.E., Shernazarov A.H., Khairullaev B.Sh. Evaluation of treatment after polychemotherapy in breast cancer. *Research Focus.* 2023;2(1):62–5. (in Russian). DOI: 10.5281/zenodo.7551693
9. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. *Медицинский алфавит.* 2020;20:30–3. Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease. *Medical Alphabet.* 2020;20:30–3. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-30-33
10. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin. Clin. Oncol.* 2020;9(3):32. DOI: 10.21037/cco-20-123 

Поступила / Received: 09.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2023

Риски венозных тромбозмобических событий при больших акушерских синдромах

В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сяндюкова ✉, В.С. Чулков, К.А. Униговская

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основании изучения особенностей анамнеза, течения беременности и родов оценить риски венозных тромбозмобических событий у женщин с большими акушерскими синдромами.

Дизайн: ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки.

Материалы и методы. Проанализированы 200 историй родов: группа 1 — 55 женщин с большими акушерскими синдромами, группа 2 — 145 беременных без них. Изучены анамнез женщин, исходы беременности, проведен анализ рисков венозных тромбозмобических осложнений.

Результаты. Анамнестическими факторами риска больших акушерских синдромов оказались отягощенный ранними тромбозмобическими событиями семейный анамнез (ОР = 3,13; 95% ДИ: 1,34–7,30), статус безработной (ОР = 1,73; 95% ДИ: 1,32–2,65), наличие в прошлом преэклампсии (ОР = 23,46; 95% ДИ: 1,28–428,80), первая беременность (ОР = 1,63; 95% ДИ: 1,04–2,55), хроническая артериальная гипертензия (ОР = 8,45; 95% ДИ: 1,76–40,66). Отмечено значимое повышение рисков венозных тромбозмобических осложнений у пациенток 1-й группы во время беременности (1 (1–2) балл; $p < 0,001$) и в послеродовом периоде (3 (1–4) балла; $p < 0,001$).

Заключение. Прогностическими маркерами больших акушерских синдромов оказались отягощенный семейный и личный акушерский анамнез, паритет, низкий социальный статус, хроническая артериальная гипертензия. Выявлено значимое повышение риска венозных тромбозмобических осложнений у беременных и родильниц с большими акушерскими синдромами.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, преэклампсия, факторы риска, венозные тромбозмобические осложнения.

Для цитирования: Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С., Униговская К.А. Риски венозных тромбозмобических событий при больших акушерских синдромах. Доктор.Ру. 2023;22(1):33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-33-39

Risks of Venous Thromboembolic Events and the Great Obstetric Syndromes

V.F. Dolgushina, E.G. Syundyukova ✉, V.S. Chulkov, K.A. Unigovskaya

South-Ural State Medical University; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Aim: Based on the study of the history, course of pregnancy and childbirth, to assess the risks of venous thromboembolic events among women with major obstetric syndromes.

Design: Retrospective cohort study using the continuum sampling method.

Materials and methods. 200 birth histories were analyzed: group 1 — 55 women with great obstetric syndromes, group 2 — 145 pregnant without them. The history of women, pregnancy outcomes were studied, and an analysis of the risks of venous thromboembolic complications was carried out.

Results. Anamnestic risk factors for major obstetric syndromes were a family history aggravated by early thromboembolic events (RR = 3,13; 95% CI: 1,34–7,30), unemployed status (RR = 1,73; 95% CI: 1,32–2,65), preeclampsia in the past (RR = 23,46; 95% CI: 1,28–428,80), first pregnancy (RR = 1,63; 95% CI: 1,04–2,55), chronic arterial hypertension (RR = 8,45; 95% CI: 1,76–40,66). There was a significant increase in the risk of venous thromboembolic complications in patients of group 1 during pregnancy (1 (1–2) points; $p < 0.001$) and in the postpartum period (3 (1–4) points; $p < 0.001$).

Conclusion. Prognostic markers of great obstetric syndromes were aggravated family and personal obstetric anamnesis, parity, low social status, chronic arterial hypertension. A significant increase in the risk of venous thromboembolic complications in pregnant women and puerperas with major obstetric syndromes was revealed.

Keywords: great obstetric syndromes, preeclampsia, risk factors, venous thromboembolic complications.

For citation: Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Unigovskaya K.A. Risks of venous thromboembolic events and the great obstetric syndromes. Doctor.Ru. 2023;22(1):33–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-33-39

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в современном акушерстве широко используется термин «большие акушерские синдромы» (great obstetrical syndromes), который включает такие гестационные осложнения, как невынашивание беременности, в том числе преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия, антенатальная гибель плода,

преждевременная отслойка плаценты (ПОНРП) [1–5]. Они приводят к неблагоприятным исходам беременности и родов, материнской и перинатальной смертности, становятся основой отдаленных отрицательных последствий для здоровья женщины и ребенка [1–5].

Впервые концепция больших акушерских синдромов была предложена в 2009 г. G.C. Di Renzo и R. Romero [1, 2].

✉ Сяндюкова Елена Геннадьевна / Syundyukova, E.G. — E-mail: seg269@mail.ru



Безусловно, нозологии, составляющие большие акушерские синдромы, полиэтиологичны, однако, как предполагается, патогенез у этих синдромов общий [1]. В качестве основных причин формирования больших акушерских синдромов рассматриваются недостаточное ремоделирование спиральных артерий, эндотелиальная дисфункция, нарушения гемостаза, иммунного ответа, соматические заболевания матери и влияние неблагоприятных факторов окружающей среды [3–5].

Согласно современным представлениям, большие акушерские синдромы связаны с дефектной или отсутствующей трансформацией миометриального сегмента маточно-плацентарных артерий [5]. Измененные сосуды сохраняют чувствительность к вазоконстрикторам, что приводит к повышению сосудистой резистентности, формированию эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией, тромбозом плацентарных сосудов и нарушению плацентарной перфузии [6].

Одновременно некоторые авторы указывают, что недостаточная инвазия цитотрофобласта в стенки спиральных артерий не является обязательным условием для всех форм преэклампсии и ЗРП, а другие плацентарные синдромы могут возникать при отсутствии дисфункции ремоделирования спиральных артерий [7].

По современным данным, врожденные и приобретенные тромбофилические состояния становятся причинами не только артериальных и венозных тромботических событий, но и плацентарной мальперфузии вследствие тромбоза спиральных сосудов. В связи с этим обсуждается взаимосвязь протромботического состояния гемостаза и больших акушерских синдромов [4–6].

Беременность является физиологическим состоянием гиперкоагуляции [8, 9], при этом венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) остаются основными причинами материнской заболеваемости и смертности: из-за них происходит 13,8% материнских смертей в развитых регионах и 3,2% во всем мире [10]. Два наиболее сильных фактора риска как в антенатальном, так и в постнатальном периоде — ВТЭО в анамнезе и тромбофилия высокого риска [11]. Другие факторы риска включают ожирение, курение, использование ВРТ, варикозное расширение вен нижних конечностей, семейный анамнез ВТЭО, неподвижность/дальние поездки, системную инфекцию, синдром гиперстимуляции яичников, многоплодную беременность, ЗРП, преэклампсию и т. д. [12].

Британская коллегия акушеров и гинекологов предлагает оценивать риск ВТЭО на основе скорректированных отношений шансов для факторов риска¹. Существуют доказательства того, что внедрение этих практических рекомендаций в Соединенном Королевстве снизило смертность от ВТЭО [13]. Проведение профилактики тромбозомболических осложнений, адаптированной к индивидуальной оценке риска данной патологии, остается неиспользованным инструментом во многих странах мира [14].

Таким образом, комплексная оценка факторов тромботического риска у женщины с большими акушерскими синдромами представляет несомненный клинический интерес и определяет значимость данного исследования.

Цель исследования: на основании изучения особенностей анамнеза, течения беременности и родов оценить риски венозных тромбозомболических событий у женщин с большими акушерскими синдромами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки историй родов 200 женщин, которые были родоразрешены в Клинике ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск) в 2021 г. Критериями включения в исследование явились диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации.

Критериями исключения из исследования стали срок беременности менее 22 недель, наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных расстройств и психических заболеваний, алкоголизма, наркомании.

План исследования соответствует законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. В основную группу (группу 1) включены 55 беременных с большими акушерскими синдромами (преэклампсией, ЗРП, преждевременными родами, ПОНРП, антенатальной гибелью плода, привычным невынашиванием), группу сравнения (группу 2) составили 145 женщин, течение беременности у которых не осложнилось большими акушерскими синдромами.

Изучены семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности и родов (результаты получены методом анализа медицинской документации: диспансерной книжки беременной женщины, истории родов), проведена оценка рисков ВТЭО, согласно клиническим рекомендациям «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбозомболия» (2022).

Диагнозы, нозологии акушерской патологии (преэклампсия, ЗРП, гестационный СД, преждевременные роды) устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями². С целью профилактики преэклампсии и ЗРП использовалась ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг/сутки с 12 до 36 недель, для профилактики ВТЭО — низкомолекулярные гепарины (НМГ)³.

Статистические исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), а непрерывные переменные — в виде медианы и межквартильного размаха [(Me (Q1–Q3))] с учетом распределения, отличного от нормального (критерий Шапиро — Уилка). Межгрупповые различия оценивали с применением критериев Манна — Уитни, χ^2 Пирсона и Фишера. Проводился расчет ОР с 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин, участвовавших в исследовании, значимо не различался и составил 31 (25–36) год в группе 1 и 31 (26–35,5) год в группе 2. Обращает на себя внимание,

¹ Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: Green-top Guideline No 37A. 2015; Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбозомболия. Клинические рекомендации. М.; 2022. 85 с.

² Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения — 20.11.2022).

³ Там же.

что практически у каждой пятой женщины (10; 18,2%) с большими акушерскими синдромами семейный анамнез был отягощен случаями ВТЭО, ОНМК и инфаркта миокарда у родственников 1-й линии до 60 лет (в группе 2 — 9 (6,2%); $p = 0,01$). Эти сведения подтверждают взаимосвязь тромбофилических нарушений и больших акушерских синдромов [3, 15].

Так, по данным S. Akinshina и соавт. (2018), 54% беременных с ВТЭО имели отягощенный семейный анамнез по ВТЭО, а 36,7% — осложнения беременности в анамнезе (синдром потери плода, преэклампсию и отслойку плаценты) [15].

Значимые различия в личном тромботическом анамнезе пациенток не выявлены: в каждой группе отмечен один случай ВТЭО в прошлом (тромбоз глубоких вен нижних конечностей в позднем послеродовом периоде).

При анализе социально-экономического статуса установлено, что пациентки с большими акушерскими синдромами чаще имели среднее образование (14 (25,5%) против 26 (17,9%), $p = 0,16$) и являлись домохозяйками (23 (41,8%) против 35 (24,1%); $p = 0,014$), среди них реже встречались женщины с высшим образованием (25 (45,5%) против 77 (53,1%), $p = 0,21$) и служащие (26 (47,3%) против 95 (65,5%); $p = 0,018$). Количество участниц со средним специальным образованием (группа 1 — 16 (29%); группа 2 — 42 (29%); $p = 0,986$) и с рабочей специальностью (группа 1 — 6 (10,9%); группа 2 — 14 (9,7%); $p = 0,792$) было примерно одинаковым в обеих группах. Одна (0,7%) пациентка группы 2 была студенткой ($p = 0,537$). Аналогичные результаты получены A. Iseyemi и соавт. (2017): у женщин с низким социально-экономическим статусом оказалась выше частота аборт, кесарева сечения, преэклампсии, преждевременных родов и акушерских кровотечений [16].

На сегодняшний день определенное значение в развитии больших акушерских синдромов придают соматическим заболеваниям беременной. Имеются данные, что первично повышенная резистентность маточных сосудов со сниженной перфузией матки у женщин с сердечно-сосудистой патологией может во время беременности привести к нарушению процессов инвазии трофобласта и к плацента-ассоциированным осложнениям [17, 18]. Общность патогенетических механизмов метаболического синдрома и преэклампсии, включая инсулинорезистентность, дислипидемию, провоспалительные и иммунные нарушения, оксидативный стресс, протромботический статус, эндотелиальную дисфункцию, определяет и реализацию сходных клинических проявлений [19]. В нашем исследовании экстрагенитальные заболевания зарегистрированы у 35 (63,6%) женщин в группе 1 и у 81 (55,9%) в группе 2 без значимых различий (табл. 1).

Однако при изучении структуры соматической заболеваемости оказалось, что хроническая АГ чаще встречалась

у пациенток группы 1, чем группы 2 (см. табл. 1). Кроме того, у этих женщин зарегистрирована высокая частота избыточной массы тела и ожирения. При этом показатели исходной массы были статистически значимо выше, чем у беременных группы 2: 68 (58,7–80) кг против 63 (55,4–70) кг ($p = 0,043$), ИМТ — 25,3 (21,7–30,1) кг/м² против 23,3 (20,9–26,4) кг/м² ($p = 0,044$). Частота инфекций мочевыводящих путей, заболеваний щитовидной железы, варикозного расширения вен нижних конечностей в группах была сопоставимой.

Только 4 пациентки в каждой группе обследованы на тромбофилии (АФС, F2, F5, дефицит протеина C, S), показателями к обследованию стали большие акушерские синдромы и случаи ВТЭО в анамнезе. Критерии АФС зарегистрированы у 2 (3,6%) женщин в группе 1 и 2 (1,4%) в группе 2, гетерозиготная мутация F2 — у 1 (1,8%) в группе 1. Таким образом, в связи с недостаточным объемом скрининга на тромбофилии оценить значение данной патологии в генезе больших акушерских синдромов не представляется возможным.

При изучении паритета оказалось, что пациентки с большими акушерскими синдромами чаще были первобеременными (21 (38,2%) против 34 (23,4%), $p = 0,037$). В анамнезе повторнородящих женщин этой группы чаще, чем в группе сравнения, встречались кесарево сечение (12 (21,8%) против 21 (14,5%), $p = 0,151$), преждевременные роды (5 (9,1%) против 5 (3,4%), $p = 0,105$), рождение маловесного ребенка (4 (7,3%) против 3 (2,1%), $p = 0,092$). Преэклампсия в анамнезе зафиксирована только в основной группе (4 (7,3%); $p = 0,005$). У 3 (5,5%) женщин в группе 1 отмечено привычное невынашивание при отсутствии такового в группе сравнения.

Неоднократно подчеркивалось, что большие акушерские синдромы могут быть генетически детерминированными и иметь схожие механизмы развития, следовательно, вероятность повторения при последующих беременностях при сохранении патофизиологической основы достаточно высока [4, 20].

Частота и структура гинекологических заболеваний в анамнезе женщин, участвовавших в исследовании, была сопоставимой (13 (23,6%) в группе 1 против 33 (22,8%) в группе 2), при этом в группе 1 чаще наблюдалась миома матки: 7 (12,7%) против 9 (6,2%); реже — воспалительные заболевания органов малого таза: 3 (5,5%) против 15 (10,3%). Частота случаев бесплодия у женщин группы 1 оказалась незначимо выше (6; 10,9%), чем в группе сравнения (11; 7,6%). Настоящая беременность в программе ВРТ ЭКО наступила у 3 (5,5%) женщин в группе 1 и у 6 (4,1%) в группе 2.

Многоплодная беременность была у 2 (3,6%) участниц основной группы и у 2 (1,4%) группы сравнения ($p = 0,304$).

Таблица 1 / Table 1

Структура экстрагенитальных заболеваний в основной группе и группе сравнения, n (%)
The structure of extragenital diseases in the main group and the comparison group, n (%)

Экстрагенитальные заболевания	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 145)	P
Всего	35 (63,6)	81 (55,9)	0,202
Избыточная масса тела/ожирение	29 (52,7)	53 (36,6)	0,092
Хроническая артериальная гипертензия	6 (10,9)	2 (1,4)	0,002
Хронический пиелонефрит	4 (7,3)	11 (7,6)	0,940
Заболевания щитовидной железы	6 (10,9)	28 (19,3)	0,158
Варикозная болезнь нижних конечностей	10 (18,2)	16 (11,0)	0,180

Частота осложнений течения беременности в группе пациенток с большими акушерскими синдромами была значимо выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Согласно результатам нашего исследования, большой акушерский синдром преэклампсия [21, 22] регистрировалась у 54,5% пациенток с большими акушерскими синдромами, у 16,3% диагностирована ее тяжелая степень. Срок манифестации составил 34 (32–35,8) недели, случаи ранней преэклампсии (начало до 34 недель) выявлены у 11 (36,7% от 30 случаев преэклампсии) пациенток. В структуре больших акушерских синдромов доля ЗРП составила 45,5%, в том числе в сочетании с гипертензивными расстройствами (14,6%). Ранние формы ЗРП (начало до 32 недель) выявлены у 9 (36%) женщин, манифестация недостаточного роста плода регистрировалась в среднем на сроке 34 (30,5–35,5) недели. Нарушения маточного и пуповинного кровотока встречались у беременных обеих групп, однако статистически значимо чаще выявлялись в группе пациенток с большими акушерскими синдромами.

Для профилактики плацента-ассоциированных осложнений, таких как преэклампсия и ЗРП, в группе высокого риска регламентировано применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сутки с 12 недель [23, 24]⁴, механизм действия которой — угнетение синтеза простагландинов, включая синтез тромбосана А2 в тромбоцитах, что обеспечивает длительный дезагрегантный эффект [25]. Ацетилсалициловая кислота назначалась 14 (25,5%) участницам группы 1 против 23 (15,9%) женщин в группе 2. При этом высокий риск преэклампсии и ЗРП установлен у 13 (23,6%) беременных в группе 1 и только у 15 (10,3%) из 145 в группе 2 (p = 0,037).

На сегодняшний день широко обсуждается применение НМГ для профилактики больших акушерских синдромов [3, 22]. Следует отметить, что, по результатам нашего

исследования, препараты НМГ во втором и третьем триместрах значимо чаще получали пациентки группы 1 (6 (10,9%) против 3 (2,1%) в группе 2; p = 0,014). НМГ во время беременности чаще назначались эмпирически off-label женщинам с отягощенным по большим акушерским синдромам анамнезом, реже показанием являлась профилактика ВТЭО.

Срок родоразрешения в группе 1 (38 (36–39) недель) оказался значимо меньше, чем в группе 2 (39 (38–40) недель; p < 0,001), что связано с высокой частотой преждевременных родов (14; 25,5%); в группе сравнения таких случаев не было (p < 0,001).

В основной группе родоразрешены путем кесарева сечения 28 (50,9%) участниц, а группе сравнения — 37 (25,5%) (p < 0,001), при этом большинство операций (18 (32,7) и 14 (9,7%) соответственно; p < 0,001) выполняли в экстренном порядке. Основными показаниями к операции у пациенток с большими акушерскими синдромами стали преэклампсия (10; 18,2%) и декомпенсированная плацентарная недостаточность (3; 5,5%). Рубец на матке был одинаково частым показанием в обеих группах (9 (16,4%) и 19 (13,1%) соответственно).

Объем кровопотери и частота кровотечений выше в группе 1: 350 (250–500) мл против 250 (250–400) мл (p = 0,003) и 3 (5,5%) против 2 (1,4%) соответственно.

Морфофункциональные показатели новорожденных представлены в таблице 3.

Средняя масса, рост, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах у детей от матерей группы 1 оказались значимо меньше аналогичных параметров в группе 2. В группе 1 зафиксирован высокий процент новорожденных с гипотрофией. Случаи асфиксии, в том числе тяжелой степени, зарегистрированы только в группе детей от матерей с большими акушерскими синдромами. Случаев перинатальной

Таблица 2 / Table 2

Осложнения беременности в основной группе и группе сравнения, n (%)
Complications of pregnancy in the main group and the comparison group, n (%)

Осложнения	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 145)	P
Всего	55 (100,0)	46 (31,7)	0,001
Гестационный сахарный диабет	14 (25,5)	33 (22,8)	0,689
Гестационный сахарный диабет, инсулинотерапия	1 (1,8)	0	0,275
Угроза прерывания беременности:	12 (21,8)	21 (14,5)	0,151
• угрожающий выкидыш;	10 (18,2)	16 (11,0)	0,135
• угрожающие преждевременные роды	6 (10,9)	15 (10,3)	0,544
Преэклампсия:	30 (54,5)	0	< 0,001
• умеренная;	21 (38,2)		< 0,001
• тяжелая;	9 (16,3)		< 0,001
• ранняя	11 (36,7)		< 0,001
Плацентарная недостаточность	37 (67,3)	41 (28,3)	< 0,001
Нарушение маточного кровотока	36 (65,5)	41 (28,3)	< 0,001
Нарушение пуповинного кровотока	12 (21,8)	2 (1,4)	< 0,001
Нулевой или реверсивный кровоток в артерии пуповины	4 (7,3)	0	0,005
Задержка роста плода	25 (45,5)	0	< 0,001
Выраженная задержка роста плода	6 (10,9)	0	< 0,001
Предлежание плаценты	1 (1,8)	2 (1,4)	1,000

⁴ Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М.; 2021. 81 с.; Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. М.; 2022. 71 с.

Сведения о новорожденных в группах сравнения
Information about newborns in comparison groups

Сведения о новорожденных	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 147)	P
Мальчик, n (%)	28 (49,1)	64 (43,5)	0,392
Масса новорожденного, г, Me (Q ₁ -Q ₃)	2800 (2390-3300)	3370 (3040-3610)	< 0,001
Рост новорожденного, см, Me (Q ₁ -Q ₃)	49 (47-52)	52 (50-53)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы, Me (Q ₁ -Q ₃)	7 (7-8)	8 (8-8)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы, Me (Q ₁ -Q ₃)	8 (8-8)	9 (8-9)	< 0,001
Гипотрофия новорожденного, n (%)	18 (31,6)	4 (2,7)	< 0,001
Асфиксия, n (%):	9 (15,8)	0	< 0,001
• умеренная;	8 (14,0)		< 0,001
• тяжелая	1 (1,8)		0,237

смерти не было. Полученные результаты исследования согласуются с данными зарубежных авторов [26].

Наиболее значимыми факторами риска во время беременности⁵ оказались ожирение и преэклампсия, в послеродовом

периоде — дополнительно преждевременные роды и экстренное кесарево сечение (табл. 4).

Показатель риска ВТЭО во время беременности у пациенток с большими акушерскими синдромами был значимо

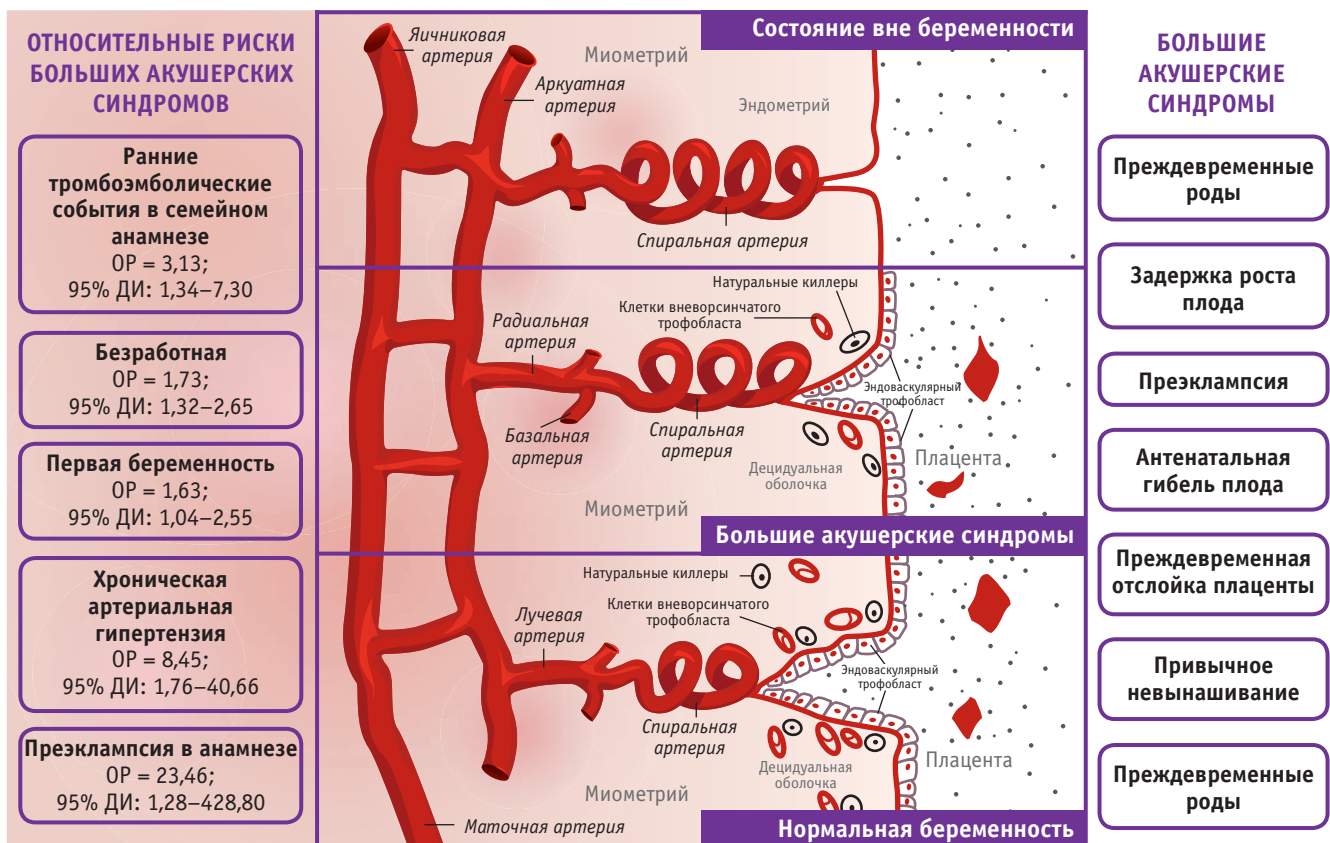
Таблица 4 / Table 4

Факторы риска венозных тромбозмоболических осложнений (ВТЭО) во время беременности и в послеродовом периоде, Me (Q₁-Q₃), баллы
Risk factors for venous thromboembolic complications during pregnancy and the postpartum period, Me (Q₁-Q₃), points

Факторы риска	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 145)	P
Семейный анамнез по ВТЭО	0 (0-0)	0 (0-0)	0,183
Возраст 35 лет и более	0 (0-1)	0 (0-1)	0,605
Ожирение	0 (0-1)	0 (0-0)	0,012
Ожирение 3-й степени	0 (0-0)	0 (0-0)	0,104
Курение	0 (0-0)	0 (0-0)	0,31
Тромбофилия высокого риска	1,8 (0-3)	1,5 (0-3)	0,683
Тромбофилия низкого риска	0 (0-0)	0 (0-0)	0,317
3 и более родов в анамнезе	0 (0-0)	0 (0-0)	0,986
3 и более родов (во время беременности — в анамнезе, в послеродовом периоде — вместе с настоящими родами)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,611
Варикозная болезнь	0 (0-0)	0 (0-0)	0,065
Преэклампсия	0 (0-1)	0 (0-0)	< 0,001
Использование вспомогательных репродуктивных технологий, экстракорпорального оплодотворения	0 (0-0)	0 (0-0)	0,689
Многоплодная беременность	0 (0-0)	0 (0-0)	0,31
Экстренное кесарево сечение	0 (0-2)	0 (0-0)	< 0,001
Плановое кесарево сечение	0 (0-0)	0 (0-0)	0,825
Послеродовое кровотечение, гемотрансфузия	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Преждевременные роды	0 (0-0)	0 (0-0)	< 0,001
Мертворождение	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Хирургические операции во время беременности	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Синдром гиперстимуляции яичников	0 (0-0)	0 (0-0)	0,104
Системная инфекция	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Итого:			
• риски ВТЭО во время беременности;	1 (1-2)	1 (0-1)	< 0,001
• риски ВТЭО в послеродовом периоде	3 (1-4)	1 (0-2)	< 0,001

⁵ Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбозмоблия. Клинические рекомендации...

Рис. Относительные риски больших акушерских синдромов
Fig. Relative risks of major obstetrical syndromes



больше, чем в группе сравнения. К группе высокого риска отнесены 10 (18,2%) женщин группы 1 и 6 (4,1%) группы 2 ($p < 0,001$). Однако в обеих группах оказалось только по одному случаю правильного использования НМГ в соответствии со стратификацией риска ВТЭО.

В настоящее время не вызывает сомнений взаимосвязь тромбофилических нарушений и больших акушерских синдромов. Одними из патогенетических механизмов плацентарной мальперфузии являются эндотелиальная дисфункция и тромбоз плацентарных сосудов [6]. Усугубляет ситуацию наличие врожденных и приобретенных материнских протромботических факторов риска, в связи с чем интерес вызывает комплексная оценка состояния гемостаза у беременных с большими акушерскими синдромами, но до настоящего времени нет единых подходов к диагностике и коррекции протромботических изменений [3].

Показатель степени риска ВТЭО в раннем послеродовом периоде в группе 1 оказался более чем в 2 раза выше, чем в группе сравнения. К группе высокого риска ВТЭО отнесены 30 (54,5%) женщин группы 1, риск низкой степени выявлен только у 16 (29,1%) ($p < 0,001$). Обратная тенденция зарегист-

рирована в группе 2: высокий риск был у 12 (8,3%) участниц, низкий — у 93 (64,1%) ($p < 0,001$). Ошибки стратификации риска ВТЭО на этапе послеродового периода имели место в 6 (10,9%) случаях в группе 1 и в 12 (8,3%) в группе 2.

С целью выявления наиболее значимых анамнестических факторов риска больших акушерских синдромов рассчитаны показатели OR (рис.).

Основными факторами риска больших акушерских синдромов оказались отягощенный ранними тромбозмболическими событиями семейный анамнез, статус безработной, наличие в прошлом преэклампсии, первая беременность, хроническая АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выявлено, что прогностическими маркерами больших акушерских синдромов являются отягощенный семейный (ВТЭО, ОНМК, инфаркт миокарда) и личный акушерский анамнез, паритет, низкий социальный статус, хроническая АГ. Наличие больших акушерских синдромов значимо повышает риски возникновения венозных тромбозмболических осложнений как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Долгушина В.Ф. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи, утверждение рукописи для публикации; Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; Униговская К.А. — обзор литературы, перевод англоязычных литературных источников, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dolgushina, V.F. — review of critically important material, assistance with manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Syundyukova, E.G., Chulkov, V.S. — review of critically important material, manuscript preparation; Unigovskaya, K.A. — literature review, translation of sources from English into Russian, manuscript preparation.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование было ретроспективным, разрешение локального этического комитета на его проведение не требовалось.
The study was retrospective, no approval by the ethics committee was required.

Об авторах / About the authors

Долгушина Валентина Фёдоровна / Dolgushina, V.F. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-7911. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: dolgushinavf@yandex.ru
Сюндюкова Елена Геннадьевна / Syundyukova, E.G. — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>. E-mail: seg269@mail.ru
Чулков Василий Сергеевич / Chulkov, V.S. — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 8001-0051. <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>. E-mail: vschulkov@rambler.ru
Униговская Ксения Аркадьевна / Unigovskaya, K.A. — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-5311-0997>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):633–5. DOI: 10.1080/14767050902866804
- Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–9. DOI: 10.1080/14767050902784171
- Вереина Н.К., Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Коляда Е.В. Изменения в системе гемостаза у беременных с задержкой роста плода. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;3:55–61. Vereina N.K., Dolgushina V.F., Fartunina Y.V., Kolyada E.V. Hemostasis changes in pregnant women with fetal growth retardation. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2020;3:55–61. (in Russian). DOI: 10.25555/THR.2020.3.0929
- Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. Акушерство и гинекология. 2020;1:26–32. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;1:26–32. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.1.26-32
- Brosens I., Puttemans P., Benaglio G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(5):437–56. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
- Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2020;47(1):81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008
- Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J. Reprod. Immunol.* 2019;134–135:1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
- Greer I.A., Aharon A., Brenner B., Gris J.C. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med. J.* 2014;5(4):e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10168
- Gris J.C., Bouvier S., Cochery-Nouvellon É., Mercier É. et al. The role of haemostasis in placenta-mediated complications. *Thromb. Res.* 2019;181(1):10–14. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30359-7
- Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014;2(6):e323–33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:691-736. DOI: 10.1378/chest.11-2300
- O'Shaughnessy F., O'Reilly D., Ni Ainle F. Current opinion and emerging trends on the treatment, diagnosis, and prevention of pregnancy-associated venous thromboembolic disease: a review. *Transl. Res.* 2020;225:20–32. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.004
- Knight M., Nair M., Brocklehurst P., Kenyon S. et al. Examining the impact of introducing ICD-MM on observed trends in maternal mortality rates in the UK 2003–13. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):178. DOI: 10.1186/s12884-016-0959-z
- Crowley M.P., Noone C., Higgins J.R., O'Shea S. A multicentre study of thromboprophylaxis in pregnancy. *Ir. Med. J.* 2017;110(5):567.
- Akinshina S., Makatsariya A., Bitsadze V., Khizroeva J. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J. Perinat. Med.* 2018;46(8):893–9. DOI: 10.1515/jpm-2017-0329
- Iseyemi A., Zhao Q., McNicholas C., Peipert J.F. Socioeconomic status as a risk factor for unintended pregnancy in the contraceptive CHOICE Project. *Obstet. Gynecol.* 2017;130(3):609–15. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002189
- Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы. *Доктор.Ру.* 2021;20(1):11–16. Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. Preeclampsia: the current state of problem. *Doctor.Ru.* 2021;20(1):11–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16
- Kalafat E., Laoreti A., Khalil A., Da Silva Costa F. et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;51(6):731–7. DOI: 10.1002/uog.19002
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:81–9. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Azamatov A.R., Shmakov R.G. Identity of preeclampsia and metabolic syndrome clinical manifestations: searching for substantiation. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;3:81–9. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.3.81-89
- Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Наймушина Ю.В. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):12–17. Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L., Naimushina Yu.V. A clinical, laboratory and instrumental model for the early prognosis of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(1):12-17. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20191901112
- Loussert L., Vidal F., Parant O., Hamdi S.M. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat. Diagn.* 2020;40(5):519–27. DOI: 10.1002/pd.5645
- Haddad B., Lecarpentier E., Touboul C., Sibai B.M. Low-molecular-weight heparin for the prevention of placenta-mediated pregnancy complications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017;60(1):153–60. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000252
- Комитет экспертов российского кардиологического общества (РКО). Секция заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных. Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Новая редакция: июль 2018 года. *Российский кардиологический журнал.* 2018;7:156–200. The committee of experts of the Russian Society of Cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women. National guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. New revision: July, 2018. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;7:156-200. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-156-200
- Duffy J.M.N., Cairns A.E., Magee L.A., von Dadelszen P. et al. Standardising definitions for the pre-eclampsia core outcome set: a consensus development study. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:208–217. DOI: 10.1016/j.pregy.2020.06.005
- Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Мунинова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2018;8:12–18. Khodzaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;8:12–18. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18
- Boutin A., Gasse C., Guerby P., Giguère Y. et al. First-trimester preterm preeclampsia screening in nulliparous women: the great obstetrical syndrome (GOS) study. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2021;43(1):43–9. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.06.011

Поступила / Received: 16.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 10.02.2023



Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Е.Б. Ефимкова, Е.В. Дулаева ✉, М.А. Чечнева, Т.С. Будыкина, Н.В. Бирюкова, А.В. Федотова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в период гестации новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Изучены течение беременности, родов и перинатальные исходы у 60 женщин, перенесших COVID-19 во время настоящей беременности, родоразрешенных в условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ. В зависимости от срока обращения в поликлиническое отделение МОНИИАГ пациентки были распределены на две группы. I группу составили 45 беременных, перенесших НКИ в I–II триместрах с последующим обращением и наблюдением в условиях поликлинического отделения МОНИИАГ, II группу — 15 беременных, переболевших НКИ в течение гестации и обратившихся в поликлиническое отделение перед родоразрешением. В ходе работы, помимо общеклинического обследования, дополнительно проводились расширенное исследование системы гемостаза (при постановке на учет, перед родоразрешением и по показаниям с целью контроля проводимой терапии), ультразвуковое и доплерометрические исследования в динамике, анализ гестационных и перинатальных исходов, подробно изучались сроки заболевания и течение НКИ.

Результаты. Во время первой консультации у всех участниц исследования проведено УЗИ и выполнен анализ стандартных гемостазиологических тестов. У беременных, получавших низкомолекулярные гепарины, а также при выявлении плацентарной недостаточности и/или структурных изменений плаценты исследовали тромбодинамику ($n = 21$). У женщин II группы было значительно меньше АЧТВ, выше уровень протромбина в крови, а также у них статистически значимо чаще наблюдались признаки гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном кровотоке (МПК). По данным УЗИ, нарушения в МПК найдены у 13 пациенток, а по результатам теста тромбодинамики, обнаружены признаки гиперкоагуляции у 17 женщин, тогда как данные рутинной оценки гемостаза не выходили за пределы референсных значений. Структурные изменения плаценты найдены у 8 (53,4%) обследованных II группы, а тест тромбодинамики проведен у 5 из них. Гиперкоагуляция выявлена у 4 (26,7%) пациенток во II группе. У пациенток I группы в зависимости от полученных результатов проведены коррекция терапии с последующим ультразвуковым контролем структуры плаценты, а также оценка теста тромбодинамики.

Заключение. Для женщин, перенесших НКИ во время гестации, независимо от клинического течения и срока инфицирования НКИ, характерны гиперкоагуляционные изменения, однако стандартные гемостазиологические тесты не в полной мере отражают постковидные изменения в отличие от теста тромбодинамики в сочетании с тщательной плацентометрией, при которой структурные изменения плаценты и нарушения внутриплацентарного кровотока косвенно могут свидетельствовать о наличии гиперкоагуляции. Рациональная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем показателей свертывающей системы крови и структуры плаценты способствует значимому снижению частоты неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, беременность, плацентарная недостаточность, доплерометрия, тест тромбодинамики.

Для цитирования: Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Федотова А.В. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(1):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-40-46



Prediction and Prevention of Thrombotic Complications in Pregnant Women Who Have Had a New Coronavirus Infection COVID-19

E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva ✉, M.A. Chechneva, T.S. Budykina, N.V. Biryukova, A.V. Fedotova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to optimize diagnostic, treatment and preventive measures in pregnant women who had a new coronavirus infection (NCI) COVID-19 during the gestation period.

Design: Comparative study.

Materials and methods. We studied the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in 60 women who had COVID-19 during this pregnancy, delivered in the conditions of the MONIAH. Patients were divided into two groups depending on the period of visit to the outpatient department of MORIAG. Group I consisted of 45 pregnant women who underwent NCI in the I–II trimesters with subsequent treatment and observation in the conditions of the polyclinic department of MONIAH, Group II — 15 pregnant women who had had NCI during gestation and applied to the polyclinic department before delivery. In the course of the work, in addition to the general clinical examination, an extended study of the hemostasis system was additionally carried out (during registration, before delivery and according to indications in order to control ongoing therapy), ultrasound and Doppler studies in dynamics, analysis of gestational and perinatal outcomes, the timing of the disease and course of the NCI.

Results. During the first consultation, all participants in the study underwent ultrasound and an analysis of standard hemostasiological tests was performed. In pregnant women who received low molecular weight heparins, as well as in cases of placental insufficiency and/or structural changes in the placenta, thrombodynamics was studied ($n = 21$). Women of group II had a significantly lower APTT, a higher level of prothrombin in the blood, and they also had statistically significantly more signs of hemodynamic disturbances in the BMD. According to ultrasound findings,

✉ Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — E-mail: ev_rjazantseva@mail.ru

uteroplacental blood flow disorders were diagnosed in 13 patients; thrombodynamics test results demonstrate hypercoagulation in 17 women, while the data from the routine assessment of hemostasis did not go beyond the reference values. Structural changes in the placenta were found in 8 (53.4%) examined patients of group II, and a thrombodynamic test was performed in 5 of them. Hypercoagulation was detected in 4 (26.7%) patients in group II. In patients of group I, depending on the results obtained, correction of therapy was carried out, followed by ultrasound control of the structure of the placenta, as well as an assessment of the thrombodynamic test.

Conclusion. Women who have undergone NCI during gestation, regardless of the clinical course and duration of infection with NCI, are characterized by hypercoagulable changes, however, standard hemostasiological tests do not fully reflect post-covid changes, in contrast to the thrombodynamic test in combination with careful placentometry, in which structural changes in the placenta and violations of intraplacental blood flow may indirectly indicate the presence of hypercoagulability. Rational anticoagulant and antiplatelet therapy under the control of indicators of the blood coagulation system and the structure of the placenta contributes to a significant reduction in the incidence of adverse obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: new coronavirus infection, pregnancy, placental insufficiency, doplerometry, thrombodynamic test.

For citation: Efimkova E.B., Dulavaeva E.V., Chechneva M.A., Budykina T.S., Biryukova N.V., Fedotova A.V. Prediction and prevention of thrombotic complications in pregnant women who have had a new coronavirus infection COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(1):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-40-46

ВВЕДЕНИЕ

Демографическая ситуация в России в течение последних лет имеет выраженный негативный характер, обусловленный общим ухудшением здоровья населения страны, снижением рождаемости, сохраняющимися высокими показателями не только младенческой, но и материнской смертности в результате осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 число смертей, вызванных материнскими факторами, выросло в 2020 г. на 20%. Коэффициент материнской смертности поднялся до 11,2 на 100 тыс. родившихся живыми, увеличившись на 24%. В 2020 г. перинатальная смертность незначительно возросла за счет мертворождаемости, составив 7,25 на 1000 родившихся живыми и мертвыми (в том числе 5,67 мертворожденных) [1–3]¹.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила пандемию SARS-CoV-2. В настоящее время продолжается активное изучение вируса SARS-CoV-2 и связанного с ним заболевания COVID-19, в том числе и среди беременных женщин. Физиологические изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной системах в период гестации позволяют предположить, что беременные женщины особо уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, а это, в свою очередь, может привести к более высокой заболеваемости и смертности как матерей, так и плодов.

В исследованиях зарубежных авторов показано, что COVID-19 вызывает системное воспаление сосудов и повреждение эндотелия с поражением различных органов и систем [4, 5]². Нарушение плацентогенеза, ассоциированное с системным поражением эндотелия сосудов при COVID-19, может вызвать плацентарную недостаточность (ПН) [6–10]. ПН является важнейшей проблемой акушерства и перинатологии ввиду высокой корреляции между нарушением функции плаценты и уровнем репродуктивных потерь [1, 11, 12]. При манифестации ПН существует риск гипоксии, задержки роста плода, в раннем неонатальном периоде — неврологических расстройств, позднее — высокой заболеваемости, нарушений физического и интеллектуального развития детей [13–15].

Несмотря на совершенствование методов лабораторно-инструментальной диагностики, распространенность патологии плаценты не имеет тенденции к снижению, она составляет от 20 до 60% в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [13, 16]³. Доказана прямая пропорциональная, с высоким коэффициентом корреляции, зависимость между степенью гемодинамических нарушений в системе «мать — плацента — плод», частотой задержки роста плода, гипоксией, абдоминальным родоразрешением, нахождением новорожденного в отделении интенсивной терапии и перинатальными потерями [17]⁴. Патология маточно-плацентарного кровотока связана с реокоагуляционными расстройствами в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, которые способствуют прогрессированию нарушений маточно-плацентарной и фетоплацентарной микроциркуляции.

Опыт наблюдения за пациентами с COVID-19 показал, что у большинства из них появляются нарушения в системе свертывания крови по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромботической микроангиопатии [18, 19]. Более того, необходимо учитывать опыт предыдущих эпидемий коронавирусных инфекций — SARS и MERS, во время которых в 2002–2003 гг. зарегистрированы случаи материнской смертности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и рождения маловесных детей. Необходимо создание алгоритма наблюдения, диагностики и лечения беременных, перенесших COVID-19 во время гестации.

Цель исследования: оптимизация диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в период гестации НКИ COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены течение беременности, родов и перинатальные исходы у 60 женщин, перенесших COVID-19 во время настоящей беременности, родоразрешенных в условиях ГБУЗ МО МОНИАГ. В зависимости от срока обращения в поликлиническое отделение МОНИАГ пациентки были распределены на две группы. I группу составили 45 беременных, перенесших НКИ в I–II триместрах с последующим обращением и наблюдением в условиях поликлинического отделения

¹ Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 135 с.

² Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 16: RCOG, updated Thursday 15 December 2022. 61 p. URL: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf> (дата обращения — 16.01.2023).

³ Guidance for management of pregnant women in COVID-19 pandemic. National Institute for Research in Reproductive Health, 2020. 17 p. URL: <http://www.nirrh.res.in/wp-content/uploads/2020/04/Guidance-for-Management-of-Pregnant-Women-in-COVID-19-Pandemic.pdf> (дата обращения — 16.01.2023).

⁴ Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 16...; Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease-2019 (COVID-19). World Health Organization. 16–24 February 2020. 40 p. URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf) (дата обращения — 16.01.2023).

ния МОНИИАГ, II группу — 15 беременных, переболевших НКИ в течение гестации и обратившихся в поликлиническое отделение перед родоразрешением. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Показаниями к назначению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в постоянном режиме явились подтвержденная тромбофилия, изменения в системе гемостаза после перенесенной НКИ, а также выявленные структурные изменения плаценты и гемодинамические нарушения в системе фетоплацентарного комплекса.

Беременным, которые имели высокий риск присоединения преэклампсии (преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, АГ, СД, выявленные до беременности; заболевания почек и аутоиммунные заболевания или высокий риск присоединения преэклампсии по результатам первого скрининга), был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/день начиная с 12 недели гестации с целью профилактики преэклампсии.

Дипиридамолом назначался при выявлении структурных изменений плаценты и гемодинамических нарушений в системе фетоплацентарного комплекса.

В ходе работы, помимо общеклинического обследования, дополнительно проводилось расширенное исследование системы гемостаза (при постановке на учет, перед родоразрешением и по показаниям с целью контроля проводимой терапии), ультразвуковое и доплерометрические исследования в динамике, анализ гестационных и перинатальных исходов, подробно изучались сроки заболевания и течение НКИ.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для количественных признаков рассчитывались медиана и интерквартильный размах: Me (Q25%–Q75%); для качественных — абсолютная величина (n) и доля (%) от общего объема группы. Проверку закона распределения количественных показателей осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Поскольку закон распределения оказался отличным от нормального, применяли непараметрические критерии оценки статистической значимости различий.

Различия оценивали при помощи критерия Манна — Уитни (установление значимости разницы между двумя группами наблюдения, независимые выборки), теста Вилкоксона (сравнение данных в динамике у пациенток одной и той же группы, зависимые выборки).

Различия между качественными признаками проверялись при помощи критерия χ^2 или точного теста Фишера (в случае, если хотя бы одно из значений в таблице сопряженности было менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ анамнестических данных и особенностей течения настоящей беременности показал, что в I триместре заболевание НКИ перенесли 27 (60%) и 8 (53,4%) пациенток из I и II групп соответственно, с 12 по 24 неделю гестации болели 12 (26,7%) женщин из I группы и 2 (13,3%) из II группы; а после 24–25 недель гестации — 6 (13,3%) и 5 (33,3%) беременных соответственно.

Легкое течение НКИ, не требующее госпитализации, имело место у большинства обследованных пациенток в обеих группах — 37 (82,2%) в I группе и у 11 (73,3%) во II группе. Гипертермия 38°C и выше наблюдалась у 9 (20,0%) участниц I группы и у 5 (33,3%) во II группе, пневмония подтверждена у 8 (17,7%) и 4 (26,7%) соответственно.

Из 45 пациенток I группы у 12 (26,7%) беременность была первой, 33 (73,3%) имели в анамнезе беременности и роды. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 13 беременных, что составило 28,9% от всей группы и 39,4% от числа повторнородившихся. Во II группе у 5 (33,3%) женщин беременность оказалась первой, у 10 (66,7%) — повторной. Отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятный исход предыдущих беременностей зафиксированы у 3 (20%) участниц.

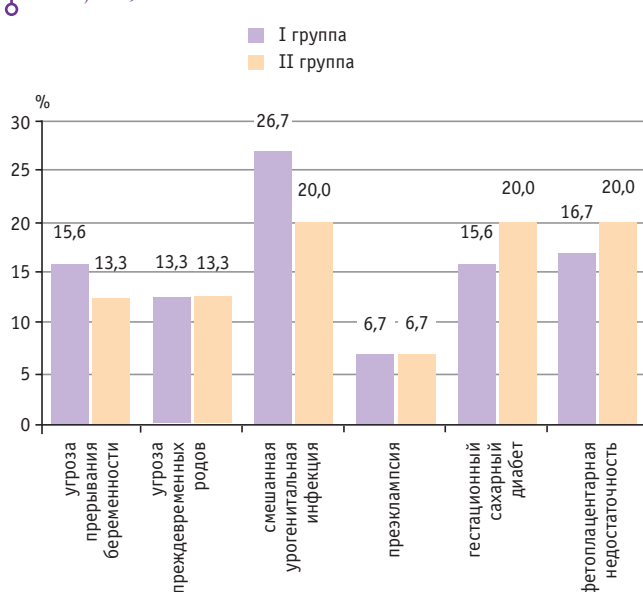
Анализ ИМТ показал, что в I группе у большинства пациенток (88,9%) ИМТ находился в пределах нормы и составил от 18,5 до 25 кг/м², а пациенток с ожирением 1–2-й степени было 5 (11,1%). Во II группе нормальный ИМТ имели 8 (53,4%) женщин, избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) — 4 (26,6%), ожирение 1–2-й степени — 3 (20%). Средняя прибавка массы за беременность у пациенток I группы составила 11,7 кг, а у пациенток II группы — 13,6 кг.

Проведенное обследование женщин, перенесших НКИ во время гестации, выявило высокую распространенность акушерских осложнений в обеих группах (рис. 1), в I группе отмечена тенденция к большей частоте смешанной урогенитальной инфекции, чем в II группе ($p > 0,05$). Фетоплацентарная недостаточность встречалась в I группе у 16,7%, а во II группе — у 20% пациенток.

При первичном обращении в I группе НМГ и дезагреганты регулярно получали 16 (35,5%) женщин. Показаниями к назначению НМГ в постоянном режиме у 4 (8,9%) беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом явились изменения в системе гемостаза после перенесенной НКИ. Среди показаний к назначению дипиридамола преобладали гемодинамические нарушения, маловодие, структурные изменения плаценты. В постоянном режиме препарат получали 7 (15,5%) беременных, а ацетилсалициловую кислоту (из-за риска преэклампсии по результатам скрининга) — 5 (11,1%) женщин.

Аналогичный анализ среди пациенток II группы на сроке 36–38 недель показал, что регулярно с контролем параметров гемостаза дипиридамолом принимали 2 (13,3%) беременные, а ацетилсалициловую кислоту с учетом высокого

Рис. 1. Гестационные осложнения у участниц I и II групп, %
Fig. 1. Gestational complications in group I and II subjects, %



риска преэклампсии — одна (6,7%) (табл. 1). Группы оказались сопоставимыми по частоте назначения лекарственных препаратов, однако пациентки II группы не получали НМГ регулярно.

Во время первой консультации у всех участниц исследования проведено УЗИ и выполнен анализ стандартных гемостазиологических тестов. Верификация риска гиперкоагуляции проводилась на основании лабораторного и ультразвукового исследования.

У беременных, получавших НМГ, а также при выявлении ПН и/или структурных изменений плаценты исследовали тромбодинамику (n = 21). Пациентки II группы обследованы на сроке 35–37 недель.

Сравнительный анализ показали, что по большинству критериев оценки обе группы на первом визите оказались сопоставимыми. Однако у женщин II группы было значимо меньше АЧТВ, выше уровень протромбина в крови, а также у них статистически значимо чаще наблюдались признаки гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном кровотоке (МПК) (табл. 2).

Следует отметить, что, по данным УЗИ, нарушения в МПК найдены у 13 пациенток, а по результатам теста тромбодина-

мики обнаружены признаки гиперкоагуляции у 17 женщин, тогда как данные рутинной оценки гемостаза не выходили за пределы референсных значений.

Структурные изменения плаценты найдены у 8 (53,4%) обследованных, а тест тромбодинамики проведен у 5 из них. Гиперкоагуляция выявлена у 4 (26,7%) пациенток во II группе.

У участниц I группы в зависимости от полученных результатов проведены коррекция терапии с последующим ультразвуковым контролем структуры плаценты, а также оценка теста тромбодинамики (табл. 3).

Анализ оцениваемых показателей в динамике наблюдения за пациентками I группы позволил сделать вывод, что терапевтические мероприятия оказали влияние на состояние системы свертывания крови и показатели МПК. Статистически значимо после терапии повысилось АЧТВ на фоне снижения уровней фибриногена и протромбина (p < 0,001 во всех случаях). Кроме того, на фоне проводимого лечения значительно уменьшилась частота структурных изменений плаценты и расширения межворсинчатых пространств (p = 0,003) и гемодинамических нарушений в фетоплацентарном кровотоке (ФПК) (p = 0,006). О позитивном влиянии корригирующей терапии на состояние беременных

Таблица 1 / Table 1

Характеристика проводимой терапии у беременных I и II групп
Features of the therapy administered to pregnant women in group I and II

Препараты	Количество пациенток, n (%)		Срок назначения, недели		Регулярный прием под контролем параметров системы гемостаза, n (%)	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Низкомолекулярные гепарины	6 (13,3)	4 (27,6)	8–22	9–33	4 (8,9)	0
Дипиридамо́л	14 (31,1)	4 (27,6)	7–30	7–30	7 (15,5)	2 (13,3)
Ацетилсалициловая кислота	5 (11,1)	1 (6,7)	14–18	14	5 (11,1)	1 (6,7)

Таблица 2 / Table 2

Результаты обследования пациенток, визит 1
Examination results, visit 1

Показатели	I группа	II группа	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	21,9 (21,5–22,7)	21,1 (20,9–21,4)	0,001*
Фибриноген, г/л	5,2 (4,3–6,1)	5,4 (4,6–6,5)	0,27*
Протромбин, %	108,7 (107,3–109,7)	111,8 (110,5–112,6)	< 0,001*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	17 (37,8)	8 (53,4)	0,29**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	13 (28,9)	5 (33,3)	0,49***
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном кровотоке, n (%)	7 (15,5)	6 (40,0)	0,046**
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,7)	1 (6,7)	0,74***
• гиперкоагуляция	13 (28,9)	4 (26,7)	0,57***

* Критерий Манна — Уитни.

** Критерий χ^2 .

*** Точный тест Фишера.

* Mann-Whitney test.

** χ^2 .

*** Fischer's exact test.

после НКИ можно судить по показателям тромбодинамики (см. табл. 3), а именно по значимому ($p = 0,002$) снижению количества в этой группе беременных с гиперкоагуляцией.

Полученные результаты обследования всех пациенток сопоставлены с клиническим течением НКИ (табл. 4). У 37 (82,2%) участниц I группы и у 11 (73,3%) женщин II группы течение НКИ расценено как легкое, а среднетяжелое — у 8 (17,8%) и 4 (26,7%) беременных из I и II групп соответственно. Поскольку по большинству показателей при первом визите участницы обеих групп были сопоставимы, мы объединили их, чтобы оценить, есть ли взаимосвязь

между типом течения НКИ и показателями системы гемостаза и ФПК у беременных.

Сопоставление лабораторных данных с клиническим течением НКИ у обследованных пациенток свидетельствует об отсутствии значимых различий в большинстве стандартных показателей гемостаза, и лишь углубленное изучение с помощью теста тромбодинамики показало гиперкоагуляцию у 29,2 и 25% беременных с легким и среднетяжелым течением НКИ соответственно. Своевременная диагностика и рациональная патогенетическая терапия найденных нарушений с лабораторным контролем гемокоагуляции спо-

Таблица 3 / Table 3

Результаты обследования пациенток I группы после проведенной коррекции терапии Examination results of group I patients after therapy adjustment

Показатели	Визит 1	Визит 2	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	21,9 (21,5–22,7)	28,3 (26,3–30,2)	< 0,001*
Фибриноген, г/л	5,2 (4,3–6,1)	4,8 (4,0–5,0)	< 0,001*
Протромбин, %	108,7 (107,3–109,7)	103,5 (100,2–105,9)	< 0,001*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	17 (37,8)	5 (11,1)	0,003**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	13 (28,9)	3 (6,7)	0,006**
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном кровотоке, n (%)	7 (15,5)	2 (4,5)	0,08**
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,7)	11 (24,4)	0,02**
• гиперкоагуляция	13 (28,9)	2 (4,5)	0,002**

* Критерий Вилкоксона.

** Точный тест Фишера.

* Wilcoxon test.

** Fischer's exact test.

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязь между показателями гемостаза, данными ультразвукового исследования и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции Relation between haemostasis parameters, ultrasound findings, and novel coronavirus severity

Показатели	Легкое течение (n = 48)	Среднетяжелое течение (n = 12)	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	25,3 (23,9–26,9)	23,7 (23,4–25,8)	0,01*
Фибриноген, г/л	4,9 (4,5–5,1)	5,1 (4,6–5,3)	0,14*
Протромбин, %	105,8 (105,2–107,3)	107,9 (106,0–108,1)	0,19*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	18 (37,5)	7 (58,3)	0,19**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	12 (25,0)	6 (50,0)	0,09**
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном, n (%)	9 (18,7)	4 (33,3)	0,23***
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,2)	1 (8,3)	0,6***
• гиперкоагуляция	14 (29,2)	3 (25,0)	0,54***

* Критерий Манна — Уитни.

** Критерий χ^2 .

*** Точный тест Фишера.

* Mann-Whitney test.

** χ^2 .

*** Fischer's exact test.

способствовали нормализации внутриплацентарного кровотока у большинства беременных I группы.

В условиях акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ родоразрешены все беременные обследуемых групп при доношенном сроке гестации. Самопроизвольные роды произошли у 32 (71,1%) пациенток из I группы и у 8 (53,4%) из II группы ($p = 0,16$). Основными показаниями к оперативному родоразрешению у 13 (28,9%) участниц I группы явились наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения в 7 (15,5%) наблюдениях, тазовое предлежание плода — в 3 (6,7%), прогрессирование хронической гипоксии плода — в 2 (4,5%) и предлежание плаценты в одном (2,2%) наблюдении.

Частота экстренного оперативного родоразрешения во II группе в относительном выражении превысила аналогичный показатель в I группе в 2 раза. Показаниями к нему во II группе стали прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность у 2 пациенток, первичная слабость родовой деятельности у одной и излитие околоплодных вод при наличии рубца на матке после кесарева сечения с признаками истончения — еще у одной пациентки.

В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 и 9 баллов в I группе рождены 42 (93,3%) ребенка, во II группе — 12 (80%) детей ($p = 0,13$). Маловесными для гестационного возраста родились 2 (13,3%) младенца от матерей из II группы. Врожденная инфекция имела место у 3 (20%) детей, рожденных женщинами II группы, против одного (2,2%) ребенка в I группе ($p = 0,045$). У одного (6,7%) ребенка, рожденного от матери во II группе, имелись проявления дыхательной недостаточности, потребовавшие проведения ИВЛ, с последующим подтверждением внутриутробной пневмонии.

Акушерские и перинатальные исходы в обеих группах отражены на рисунке 2.

Необходимо отметить, что при сопоставлении результатов теста тромбодинамики, проведенного 21 беременной, и показателей состояния здоровья детей, выявлено следующее: у беременных с гиперкоагуляцией отмечалась тенденция к переводу ребенка на дальнейшее лечение, а не выписке домой. Среди беременных с нормокоагуляцией таких наблюдений не было, тогда как среди женщин с гиперкоагуляцией оказалось 3 пациентки с подобным исходом ($p = 0,51$).

Кроме того, гиперкоагуляция, по данным теста тромбодинамики, ассоциировалась с увеличенным риском оперативного родоразрешения. Среди беременных с гиперкоагуляцией было 10 родоразрешенных путем кесарева сечения, а у участниц с нормокоагуляцией такие исходы отсутствовали ($p = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологическая беременность характеризуется развитием гиперкоагуляции с повышенным тромбообразованием

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ефимова Е.Б., Дулаева Е.В. — разработка дизайна проекта, формирование групп пациенток, сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Чечнева М.А., Бudyкина Т.С. — сбор клинического материала, редактирование рукописи; Бiryukova Н.В., Федотова А.В. — сбор клинического материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Efimkova, E.B., Dulaeva E.V. — development of the study design, formation of patient groups, collection of clinical material, analysis and interpretation of the results, writing the text; Chechneva, M.A., Budykina, T.S. — collection of clinical material, editing of the manuscript; Biryukova, N.V., Fedotova, A.V. — collection of clinical material, editing of the manuscript.

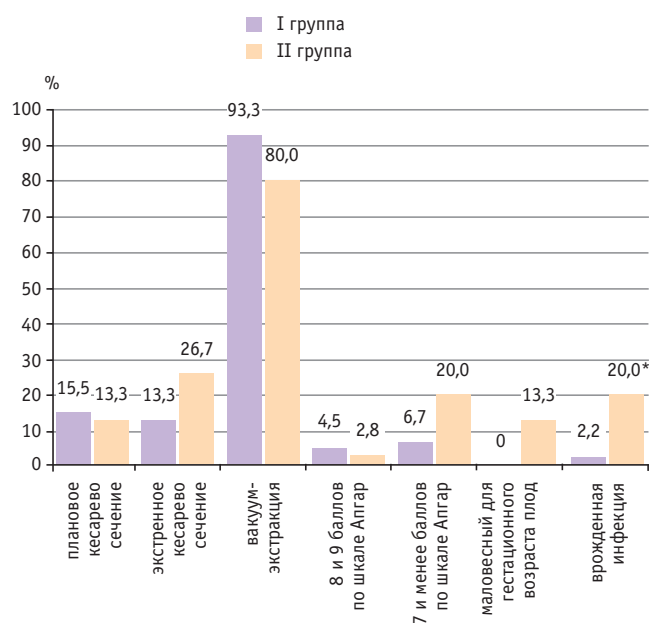
⁵ Report of the WHO-China joint mission on Coronavirus disease-2019 (COVID-19)...

Рис. 2. Акушерские и перинатальные исходы в группах обследованных, %.

* $P = 0,045$

Fig. 2. Obstetric and perinatal outcomes in study groups, %.

* $P = 0,045$



и усиленным внутрисосудистым воспалением, а у пациенток, перенесших COVID-19 во время гестации, гиперкоагуляция выходит за пределы физиологической адаптации системы гемостаза и становится одним из ведущих факторов формирования плацентарной недостаточности [10]⁵, в связи с чем прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика тромботических осложнений являются важными задачами при ведении пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности.

Проведенное исследование показало, что для женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) во время гестации, независимо от клинического течения и срока инфицирования НКИ, характерны гиперкоагуляционные изменения, однако стандартные гемостазиологические тесты, на наш взгляд, не в полной мере отражают постковидные изменения в отличие от теста тромбодинамики в сочетании с тщательной плацентометрией, при которой структурные изменения плаценты и нарушения внутриплацентарного кровотока косвенно могут свидетельствовать о наличии гиперкоагуляции. Рациональная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем показателей свертывающей системы крови и структуры плаценты способствует значимому снижению частоты неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».
The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Об авторах / About the authors

Ефимкова Екатерина Борисовна / Efimkova, E.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 8035-8731. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>. E-mail: katerinabrandt@yahoo.ru

Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. <https://orcid.org/0000-0002-9813-057X>. E-mail: ev_rjazantseva@mail.ru


Чечнева Марина Александровна / Chечneva, M.A. — д. м. н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 2292-6321. <https://orcid.org/0000-0001-7066-3166>. E-mail: guzmaniiag@gmail.com

Будыкина Татьяна Сергеевна / Budykina, T.S. — д. м. н., руководитель клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9952-8668. <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: budyt@mail.ru

Бирюкова Наталия Владимировна / Biryukova, N.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. <https://orcid.org/0000-0001-9486-363X>. E-mail: n-biryukova@bk.ru

Федотова Алла Викторовна / Fedotova, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9988-2592. <https://orcid.org/0000-0002-5761-1932>. E-mail: nikkaratist@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев А.А., Быков А.С., ред. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: МИА; 2003: 121. Vorobyov A.A., Bykov A.S., eds. Atlas of medical microbiology, virology and immunology: textbook for students of medical universities. M.: MIA; 2003: 121. (in Russian)
2. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID 19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438–40. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
3. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Патология плаценты при COVID-19. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021;1:15–25. Zhukovskaya S.V., Mozheiko L.F. COVID-19 influence on placental pathology. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2021;1:15–25. (in Russian)
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–46. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G. et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(2):221–46. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
5. Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M. et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.* 2020;48(9):1358–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004458
6. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(2S):S745–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
7. Здравоохранение в России 2021: статистический сборник. Росстат; 2021. 173 с. Health Service in Russia in 2021: Statistical Book. Rosstat; 2021. 173 p. (in Russian)
8. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Withdrawn: clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* 2020;S0163-4453(20)30109-2. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
9. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021;2:48–54. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;2:48–54. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
10. Ларина Е.Б., Олейникова Н.А., Ревина Д.Б., Мамедов Н.Н. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(1):35–40. Larina E.B., Oleynikova N.A., Revina D.B., Mamedov N.N. et al. Low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency: clinical and morphological aspects. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;26(1):35–40. (in Russian)
11. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194
12. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):P809–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
13. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020;9(1):51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06
14. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
15. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32–40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642
16. Денисова Т.Г., Сергеева А.И., Григорьева А.С., Речупова Э.Э. и др. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3:35–47. Denisova T.G., Sergeeva A.I., Grigoreva A.S., Rechupova E.E. et al. Possible health consequences for newborns from mothers who suffered COVID-19 during pregnancy. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3:35–47. (in Russian). DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-35-47
17. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
18. Liu W., Wang Q., Zhang Q., Chen L. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. *Virology Articles.* Preprints. 2020;2020020373. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1> (дата обращения — 28.01.2023).
19. Lu Z., Yan J., Min W., Cheng B.N. et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(3):166–71. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111 

Поступила / Received: 12.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 07.02.2023

Перспективы микроволновой радиотермометрии в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после абдоминального родоразрешения

И.И. Куценко¹, И.О. Боровиков¹✉, М.В. Галустян^{1, 2}, А.С. Магай^{1, 2}, О.И. Боровикова¹

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

² ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможности микроволновой радиотермометрии (МРТМ) в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после кесарева сечения.

Дизайн: проспективное нерандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ чувствительности ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией и МРТМ в диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после кесарева сечения. В исследование включили родильниц после абдоминального родоразрешения (n = 90): 24 пациентки с осложнением пuerперия в виде эндометрита (I группа), 16 — с несостоятельностью шва на матке (II группа), 50 — с физиологически протекающим послеоперационным периодом (контрольная группа). Оценка состояния матки и послеоперационного шва на ней проводилась на 3–4-е сутки после операции.

Результаты. Несмотря на то что УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока в ветвях маточных артерий дает возможность определить структуру миометрия и с достаточно высокой долей вероятности выявить его воспалительные изменения и дефекты в области шва, чувствительность этого метода в ранней (3–4-е сутки послеоперационного периода) диагностике эндометрита после абдоминального родоразрешения достигает в среднем $54,2 \pm 23,5\%$, а несостоятельности шва на матке — $31,25 \pm 14,65\%$. При этом исследование методом МРТМ выявляло косвенные признаки эндометрита у $66,7 \pm 7,9\%$ (если заключение опирается лишь на один параметр — индекс термоассиметрии, ИТА) и $87,5 \pm 8,3\%$ (при учете совокупности трех признаков), а для несостоятельности шва на матке чувствительность метода составляет $81,25 \pm 4,75\%$ как по ИТА, так и по трем параметрам термограммы, что в 2,6 раз выше, чем при УЗИ.

Заключение. Несмотря на достаточно высокую диагностическую эффективность ультразвукового метода оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения, метод МРТМ имеет преимущества в виде более высокой чувствительности, легкости выполнения, отсутствия необходимости в дорогостоящем оборудовании и специализированной квалификации врача. Наибольшей эффективности диагностики послеродовых гнойно-септических осложнений можно достичь лишь при комплексном подходе с проведением клинико-лабораторных исследований и функциональной диагностики, а своевременная профилактика и комплексный подход к лечению гнойно-воспалительных заболеваний послеоперационного пuerперия способствуют значительному уменьшению частоты тяжелых форм послеродовой инфекции.

Ключевые слова: кесарево сечение, эндометрит, несостоятельность шва на матке, ультразвуковое исследование, микроволновая радиотермометрия, гистероскопия.

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустян М.В., Магай А.С., Боровикова О.И. Перспективы микроволновой радиотермометрии в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после абдоминального родоразрешения. Доктор.Ру. 2023;22(1):47–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-47-55

Prospects of Using Microwave Radiothermometry in Early Diagnosis of Endometritis and Uterine Suture Failure After Abdominal Birth

I.I. Kutsenko¹, I.O. Borovikov¹✉, M.V. Galustyan^{1, 2}, A.S. Magay^{1, 2}, O.I. Borovikova¹

¹ Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

² Child Regional Clinical Hospital; 1, Pobeda Square, Krasnodar, Russian Federation 1350007

ABSTRACT

Aim: To assess the capabilities of microwave radiothermometry (MRTM) in early diagnosis of Postpartum endometritis and uterine suture failure after caesarean section.

Design: Prospective non-randomized clinical trial.

Materials and methods. A comparative analysis of the sensitivity of ultrasound (ultrasound) with dopplerometry and MRTM in the diagnosis of endometritis and suture failure on the uterus after cesarean section was carried out. The study included puerperal women after abdominal delivery (n = 90): 24 patients with a puerperia complication in the form of endometritis (group I), 16 — with suture failure on the uterus (group II), 50 — with a physiologically occurring postoperative period (control group). Assessment of the condition of the uterus and the postoperative suture on it was carried out on the 3–4th day after the operation.

Results. Despite the fact that ultrasound with dopplerometry assessment of blood flow in the branches of the uterine arteries makes it possible to assess the structure of the myometrium and with a fairly high degree of probability to identify its inflammatory changes and defects in the suture, the sensitivity of this method in the early (3–4th day of the postoperative period) diagnosis of endometritis after abdominal

✉ Боровиков Игорь Олегович / Borovikov, I.O. — E-mail: bio2302@mail.ru



delivery reaches an average of $54.2 \pm 23.5\%$, and in the insolvency of the suture on the uterus — $31.25 \pm 14.65\%$. At the same time, the MRTM study revealed indirect signs of endometritis in $66.7 \pm 7.9\%$ (if the conclusion is based on only one parameter — the thermoassymetry index, ITA) and $87.5 \pm 8.3\%$ (taking into account the combination of three signs), and for the insolvency of the suture on the uterus, the sensitivity of the method is $81.25 \pm 4.75\%$ for both ITA and three thermogram parameters, which is 2.6 times higher, than with ultrasound.

Conclusion. Despite the rather high diagnostic effectiveness of the ultrasound method for assessing the condition of the scar on the uterus after cesarean section, the MRTM method has advantages in the form of higher sensitivity, ease of implementation, no need for expensive equipment and specialized medical qualifications. The greatest effectiveness of the diagnosis of postpartum purulent-septic complications can be achieved only with an integrated approach with clinical and laboratory tests and functional diagnostics, and timely prevention and an integrated approach to the treatment of purulent-inflammatory diseases of postoperative puerperia contribute to a significant reduction in the frequency of severe forms of postpartum infection.

Keywords: caesarean section, endometritis, uterine suture failure, ultrasound, microwave radiothermometry, hysteroscopy.

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Galustyan M.V., Magay A.S., Borovikova O.I. Prospects of using microwave radiothermometry in early diagnosis of endometritis and uterine suture failure after abdominal birth. Doctor.Ru. 2023;22(1):47–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-47-55

ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-воспалительные заболевания занимают в настоящее время четвертое место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности [1–5] и составляют от 13,3 до 54,3% всех заболеваний пuerперия (в РФ материнская смертность, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде, достигает 3,6%) [1–3]. В свою очередь, в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний пuerперия послеродовый эндометрит сохраняет лидирующее положение, являясь одной из основных причин материнской инфекции. После вагинальных родов он встречается у 3–5% женщин, а после кесарева сечения — у 27–30% [1–3, 5, 6].

Клиническая картина послеродового эндометрита на современном этапе имеет стертое течение, нередко он скрывается под масками субинволюции матки, заболевание поздно манифестирует, протекает волнообразно и быстро прогрессирует [7–11]. В современных рекомендациях, кроме клинических и лабораторных признаков эндометрита и несостоятельности швов на матке после оперативного родоразрешения, методом оценки считается проведение ультразвуковой визуализации и гистероскопии, при этом достоверно судить о воспалительном процессе и состоятельности швов на матке до конца не представляется возможным [12–15]. Результаты визуализации послеродового эндометрита неспецифичны и могут быть идентичны с результатами обследования нормальной послеродовой матки [15, 16].

Измерение интенсивности электромагнитного излучения тканей человека в диапазоне сверхвысоких частот с помощью микроволновой радиотермометрии (МРТМ) с целью ранней диагностики послеродового эндометрита и несостоятельности швов на матке после кесарева сечения является новым и перспективным методом [17]. В его основе лежит анализ температурных значений, регистрируемых в проекции внутренних органов для оценки патологических процессов [17–19]. Термоассиметрия стенки матки чаще всего индуцируется воспалительными изменениями в поврежденных тканях или их расхождением, связанным с неполноценной репарацией [17, 19]. При этом МРТМ абсолютно безопасна для пациенток при отсутствии противопоказаний во время беременности и при грудном вскармливании, не требует приобретения сверхдорогого оборудования и длительного обучения медицинского персонала. Все вышеперечисленное и обусловило актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: оценка возможностей МРТМ в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Базы проведения исследования — кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного

университета, два краевых перинатальных центра г. Краснодара (ГБУЗ ДККБ и ККБ № 2), исследование проводилось с января 2020 г. по январь 2022 г.

В исследовании участвовали 90 рожениц после абдоминального родоразрешения в возрасте 19–38 лет (средний возраст — $27,5 \pm 5,9$ года): 24 пациентки (I группа) с диагнозом *Эндометрит после операции кесарева сечения*; 16 (II группа) — с диагнозом *Эндометрит после операции кесарева сечения. Несостоятельность швов на матке* (МКБ-10 O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны, O86.8 Другие уточненные послеродовые инфекции); 50 (III (контрольная) группа) — с нормальным течением пuerперия после кесарева сечения.

Обследование проводилось, согласно Приказу Минздрава России № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», клиническим рекомендациям. В работе с пациентками соблюдались принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в протоколе № 12 от 19.02.2020 г. заседания этического комитета по проведению научных исследований КубГМУ.

Критерии включения: родоразрешение путем кесарева сечения в теле (корпоральный) или нижнем сегменте матки; отсутствие на момент родоразрешения хориоамнионита и другой инфекционной патологии; отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований; информированное добровольное согласие на участие.

Согласно Приказу № 1130н и клиническим рекомендациям, применялись бактериологические, морфологические и инструментальные методы исследования. В качестве методов инструментальной диагностики состояния матки и швов после кесарева сечения применяли УЗИ, гистероскопию и МРТМ. При ультразвуковой диагностике в режиме двухмерной визуализации с использованием трансабдоминального датчика с частотой 2–6 МГц и трансвагинального сканирования с частотой 4–9 МГц (3–4-е сутки послеоперационного периода) оценивались размеры матки, объем, контуры, эхоструктура миометрия, наличие очаговых изменений миометрия, толщина передней стенки матки в проекции послеоперационного шва, наличие и степень выраженности акустических признаков воспалительной реакции миометрия в области рубца, состояние позадматочного пространства. Осуществлялось доплеровское исследование с цветовым

доплеровским картированием (ЦДК) и оценкой кровотока в маточных артериях и васкуляризации миометрия в области послеоперационного шва.

При гистероскопии (Karl Storz HYF-1T, Германия) оценивали полость матки, область послеоперационного шва. При обнаружении патологических изменений проводили удаление образований, их морфологическую верификацию.

МРТМ-обследование (диагностический комплекс РТМ-01-РЭС, Россия) заключалось в измерении внутренней температуры миометрия в области швов на матке трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками — определяли наиболее гипо- и гипертермичные участки матки по линии швов, термоасимметрию, дисперсию температуры. Результаты отражались в виде графика (горизонтальная ось — точки измерения, вертикальная — температурные значения), что позволило оценить разность температур в области шва на матке и разность цветовой визуализации температурных полей на экране монитора. Измеряли индекс термоасимметрии (ИТА) — соотношение гипо- и гипертермичных участков миометрия:

$$\text{ИТА} = T_{\max} - T_{\min},$$

где T_{\max} — максимальная температура в области швов на матке, T_{\min} — минимальная температура. Если ИТА > 0,9, то термоасимметрия повышена, и это один из признаков несостоятельности рубца на матке. Дополнительно оценивали максимальное значение температуры в области шва на матке по сравнению со средней температурой ($t_p - t_{cp}$, где $t_{cp} = \sum \delta t_i / 6$, t_i — температуры в 6 точках) и среднеквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке ($\sqrt{\sum \delta t_i^2 / 6}$).

Инфильтрация и гиперемия в области кожного шва, наблюдаемые в некоторых случаях после лапаротомии, оказывают незначительное влияние на интерпретацию результатов исследования, так как оценка состояния шва на матке МРТМ-методом ведется и трансабдоминальным, и трансвагинальным датчиками в нескольких точках, что позволяет дать полноценную картину с исключением помех.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (s) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента — Фишера с помощью программного обеспечения (R, версия 3.1.1 для Windows, R Foundation, <http://www.r-project.org/>). Значение $p < 0,05$ указывало на статистически значимую разницу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведены обследование и лечение родильниц после кесарева сечения с учетом особенностей клинического течения послеродовой гнойно-септической патологии пуэрперия.

По паритету статистически значимых различий между группами не было ($p > 0,05$). Анамнестические данные соматического статуса наших пациенток показали, что фоном для развития послеродовых инфекционных осложнений часто являлась хроническая экстрагенитальная патология: анемия (37,5% (15/40) в I и II группах), варикозное расширение вен нижних конечностей и органов малого таза (42,5% (17/40) и 45% (18/40) соответственно), заболевания мочевыделительной системы (32,5% (13/40) и 30% (12/40) соответственно) и ЖКТ (27,5% (11/40) и 25% (10/40) соответственно).

Обращает на себя внимание высокий процент болезней, связанных с дисплазией соединительной ткани (миопии, митрального пролапса и др.). В структуре эндокринной патологии у пациенток I и II групп преобладали заболевания, свя-

занные с относительной гиперэстрогенией: эндометриоз — 22,5 ± 2,1% (9/40), миома матки — 27,5 ± 2,1% (11/40). Доминирующими гинекологическими патологиями у них оказались хронический эндометрит — 45,0 ± 1,1% (18/40), сальпингоофорит — 35,0 ± 2,1% (14/40).

Ожирение, являющееся одной из причин технических сложностей кесарева сечения, изменения сократительной деятельности кесарева сечения, иммунного статуса, препятствующее нормальному заживлению операционной раны, встречалось у 55,0 ± 1,1% (22/40) женщин в I и II группах против 20% (10/50) в контрольной: средний ИМТ в I группе составлял 27,0 ± 2,7 кг/м² (95% ДИ: 21,0–34,0), во II группе — 29,8 ± 2,3 кг/м² (95% ДИ: 22,0–36,0), в контрольной — 25,1 ± 3,1 кг/м². Различия между II группой и контрольной считались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток с гнойно-воспалительными осложнениями после кесарева сечения отмечалась более высокая частота сопутствующей гинекологической (воспалительной и гормональной) и экстрагенитальной патологии, что предрасполагает к нарушениям инволюции, изменению репаративных процессов в тканях оперированной матки, реализации хронических персистирующих очагов инфекции.

Анализ течения настоящей беременности выявил, что у 66,7% (16/24) пациенток I группы и 56,25% (9/16) II группы она протекала на фоне угрозы прерывания. Наиболее часто встречающимися патологиями гестации в I и II группах были анемия легкой и средней степени — 72,5 ± 2,1% (29/40), гестационный СД — 30,0 ± 1,1% (12/40), обострение экстрагенитальных заболеваний отмечено у 16,7% (4/24) беременных I группы и у 18,75% (3/16) II группы: чаще всего в обеих группах наблюдалось обострение хронических заболеваний мочеполовой системы (цистита и пиелонефрита) — 12,5% (5/40).

Бактериоскопия вагинальных мазков показала отличия в лейкоцитарной реакции вагинального содержимого в I и II группах от показателей контрольной группы (13,65 ± 2,95 лейкоцитов в поле зрения против 9,8 ± 1,2), в содержании кокковой микрофлоры (29,4 ± 1,6% пациенток имели в мазках кокковую флору более 10 в поле зрения против 15,6 ± 0,7% участниц контрольной группы), по остальным параметрам различия отсутствовали.

Анализ микробного пейзажа родовых путей установил полимикробную этиологию эндометрита, и ведущую роль играли условно-патогенные микроорганизмы: энтерококки, энтеробактерии (*Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*) и неспорообразующие анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.), находившиеся в большинстве случаев в значительном количестве в виде аэробно-анаэробных ассоциаций.

Срок гестации на момент родоразрешения пациенток I и II групп в среднем составил 37,8 ± 3,3 недели (95% ДИ: 26,4–41,3). Значимые различия между группами с осложненным течением пуэрперия и контрольной группой отсутствовали ($p > 0,05$). Кесарево сечение проводилось в группах с осложненным течением пуэрперия чаще всего по экстренным и неотложным показаниям — 72,5 ± 2,3% (29/40), в контрольной группе экстренных показаний было в 1,4 раза меньше (52%, 26/50), большинство операций в I и II группах выполнены интранатально — 57,5 ± 2,1% (23/40). Информация о технических сложностях при выведении предлежащей части плода, сопровождающихся травматизацией матки (разрывах нижнего сегмента; разрывах, переходящих на маточное ребро) имела в 3 (7,5%) из 40 случаев. Шесть (15%) из 40 операций сопровождались патологической кровопотерей (1000 мл и более) — у женщин

произведена перевязка восходящих ветвей *a. uterinae*, а у 2 (5,0%) — наложение компрессионных гемостатических швов на матку (по В. Lynch или А. Pereira).

Признаки патологического воспалительного процесса в оперированной матке диагностированы в среднем на $2,9 \pm 1,6$ сутки (95% ДИ: 2–6) после родоразрешения в I группе и на $3,1 \pm 1,4$ сутки (95% ДИ: 2–5) во II группе (различия между группами по данному параметру не были статистически значимыми — $p > 0,05$). В большинстве случаев основными симптомами эндометрита стали субфебрильная и фебрильная гипертермия ($37,8 \pm 1,3^\circ\text{C}$ в обеих группах), слабость (90%; 36/40), боли различной интенсивности (3–7 баллов по ВАШ) в нижних и средних отделах живота (87,5%; 35/40), вздутие с нарушением перистальтики кишечника (72,5%; 29/40), задержка стула (65,0%; 26/40).

При объективном исследовании у большинства рожениц отмечалось учащение пульса (средние значения — $88,2 \pm 3,7$ удара в минуту), дыхания (ЧДД — $17,4 \pm 1,3$ в минуту). Пальпация передней брюшной стенки была болезненной преимущественно в нижних отделах у всех пациенток (4–7 баллов по ВАШ), у 3/40 (7,5%) женщин наблюдались отечность, гиперемия и инфильтрация кожного послеоперационного шва.

При влагалищном мануальном исследовании у 14/40 (35,0%) рожениц выявлены нарушение формирования шейки матки, нарушение инволюции матки (пастозность консистенции, высокое стояние дна — высота дна матки = $20,6 \pm 1,5$ см), болезненность при пальпации (табл. 1).

Лохии в обеих группах чаще всего носили кровавый характер: у 87,5% (35/40) женщин I и II групп и у 84% (42/50) в группе с нормальным послеродовым периодом. В 5 (12,5%) из 40 случаев уже на третьи сутки после операции появились гнойные выделения из половых путей со специфическим ихорозным запахом.

Таким образом, клиническая картина в исследуемых группах характеризовалась синдромокомплексом, включающим воспалительно-интоксикационный, локальный воспалительный синдромы, синдромы субинволюции матки и мальабсорбции. При этом практически у 1/3 рожениц отмечена

стертая клиническая картина с субфебрилитетом, умеренной болезненностью в области оперативного вмешательства.

При исследовании показателей крови практически все параметры у рожениц с гнойно-воспалительными осложнениями пуэрперия отличались от показателей контроля: количество лейкоцитов в I и II группах в среднем составило $14,8 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$, в контрольной группе — $8,1 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$, т. е. в 1,8 раза меньше ($p < 0,023$ и $p < 0,014$ соответственно). Максимальную информативность имели палочкоядерные нейтрофилы — в группах пациенток с послеоперационным эндометритом и несостоятельностью швов на матке их средние значения составили $7,4 \pm 0,35\%$, а в контрольной — $2,3 \pm 0,2\%$ (повышение в 3,2 раза; $p < 0,035$ и $p < 0,027$ соответственно).

Близкие по информативности значения установлены для сегментоядерных нейтрофилов ($65,85 \pm 2,65\%$ в основных группах против $50,4 \pm 2,0\%$ в контрольной) и лимфоцитов ($18,45 \pm 1,3\%$ против $35,6 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$).

Анализ степени тяжести анемического синдрома показал, что анемия средней и тяжелой степени наблюдалась в 2,2 раза чаще у пациенток I и II групп, чем у рожениц контрольной группы (средний уровень гемоглобина — $88,4 \pm 4,3$ г/л против $112,1 \pm 5,1$ г/л, эритроциты — $3,2 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ против $4,8 \pm 0,3 \times 10^{12}/\text{л}$; $p < 0,05$).

При физиологическом течении послеродового периода на 3–6-е сутки процесс асептического воспаления эндометрия купируется при лейкоцитарном индексе интоксикации (ЛИИ) и уровне СРБ менее 4,0 ед и 10,0 мг/л соответственно: у пациенток с осложнившимся эндометритом послеоперационным периодом (I и II группы) на 3-и сутки ЛИИ и концентрация СРБ достигли $5,75 \pm 1,25$ ед (III группа — $2,43 \pm 0,3$ ед) и $20,1 \pm 7,2$ мг/л (III группа — $2,13 \pm 0,28$ мг/л).

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между пациентками I и II групп и женщинами с неосложненным пуэрперием в биохимическом анализе крови зарегистрированы по параметрам общего белка ($58,75 \pm 4,95$ г/л против $65,2 \pm 5,4$ г/л), а также по уровню щелочной фосфатазы — $590,8 \pm 120,55$ Ед/л против $311,6 \pm 95,8$ Ед/л.

На 3–4-е сутки после кесарева сечения всем пациенткам выполняли трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ матки, органов малого таза с доплерометрическим контролем и МРТМ. При эхографическом исследовании определялись размеры матки (длина, ширина, высота и объем полости матки), толщина миометрия в области послеоперационного шва, кровоток в радиальных артериях. У пациенток I и II групп отмечены значимо большие, чем в контрольной группе, ширина матки — $104,35 \pm 10,75$ мм (95% ДИ: 93,6–115,1 мм) против $69,2 \pm 5,8$ мм (95% ДИ: 63,2–75,1 мм), переднезадний размер полости матки (М-эхо) — $11,8 \pm 1,8$ мм (95% ДИ: 9,7–13,0 мм) против $8,1 \pm 0,8$ мм (95% ДИ: 7,2–8,9 мм), объем ее полости — $563,7 \pm 43,45$ мл (95% ДИ: 514,8–633,2 мл) против $117,1 \pm 23,9$ мл (95% ДИ: 92,1–133,5 мл) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Толщина миометрия у рожениц с осложненным течением пуэрперия на третьи сутки после оперативного родоразрешения составила в среднем $10,4 \pm 2,6$ мм (95% ДИ: 7,8–12,6 мм), в контрольной группе — $7,1 \pm 1,9$ мм (95% ДИ: 4,2–8,1 мм).

В ходе проведенного исследования также дана оценка эхоструктуры тканей матки и степени ее неоднородности (особенно в области послеоперационного шва). Определялись наличие и степень выраженности акустических признаков воспалительной реакции миометрия, его дефекты, количество и гомогенность жидкости в брюшной полости и позадиматочном пространстве. Зарегистрировано отсутствие

Таблица 1 / Table 1

Клинические симптомы эндометрита после кесарева сечения, n (%)
Clinical symptoms of endometritis after caesarean section, n (%)

Симптом	I группа (n = 24)	II группа (n = 16)	Всего (n = 40)
Гипертермия	22 (91,7)	16 (100,0)	38 (95,0)
Тахикардия	23 (95,8)	16 (100,0)	39 (97,5)
Бледность кожного покрова	20 (83,3)	15 (93,75)	35 (87,5)
Болезненность матки при пальпации	24 (100,0)	16 (100,0)	40 (100,0)
Задержка формирования шейки матки	8 (33,3)	6 (37,5)	14 (35,0)
Субинволюция матки	24 (100,0)	16 (100,0)	40 (100,0)
Гемато-, лохиометра	5 (20,8)	4 (25,0)	9 (22,5)
Нарушение перистальтики кишечника	16 (66,7)	13 (81,25)	29 (72,5)

Таблица 2 / Table 2

Сонографические параметры матки после кесарева сечения, M ± s

Ultrasonographic parameters of uterus after caesarean section, M ± s

Показатель	I группа (n = 24)	II группа (n = 16)	III группа (n = 50)
Длина, мм	129,9 ± 13,4	131,4 ± 10,1	126,4 ± 13,2
Ширина, мм	102,7 ± 11,7	106,0 ± 9,8	69,2 ± 5,8*
Сагиттальный размер	86,4 ± 13,1	85,7 ± 11,0	78,5 ± 10,4
М-эхо, мм	11,5 ± 1,4	12,1 ± 2,2	8,1 ± 0,8*
Объем, мл	524,9 ± 47,3	602,5 ± 39,6	117,1 ± 23,9*

* Отличия от I и II групп статистически значимы (p < 0,05).

* Differences vs. group I and group II are statistically significant (p < 0,05).

соответствия инволюции матки третьим суткам послеоперационного периода у всех пациенток I и II групп: полость матки была расширена в 100,0% случаев и заполнена массивным содержимым и детритом у 75% (18/24) рожениц I группы и 81,25% (13/16) II группы.

Сонографические признаки эндометрита — наличие на стенках линейных эхопозитивных структур, неоднородность эхоструктуры передней и задней стенок миометрия — диагностированы в 33,3% (8/24) случаев в I группе и в 43,7% (7/16) случаев во II группе, то есть если в диагнозе субинволюции матки ультразвуковой метод имеет почти 100% чувствительность и специфичность, то при диаг-

ностике послеоперационного эндометрита она достигает лишь около 38,5 ± 5,5%.

При оценке состоятельности рубца на матке после кесарева сечения особое внимание уделено сонографической оценке контуров и экоструктуры миометрия передней стенки в его проекции. У 8,3% (2/24) рожениц I группы и у 12,5% (2/16) II группы отмечено нетипично низкое расположение рубца — ниже уровня внутреннего зева.

Неровные внутренние контуры стенок матки в области рубца со стороны ее полости выявлены у 20,8% (5/24) женщин I группы и у 68,75% (11/16) II группы, локальное изменение структуры миометрия с участками пониженной эхогенности в области швов (зоны инфильтрации) величиной до 1,5 × 1,5 см отмечено у 8,3% (2/24) пациенток I группы и у 11/16 (68,75%) II группы, ширина зоны пониженной эхогенности более 1,5 см визуализировалась только во II группе — у 6 (37,5%) наблюдаемых. Средняя глубина ниш в области шва на матке в группе составила 1,37 ± 0,2 мм (95% ДИ: 0,8–2,2) (табл. 3).

Исследование кровотока с применением ЦДК и энергетического доплера маточных артерий с визуализацией аркуатных и радиальных артерий показало локальное расстройство кровообращения в области рубца, проявлявшееся снижением кровотока и повышением индексов сосудистой резистентности (систола-диастолическое отношение (СДО) — 3,5–4,0; индекс резистентности (ИР) — 0,7–0,85) с асимметрией этих показателей в области верхней половины передней и задней стенок матки (СДО — 2,2–2,8 и ИР — 0,34–0,44), оно выявлено у 43,75% (7/16) женщин II группы (в I группе таких пациенток не было).

Отсутствие диастолического компонента кровотока, свидетельствующее о нарушении кровообращения в области шва на матке с неполной его состоятельностью и возможным

Таблица 3 / Table 3

Сонографические признаки эндометрита и несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения, n (%)

Ultrasonographic parameters of endometritis and uterine suture failure after caesarean section, n (%)

Признак	I группа (n = 24)	II группа (n = 16)	Всего (n = 40)
<i>Эндометрит</i>			
Наличие в полости гиперэхогенных включений	18 (75,0)	13 (81,25)	31 (77,5)
Наличие на стенках линейных эхопозитивных структур (в виде прерывистого или непрерывного контура)	7 (29,2)	4 (25,0)	11 (27,5)
Неоднородность миометрия передней и задней стенок	8 (33,3)	9 (56,25)	17 (42,5)
<i>Несостоятельность рубца на матке</i>			
Деформация полости — наличие «ниши» конусовидной формы глубиной от 0,5 до 1,0 см и более	2 (8,3)	14 (87,5)	16 (40,0)
Локальное изменение структуры миометрия в области рубца или диффузное изменение миометрия передней стенки матки в виде множественных включений пониженной эхогенности с нечеткими контурами	5 (20,8)	11 (68,75)	16 (40,0)
Локальное расстройство кровообращения в области рубца — отсутствие диастолического компонента кровотока	0	4 (25,0)	4 (10,0)
Снижение кровоснабжения всей передней стенки матки	1 (4,2)	3 (18,75)	4 (10,0)
Резкое снижение кровоснабжения передней стенки и увеличение кровотока в области задней стенки (систола-диастолическое отношение < 2,2 и индекс резистентности > 0,5)	0	2 (12,5)	2 (5,0)
Наличие конусовидной ниши, вершина которой доходит до наружного контура передней стенки матки (полное расхождение швов)	0	1 (6,25)	1 (2,5)
Наличие признаков гематом или инфильтратов в параметрии и малом тазу	0	2 (12,5)	2 (5,0)

развитием очагового некроза, выявлено у 25% (4/16) родильниц II группы. Выраженное снижение кровоснабжения передней стенки с увеличением кровотока задней (СДО < 2,2 и ИР > 0,5), характерное для тотального панметрита и полной несостоятельности шва на матке, описанное В.И. Краснопольским и соавт. [9], наблюдалось у 12,5% (2/16) пациенток II группы и являлось прогностически неблагоприятным признаком (см. табл. 3).

Одной из основных задач нашего исследования была оценка диагностической ценности метода МРТМ в визуализации признаков эндометрита и несостоятельности швов на матке после родоразрешения путем кесарева сечения. На 3–4-е сутки после абдоминального родоразрешения в I и II группах все МРТМ-параметры отличались от показателей контроля (III группа). Максимальные значения темпе-

ратуры по сравнению со средней температурой по передней стенке матки в области шва составили в I группе $0,51 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,46–0,56), среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке — $0,64 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,57–0,71), при этом средней ИТА — $0,86 \pm 0,08$ (95% ДИ: 0,78–0,95) (табл. 4, рис. 1, 2).

Во II группе значения МРТМ были в среднем в 1,6 раза выше, чем в I группе ($p < 0,05$): максимальные значения температуры по сравнению со средней в области шва на матке — $0,83 \pm 0,06$, среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце — $0,96 \pm 0,08$, ИТА — $1,62 \pm 0,15$ (95% ДИ: 1,46–1,76).

Средние максимальные значения температуры в области шва и среднееквадратичные значения разностей температур между точками в рубце на матке в двух группах

Таблица 4 / Table 4

Средние значения термограммы после кесарева сечения, $M \pm s$
Mean thermograms after caesarean section, $M \pm s$

Показатель	I группа (n = 24)	II группа (n = 16)	III группа (n = 50)
Максимальное значение $T^{\circ}C$ в области шва по сравнению со средней $T^{\circ}C$	$0,51 \pm 0,05^*$	$0,83 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,04^{**}$
Среднееквадратичное значение разностей $T^{\circ}C$ между точками в шве на матке	$0,64 \pm 0,07^*$	$0,96 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,05^{**}$
Индекс термоасимметрии	$0,86 \pm 0,08^*$	$1,62 \pm 0,15$	$0,76 \pm 0,11^{**}$

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

** Отличия от I и II групп статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences vs. group II are statistically significant ($p < 0,05$).

** Differences vs. group I and group II are statistically significant ($p < 0,05$).

Рис. 1. Индекс термоасимметрии (ИТА) и термограмма в группе с эндометритом после кесарева сечения (3–4-е сутки после операции)

Fig. 1. Thermal asymmetry index (TAI) and thermogram in endometriosis group after caesarean section (day 3–4 after surgery)

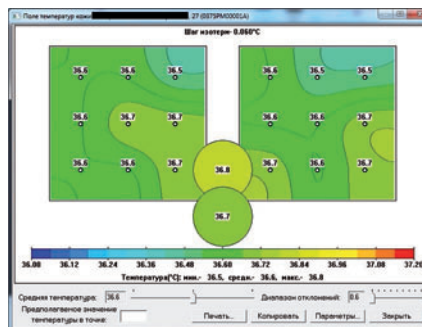
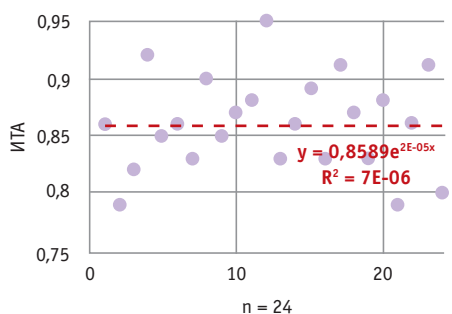
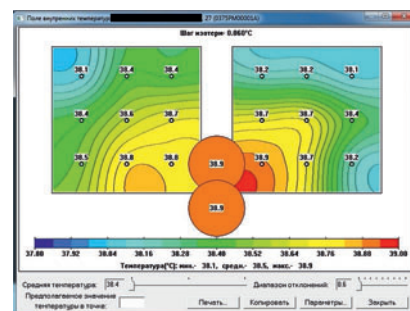
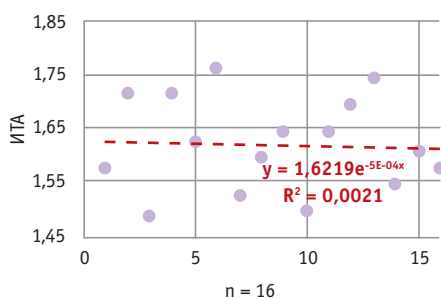


Рис. 2. Индекс термоасимметрии (ИТА) и термограмма в группе с несостоятельностью швов на матке после кесарева сечения (3–4-е сутки после операции)

Fig. 2. Thermal asymmetry index (TAI) and thermogram in the group of patients with uterine suture failure after caesarean section (day 3–4 after surgery)



с развившимися гнойно-воспалительными осложнениями после абдоминального родоразрешения — $0,67 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,77–0,89), $0,80 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,57–1,01) — и были в 2,6 раза выше, а ИТА, равный $1,24 \pm 0,12$ (95% ДИ: 0,77–1,81), — в 1,6 раза выше, чем у женщин с несложненным течением послеоперационного пуэрперия ($p < 0,05$) (рис. 3).

У 4/50 (8%) родильниц контрольной группы показатели термограммы были изменены при ИТА выше 0,90, что на фоне признаков субинволюции матки и изменения лейкоцитарной формулы в общем анализе крови потребовало назначения дополнительной утеротонической терапии, и все параметры нормализовались через 2–3 дня.

Несмотря на то что УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока в ветвях маточных артерий дает возможность оценить структуру миометрия и с достаточно высокой долей вероятности выявить его воспалительные изменения и дефекты в области шва, чувствительность этого метода в ранней (3–4-е сутки послеоперационного периода) диагностике эндометрита после абдоминального родоразрешения достигает в среднем $54,2 \pm 23,5\%$, а в несостоятельности шва на матке — $31,25 \pm 14,65\%$. При этом исследование методом МРТМ выявляло косвенные признаки эндометрита у $66,7 \pm 7,9\%$ (если заключение опирается лишь на один параметр — ИТА) и $87,5 \pm 8,3\%$ (при учете совокупности трех признаков), а для несостоятельности шва на матке чувствительность метода составляет $81,25 \pm 4,75\%$ как по ИТА, так и по трем параметрам термограммы, что в 2,6 раза выше, чем при УЗИ.

У всех пациенток I и II групп вначале проведено комплексное консервативно-хирургическое лечение, включавшее дезинтоксикационную, сочетанную антибактериальную, антиагрегантную терапию, коррекцию анемии. При отсутствии признаков тяжелого интоксикационного синдрома с генерализацией инфекции произведена лечебно-диагностическая гистероскопия с аспирационно-промывным дренированием физиологическим раствором с антисептиками: оценивали полость матки, область послеоперационного шва с удалением, при необходимости, некротических тканей, прорезавшегося шовного материала, сгустков фибрина с их гистологической верификацией (характерная картина эндометрита — некротизированная децидуальная ткань с тромбированными сосудами, инфильтрацией лейкоцитами).

Эффект от проводимого лечения оценивали на основании субъективных и объективных данных и результатов лабораторного исследования: показателей лейкоцитарной формулы, СОЭ, температуры тела, формирования шейки матки,

уменьшения размеров матки и полости матки, инфильтрации окружающих тканей, состояния послеоперационного рубца.

Через 3–4 дня повторно выполнялись УЗИ и МРТМ. У 21/24 (87,5%) пациенток I группы и 9/16 (56,25%) II группы наблюдалась явная положительная динамика — заживление шва на матке вторичным натяжением (продолжительность стационарного лечения — $9,2 \pm 2,4$ суток в I группе и $9,8 \pm 1,2$ суток во II группе с последующим диспансерным наблюдением).

У 5/16 (31,25%) родильниц II группы при гистероскопическом исследовании (подтвержденном УЗИ и МРТМ) определялся значительный дефект передней стенки матки в области шва (полное расхождение шва) — произведены релапаротомия, хирургическая обработка раны с наложением вторичных швов на матку. В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко, больных выписали на $11,4 \pm 0,6$ сутки, они проходили реабилитацию на амбулаторном этапе.

У 3/24 (12,5%) участниц I группы и 2/16 (12,5%) пациенток II группы на фоне малоэффективного консервативного лечения детектирована генерализация инфекционного процесса с развитием панметрита и синдрома системного воспалительного ответа, что потребовало проведения гистерэктомии (морфологическая картина: некротический панметрит, коагуляционный некроз всех стенок матки с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами с признаками организации некроза, смешанными тромбами в сосудах, дефект передней стенки матки с остатками шовного материала, налетом фибрина).

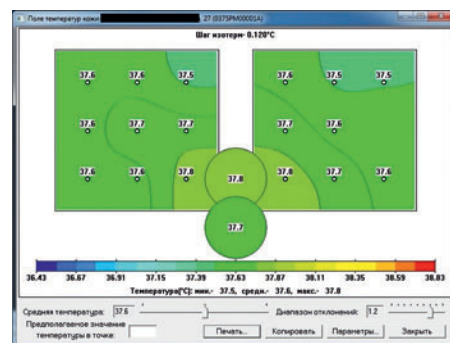
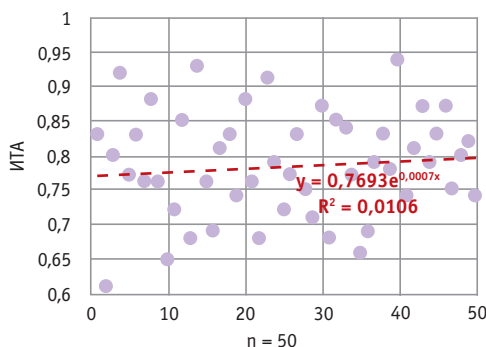
ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частое проявление послеродовой инфекции — эндометрит, при этом он является основным фактором формирования несостоятельного рубца на матке, генерализации инфекции, сепсиса [1, 12, 4, 16, 20, 21]. Диагностика и лечение эндометрита и несостоятельного шва на матке после кесарева сечения остаются важными и актуальными проблемами современной гинекологии [2, 3, 19, 22, 23].

Нами проведено сравнительное исследование двух методов диагностики эндометрита и несостоятельности шва на матке после кесарева сечения — это ультразвуковая диагностика с ЦДК и МРТМ (нового, до нашего исследования не применявшегося в этой области метода). Оба метода показали высокую диагностическую ценность: УЗИ с ЦДК позволяет не только произвести общую оценку инволюции матки, но и оценить структуру миометрия и области шва на ней, однако информативность УЗИ в диагностике послеоперационного эндометрита и несостоятельности

Рис. 3. Индекс термоасимметрии (ИТА) и термограмма в группе с физиологичным течением пуэрперия (контрольной) (3–4-е сутки после кесарева сечения)

Fig. 3. Thermal asymmetry index (TAI) and thermogram in patients with normal puerperal period (controls) (day 3–4 after caesarean section)



шва на матке в среднем по двум параметрам не превысила $42,7 \pm 19,1\%$, а у МРТМ достигала $84,25 \pm 6,5\%$.

В результате консервативного и оперативного лечения у всех 40 пациенток двух групп гормональная функция была сохранена в 100% случаев, репродуктивная — в 87,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характеристика состояния послеоперационного шва на матке и признаков ее воспаления методом микроволновой радиотермометрии (МРТМ) выявила его высокую чувствительность, что, по нашему мнению, позволит МРТМ-диагностике занять свое место в клинической практике для оценки течения раннего пуэрперия после кесарева сечения. Достоинствами МРТМ являются отсутствие требований к узкопрофильной

специализации врача (обучение занимает не более 4 часов, что позволит любому практикующему акушеру-гинекологу самостоятельно оценивать шов на матке после проведенной им операции), портативность (компактность) аппарата и экономическая выгода.

Кроме того, следует отметить, что наибольшей эффективности диагностики послеродовых гнойно-септических осложнений можно достичь лишь при комплексном подходе с проведением клинико-лабораторных исследований и функциональной диагностики, а своевременная профилактика и комплексный подход к лечению гнойно-воспалительных заболеваний послеоперационного пуэрперия способствуют значительному уменьшению частоты тяжелых форм послеродовой инфекции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Куценко И.И. — разработка концепции, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Боровиков И.О. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии для публикации, ресурсное обеспечение исследования; Галустян М.В., Магай А.С., Боровикова О.И. — получение и анализ данных, визуализация, проведение статистического анализа.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kutsenko, I.I. — development of the concept, conducting research, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article; Borovikov, I.O. — development of the concept and design of the study, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript final approval of the version for publication, resource support of the study; Galustyan, M.V., Magay, A.S., Borovikova, O.I. — data acquisition and analysis, visualization, statistical analysis.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 19.02.2020 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования.

The study was approved by the local ethical committee of Kuban State Medical University (reference number: 12-19.02.2019). All the patients have undersigned standard informed consent paper.

Об авторах / About the authors

Куценко Ирина Игоревна / Kutsenko, I.I. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7912-9184. <http://orcid.org/0000-0003-0938-8286>. E-mail: bio2302@mail.ru

Боровиков Игорь Олегович / Borovikov, I.O. — доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, д. м. н., доцент. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7536-6560. <http://orcid.org/0000-0001-8576-1359>. E-mail: bio2302@mail.ru

Галустян Марина Вадимовна / Galustyan, M.V. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; врач акушер-гинеколог Краснодарского краевого перинатального центра ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. <http://orcid.org/0000-0002-0448-7923>. E-mail: doctor.mar@mail.ru

Магай Антон Сергеевич / Magay, A.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; врач акушер-гинеколог Краснодарского краевого перинатального центра ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. <http://orcid.org/0000-0003-2910-8798>. E-mail: anton.magai@mail.ru

Боровикова Ольга Игоревна / Borovikova, O.I. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, д. м. н., доцент. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6828-8823. <http://orcid.org/0000-0002-7275-9388>. E-mail: borovikovaai@oxy-center.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080 с. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: national leadership*. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1080. (in Russian)
2. Коробков Н.А. Структура внутрибольничных инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения. Вестник Авиценны. 2018;20(1):20–5. Korobkov N.A. *Structure of nosocomial infectious and inflammatory complications*

after abdominal delivery. *Avicenna Bulletin*. 2018;20(1):20–5. (in Russian). DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-1-20-25

3. Байбарина Е.Н., ред. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году (методическое письмо). М.; 2019. 73 с. Baibarina E.N., ed. *Maternal mortality in the Russian Federation in 2018 (methodical letter)*. M.; 2019. 73 p. (in Russian)
4. Kostrubiak D., DeHay P., Akselrod D., D'Agostino R. et al. Emergent postpartum pelvic sonography. *Emerge Radiology*. 2021;28:857–62. DOI: 10.1007/s10140-021-01927-0

5. Cilingir I., Sayin C., Sutcu H., Alici E. et al. Comparison of postpartum sonographic findings after uneventful vaginal and cesarean section deliveries. *J. Ultrasound*. 2018;18(75):310–15. DOI: 10.15557/JoU.2018.004
6. Covali R., Socolov D., Carauleanu A., Pavaleanu I. et al. The importance of the novel postpartum uterine ultrasonographic scale in numerical assessments of uterine involution regarding perinatal maternal and fetal outcomes. *Diagnostics*. 2021;11(9):1731 DOI: 10.3390/diagnostics11091731
7. Zuckerman J., Levine D., McNicholas M., Konopka S. et al. Imaging of pelvic postpartum complications. *Am. J. Roentgenology*. 1997;168(3):663–8. DOI: 10.2214/ajr.168.3.9057511
8. Lousquy R., Pernin E., Delpech Y., Ricbourg A. et al. Abdominopelvic ultrasonographic findings after uncomplicated delivery. *Diagn. Interv. Imaging*. 2016;97(1):45–51. DOI: 10.1016/j.diii.2014.12.003
9. Краснополяский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(4):82–5. *Krasnopolskii V.I., Vuianova S.N., Shchukina N.A. Pyoseptic complications in obstetrics and gynecology: the specific features of their course at the present stage. Management tactics. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):82–5. (in Russian)
10. Paliulyte V., Drasutiene G., Ramasauskaitė D., Bartkeviciene D. et al. Physiological uterine involution in primiparous and multiparous women: ultrasound study. *Obstet. Gynecol. Int*. 2017;2017:6739345. DOI: 10.1155/2017/6739345
11. Щукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Будыкина Т.С. и др. Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом и несостоятельным швом на матке после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):80–4. *Shchukina N.A., Buianova S.N., Chechneva M.A., Budykina T.S. et al. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(4):80–4. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush201616480-84
12. Ustunyurt E., Kaymak O., Iskender C., Ustunyurt O.B. et al. Role of transvaginal sonography in the diagnosis of retained products of conception. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2008;277(2):151–4. DOI: 10.1007/s00404-007-0436-z
13. Sellmyer M.A., Desser T.S., Maturen K.E., Jeffrey R.B. Jr et al. Physiologic, histologic, and imaging features of retained products of conception. *Radiographics*. 2013;33(3):781–96. DOI: 10.1148/rq.333125177
14. Mulic-Lutvica A., Axelsson O. Postpartum ultrasound in women with postpartum endometritis, after cesarean section and after manual evacuation of the placenta. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2007;86(2):210–17. DOI: 10.1080/00016340601124086
15. Ножничева О.Н., Семёнов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;2:85–90. *Nozhnitseva O.N., Semenov I.A., Bezhenar V.F. The scar on the uterus after cesarean section and the optimal algorithm for diagnostics. Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019;2:85–90. (in Russian)
16. Abu-Ghazza O., Hayes K., Chandraharan E., Belli A-M. Vascular malformations in relation to obstetrics and gynecology: diagnosis and treatment. *Obstet. Gynecol*. 2010;12(2):87–93. DOI: 10.1576/toag.12.2.87.27573
17. Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С. Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):54–61. *Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S. Opportunities for predicting cesarean scar insufficiency. Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):54–61. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61
18. Седанкин М.К., Гудков А.Г., Леушин В.Ю., Веснин С.Г. и др. Микроволновая радиотермометрия органов малого таза. *Медицинская техника*. 2019;4(316):45–9. *Sedankin M.K., Gudkov A.G., Leushin V.Yu., Vesnin S.G. et al. Microwave radiothermometry of the pelvic organs. Biomedical Engineering*. 2019;4(316):45–9. (in Russian)
19. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д. Применение трансбдоминальной и вагинальной радиотермометрии в комплексной диагностике воспалительных заболеваний придатков матки. *Лечение и профилактика*. 2012;1(2):26–30. *Hashukoeva A.Z., Tsomaeva E.A., Vodyanik N.D. Application of transabdominal and vaginal radiothermometry in the complex diagnosis of inflammatory diseases of the uterine appendages. Treatment and Prevention*. 2012;1(2):26–30. (in Russian)
20. Zhou Y., Mu Y., Chen P., Xie Y. et al. The incidence, risk factors and maternal and fetal outcomes of uterine rupture during different birth policy periods: an observational study in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):360. DOI: 10.1186/s12884-021-03811-8
21. Moulton L.J., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Endomyometritis after cesarean delivery in the era of antibiotic prophylaxis: incidence and risk factors. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2019;31(9):1214–19. DOI: 10.1080/14767058.2017.1312330
22. Mohamed-Ahmed O., Hinshaw K., Knight M. Operative vaginal delivery and post-partum infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2019;56:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.09.005
23. Ножничева О.Н., Беженарь В.Ф. Комбинированный способ коррекции локальной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения. *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):45–52. *Nozhnitseva O.N., Bezhenar V.F. Combined correction of the local post cesarean scar insufficiency. Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(5):45–52. (in Russian). DOI: 10.17116/pro20182405145

Поступила / Received: 09.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 01.03.2023



Изменения свойств эритроцитов крови у родильниц после кесарева сечения в зависимости от метода ведения периоперационного периода

Д.Р. Меджидова¹✉, Е.М. Шифман², В.Р. Абдуллаев³, М.О. Муслимов¹

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

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет»; Россия, г. Кизляр

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить изменения структурно-функциональных показателей эритроцитов крови у родильниц при кесаревом сечении в зависимости от метода ведения периоперационного периода (ПП), на всех его этапах.

Дизайн: сравнительное групповое ретроспективное и проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены пациентки ($n = 81$), которым проводилось плановое кесарево сечение в условиях спинальной анестезии (СА). Контрольную группу составили 38 родильниц, у которых ПП вёлся традиционно. В основной группе 43 родильницы велись по программе ускоренного восстановления (ПУВ): отказ от механической очистки кишечника, прием глюкозосодержащего напитка за 2 ч до операции, антибиотикопрофилактика за 1 ч до операции (цефазолин 2 г внутривенно). Забор крови и исследование структурно-динамических параметров мембран эритроцитов крови пациенток проводили на разных этапах ПП: до СА, после развития СА, к концу операции; исследовали также пуповинную кровь.

Результаты. В контрольной группе на разных этапах кесарева сечения полярность аннулярных и общих липидов, а также вязкость общих липидов достоверно не изменялись. К концу операции повышались текучесть аннулярных липидов на 24% и параметр эффективности переноса энергии возбуждения с триптофановых остатков мембранных белков эритроцитов пуповиной крови на пирен ($(F_0 - F)/F_0$) — на 11%. В основной группе после развития СА и к концу операции в мембранах эритроцитов крови показатель $(F_0 - F)/F_0$ снизился на 10%; текучесть аннулярных липидов повысилась до СА и к концу операции на 25%, после развития СА — на 30% относительно контрольной группы до СА. Константы диссоциации 1-анилинонафталин-8-сульфоната с белками плазмы крови и эритроцитарными мембранами в контрольной группе до СА существенно отличаются: Kd_2 больше Kd_1 в 5,34 раза. Число центров связывания в эритроцитах в 12 раз меньше, чем в белках плазмы.

Заключение. Концепция ПУВ, которая способствует быстрому восстановлению пациента, может препятствовать усилению окислительно-воспалительных процессов, что позволяет разработать новые терапевтические методы для улучшения реологических свойств крови при многих клинических состояниях.

Ключевые слова: периоперационный период, программа ускоренного восстановления, углеводный напиток, кесарево сечение, конформационные изменения белков.

Для цитирования: Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Абдуллаев В.Р., Муслимов М.О. Изменения свойств эритроцитов крови у родильниц после кесарева сечения в зависимости от метода ведения периоперационного периода. Доктор.Ру. 2023;22(1):56–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-56-61



Changes in RBC Profile in Mothers After Caesarean Section Depending on the Perioperative Management Method

D.R. Medzhidova¹✉, E.M. Shifman², V.R. Abdullaev³, M.O. Muslimov¹

¹ Dagestan State Medical University; 1 Lenina Str., Makhachkala, Russian Federation 367000

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina Str, Moscow, Russian Federation 129110

³ Dagestan State University; 37 Magomed Gadzhieva Str., Makhachkala, Russian Federation 367000

ABSTRACT

Aim: To study the changes in the structural and functional parameters of blood erythrocytes in maternity women during cesarean section, depending on the method of management of the perioperative period (PP), at all its stages.

Design: Comparative group retrospective and prospective study.

Materials and methods. The study included patients ($n = 81$) who underwent a planned cesarean section under spinal anesthesia (SA). The control group consisted of 38 maternity hospitals, in which PP was conducted traditionally. In the main group, 43 maternity hospitals were conducted according to the accelerated recovery program: refusal of mechanical intestinal cleansing, glucose-containing drink 2 hours before surgery, antibiotic prophylaxis 1 hour before surgery (cefazolin 2 g intravenously). Blood sampling and examination of the structural

✉ Меджидова Джаминат Расуловна / Medzhidova, D.R. — E-mail: dzhamilya-med@mail.ru

and dynamic parameters of the erythrocyte membranes of the patients' blood were carried out at different stages of PP: before CA, after the development of CA, by the end of the operation; umbilical cord blood was also examined.

Results. In the control group, the polarity of annular and total lipids, as well as the microviscosity of total lipids, did not significantly change at different stages of Cesarean section. By the end of the operation, the fluidity of annular lipids increased by 24% and the parameter of the efficiency of the transfer of excitation energy from tryptophan residues of erythrocyte membrane proteins by umbilical cord blood to pyrene ($(F_0-F)/F_0$) increased by 11%. In the main group, after the development of CA and by the end of the operation, the index $(F_0-F)/F_0$ in the membranes of red blood cells decreased by 10%; the fluidity of annular lipids increased to CA and by the end of the operation by 25%, after the development of CA — by 30% relative to the control group to CA. The dissociation constants of 1-anilinonaphthalene-8-sulfonate with plasma proteins and erythrocyte membranes in the control group up to CA differ significantly: Kd_2 is 5.34 times greater than Kd_1 . The number of binding centers in erythrocytes is 12 times less than in plasma proteins.

Conclusion. The concept of PUV, which promotes rapid recovery of the patient, can prevent the intensification of oxidative-inflammatory processes, which allows the development of new therapeutic methods to improve the rheological properties of blood in many clinical conditions.

Keywords: perioperative period, accelerated recovery program, carbohydrate drink, caesarean section, conformational changes in proteins.

For citation: Medzhidova D.R., Shifman E.M., Abdullaev V.R., Muslimov M.O. Changes in RBC profile in mothers after caesarean section depending on the perioperative management method. Doctor.Ru. 2023; 22(1):56–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-56-61

ВВЕДЕНИЕ

Способ родоразрешения может существенно повлиять на состояние здоровья матери и новорожденного. В мире ежегодно выполняется около 18,5 млн операций кесарева сечения (КС). Более 20% беременных женщин рожают с помощью операции КС. В то же время КС — это хирургическое вмешательство, потенциально опасное как для матери, так и для ребенка [1].

Из-за гипердинамической реакции системы кровообращения, увеличения интенсивности метаболизма и потребности в кислороде, а также наличия плаценты как основного источника активных форм кислорода (АФК), сама по себе беременность представляет собой прооксидантное состояние, которое увеличивается со сроком гестации. Во время оперативного родоразрешения чрезмерное образование свободных радикалов также может быть вызвано несколькими механизмами: гипоксией (эпизоды гипотонии, угнетение дыхания), повышением провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6), активизацией метаболического каскада арахидоновой кислоты, болью, нейроэндокринным ответом на стресс с последующей гипертензией, сужением сосудов и снижением перфузии тканей, травмой тканей с активацией нейтрофилов или гипероксией (искусственная вентиляция легких).

Внедрение программы ускоренного восстановления пациентов (ПУВ) при плановой операции КС способствует быстрому восстановлению пациенток за счет оптимизации различных элементов ухода, улучшения реабилитации [2].

Широкое признание такого подхода к лечению, несомненно, связано с растущими доказательствами преимуществ данного метода: снижением материнской заболеваемости, более коротким временем госпитализации и быстрым возвращением к обычному распорядку дня в случаях, когда использовалась ПУВ [3].

Однако безопасность и эффективность ПУВ при КС остаются спорными. Методом флуоресцентной спектроскопии нами показано, что КС сопровождается конформационными изменениями белков плазмы крови и мембран эритроцитов на фоне окислительной модификации макромолекул и снижения антиоксидантной ёмкости крови [4]. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы получить более подробные данные о структурных изменениях на клеточном уровне после внедрения ПУВ при КС.

Целью нашего исследования является изучение изменений структурно-функциональных показателей эритроцитов крови у рожениц при КС в зависимости от метода ведения периоперационного периода (ПП) на всех его этапах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное групповое ретроспективное и проспективное исследование. Критерии включения: доношенная беременность, рубец на матке после 2 и более операций КС, поперечное положение плода, патология костей таза (анатомически узкий таз 3–4-й степени сужения). Критерии исключения: преждевременные роды, макросомия плода, многоплодная беременность, преэклампсия любой степени тяжести, массивная кровопотеря (более 30% объема циркулирующей крови), высокий риск гнойно-септических осложнений, сахарный диабет, ожирение и другая соматическая и акушерская патология. В исследование были включены пациентки ($n = 81$; средний возраст 30 ± 2 года; 22–38 лет), которым проводилось плановое КС под спинальной анестезией.

Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» (протокол № 23 от 17.04.2018).

Выделены две группы рожениц. Контрольную (I) группу составили роженицы ($n = 38$), у которых ПП велся традиционно (голодание более 8 ч до операции, введение антибиотика после пережатия пуповины). ПП рожениц ($n = 43$) основной группы (II) велся по ПУВ с введением антибиотика цефазолина (2 г внутривенно за 1 ч до разреза на коже) и глюкозосодержащего напитка (за 2 ч до операции).

Забор крови проводили у каждой пациентки в разные промежутки времени: до начала проведения анестезии (этапы Ia и IIa), после развития анестезии до разреза на коже (этапы Ib и IIb), к концу операции (этапы Iv и IIv). На этапах Ig и IIg производили забор пуповинной крови. Всего получили 114 образцов исследуемого материала пациенток I группы и 129 образца исследуемого материала пациенток II группы.

При выполнении настоящей работы использовались методы подготовки биологического материала и спектральные методы анализа. Забор крови для анализа у рожениц всех групп и получение мембран эритроцитов крови осуществляли по методу Доджи с модификацией А.Н. Кленовой [5]. Исследование структурно-динамических свойств мембран эритроцитов (вязкости липидной фазы, микровязкости аннулярных липидов, степени погружения белков в липидный слой) и белков плазмы проводили методом зондовой спектроскопии с использованием флуоресцентных зондов 1-анилинонафталин-8-сульфоната (АНС) и пирена на спектрофлуориметре Hitachi F-7000 [6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эритроцитах родильниц контрольной группы на этапах подготовки и КС в исследованных показателях достоверных изменений не наблюдается, за исключением двух показателей. Так, на этапах Iв (к концу операции) и Iг (пуповинная кровь) в мембранах эритроцитов родильниц коэффициент эксимеризации пирена в аннулярных липидах (24%) достоверно повышен относительно этапа Iа. Параметр эффективности переноса энергии возбуждения с триптофановых остатков мембранных белков эритроцитов пуповинной крови на пирен ((F₀-F)/F₀), повышается на 11% относительно этапа Iа (рисунк). Параметр F₃₇₀/F₃₉₀ (λ_{возб} = 280 и 337 нм), характеризующий полярность микроокружения зонда в области аннулярных и общих липидов, а также микровязкость общих липидов, достоверно не изменяются.

В основной группе наблюдались достоверные изменения в трех исследованных параметрах. На этапах IIб и IIв в мембранах эритроцитов крови родильниц показатель (F₀-F)/F₀ снижался на 10% относительно Iа, достоверно уменьшалась микровязкость аннулярных липидов (повышалась текучесть). Достоверное снижение микровязкости наблюдалось и в общих липидах эритроцитов на этапах IIа и IIв (на 25%) и IIб (на 30%) относительно Iа (рис.).

АНС широко применяется для исследований структурно-динамических характеристик мембран в качестве флуоресцентного зонда. Мы рассчитали кинетические параметры связывания АНС — y_{max} и Kd методом регрессионного многомерного нелинейного анализа, используя в опции «нелинейное оценивание» уравнение y = y_{max} × [ANS]/(Kd + [ANS]), где y — интенсивность флуоресценции, y_{max} — максимальная интенсивность флуоресценции, Kd — константа диссоциации; y_{max} зависит от числа мест связывания зонда (N), таким образом, может опосредованно отражать это число [15].

Константы диссоциации АНС с белками плазмы крови и эритроцитарными мембранами в контрольной группе на этапе Iа существенно различались: Kd₂ был больше Kd₁ в 5,34 раза (таблица). Различалось и кажущееся число центров связывания АНС (N₁ и N₂). Число центров связывания в эритроцитах в 12 раз меньше, чем в белках плазмы (таблица). Данный факт является следствием связывания АНС

с гидрофобными карманами белка (имеющими более высокое сродство к зонду) и с остатками положительно заряженных аминокислот (имеющих более низкое сродство к зонду).

Интенсивность флуоресценции АНС и кинетика его связывания с белками плазмы и эритроцитами крови претерпевает значительные изменения на всех этапах КС в обеих группах родильниц. Из таблицы видно, что кажущееся число центров связывания АНС в белках плазмы крови в контрольной группе имеет тенденцию к снижению и к концу операции КС достигает 8% (этап Iв). В эритроцитах, относительно плазмы крови, наблюдается противоположная тенденция: кажущееся число центров связывания АНС с эритроцитами на этапах Iб и Iв повышается на 13% и 17% относительно Iа. При этом количество центров связывания АНС с эритроцитами на этапе Iг достоверно не изменяется, а в плазме снижается на 16% относительно Iа.

АНС обратимо взаимодействует с белками плазмы и эритроцитами, и это сродство определяется величиной константы диссоциации комплекса АНС-биологический субстрат. В плазме значение K1 в контрольной группе на всех этапах КС достоверно снижается (этап Iб — 23%, Iв — 27%, Iг — 43%) относительно этапа Iа. В эритроцитах в контрольной группе снижение значения K₂ наблюдается на этапах Iв (22%) и Iг (27%) относительно этапа Iа.

Анализ изменений кинетических параметров связывания АНС в основной группе в белках плазмы крови способствует дальнейшему снижению числа центров связывания N₂ и K₂ на всех этапах КС, тогда как в эритроцитах происходит дальнейший рост показателя N₂ на этапах IIа (14%), IIб (35%), IIв (37%) относительно этапа Iа и снижение K₂ на 9%, 18%, 23%, 31% соответственно. В эритроцитах пуповинной крови в основной группе достоверных изменений в значении N₂ относительно этапа Iа не наблюдалось.

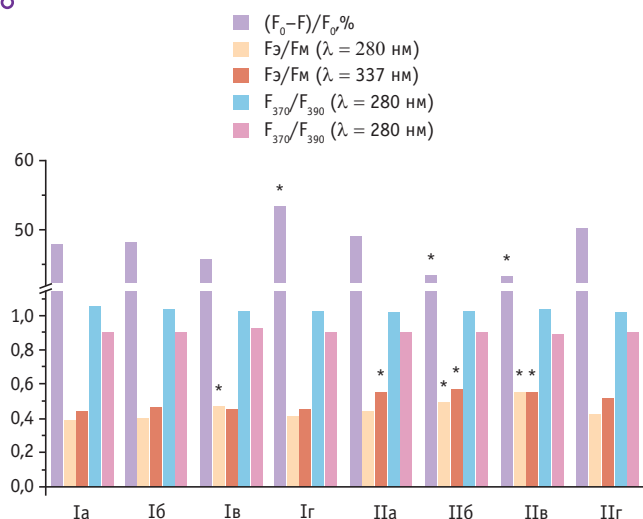
Таблица / Table

Кинетические параметры связывания АНС с белками плазмы и эритроцитов крови
Kinetic parameters of ANS binding to plasma and RBC proteins

Этап	Плазма		Эритроциты	
	N ₁ , усл. ед.	Kd ₁ , мкМ	N ₂ , усл. ед.	Kd ₂ , мкМ
<i>Контрольная группа</i>				
Iа	10 466 ± 340	13,22 ± 1,2	867 ± 36	70,53 ± 6,33
Iб	9807 ± 310	10,11 ± 1,1 p ₁₋₂ < 0,05	980 ± 42 p ₁₋₂ < 0,05	70,42 ± 6,21
Iв	9592 ± 260 p ₁₋₃ < 0,05	9,60 ± 1,0 p ₁₋₃ < 0,02	992 ± 47 p ₁₋₃ < 0,05	54,70 ± 4,84 p ₁₋₃ < 0,05
Iг	8753 ± 365 p ₁₋₄ < 0,001	7,54 ± 0,92 p ₁₋₄ < 0,001	798 ± 44	51,64 ± 5,22 p ₁₋₄ < 0,02
<i>Основная группа</i>				
IIа	8682 ± 385 p ₁₋₅ < 0,005	8,14 ± 1,03 p ₁₋₅ < 0,003	995 ± 47 p ₁₋₅ < 0,05	63,21 ± 5,20 p ₁₋₇ < 0,05
IIб	8417 ± 390 p ₁₋₆ < 0,01	8,53 ± 1,10 p ₁₋₆ < 0,006	1168 ± 76 p ₁₋₆ < 0,001	57,73 ± 5,44 p ₁₋₇ < 0,05
IIв	8176 ± 455 p ₁₋₇ < 0,001	8,92 ± 1,10 p ₁₋₇ < 0,01	1188 ± 80 p ₁₋₇ < 0,001	54,50 ± 5,13 p ₁₋₇ < 0,05
IIг	8847 ± 420 p ₁₋₈ < 0,01	7,87 ± 1,11 p ₁₋₈ < 0,005	907 ± 46	48,33 ± 5,11 p ₁₋₈ < 0,01

Рис. Структурно-динамические параметры мембран эритроцитов крови

Fig. Structural and dynamic parameters of RBC membranes



ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор в качестве объекта исследования мембраны эритроцитов был продиктован тем, что ей присущи общие принципы молекулярной организации плазматических мембран. Поэтому закономерности изменений структуры и функции мембраны эритроцитов с определенной долей коррекции, обусловленной, прежде всего, видовой специфичностью клеток, могут быть экстраполированы на иные мембранные системы [7].

Флуоресцентная спектроскопия среди множества методов, разработанных для количественного определения текучести мембран, — наиболее чувствительная, универсальная и информативная. Пирен был выбран для исследования структурно-динамических параметров мембран эритроцитов, связанных с состоянием их липидной фазы, т.к. это наиболее изученный из эксимерообразующих флуоресцентных зондов.

В липидных мембранах интенсивность эксимерной флуоресценции зависит от константы скорости образования димера. Константа скорости регулируется диффузией, т.е. ограничивается скоростью боковой диффузии молекул пирена и, следовательно, текучестью мембранных липидов [8].

Помимо эксимерной флуоресценции, спектры максимумов флуоресценции мономеров пирена F_{372}/F_{393} используют для оценки полярности его окружения. Это соотношение отражает полярность липидного микроокружения мономеров пирена [9].

Флуоресценцию пирена применяют также для оценки погруженности мембранных белков в липидный матрикс за счет эффективности переноса энергии с триптофановых остатков белков на пирен [10]. Пирен локализуется в мембранах, преимущественно в области углеводородных хвостов фосфолипидов, где может быстро перемещаться латерально. В то же время он способен к быстрому трансмембранному перемещению.

Мембрана эритроцитов человека — это хорошо изученная структура с известной асимметрией состава фосфолипидов. Концентрация сфингомиелина (26% от всех липидов) и фосфатидилхолина (28%) выше на внешней стороне, фосфатидилсерина (13%), фосфатидилэтаноламина (27%) и аминокислотных фосфолипидов — на внутренней [11].

Существует еще один тип асимметрии липидов. Жирные ацильные цепи внешних фосфолипидов более насыщены, чем ацильные цепи внутренних фосфолипидов. Этот тип асимметрии липидов известен как поперечная асимметрия фосфолипидов. Это делает внутренний слой липидов эритроцитарных мембран более липофильным [12].

В эритроцитарных мембранах на долю белков приходится примерно 49%, липидов — 44%, углеводов — 7%. Важнейшими компонентами мембраны эритроцитов являются липиды в молярном соотношении фосфолипидов и холестерина 1,2 : 1, включающие до 48% холестерина, 17–28% фосфатидилхолина, 13–25% сфингомиелина и ряд других. Жирнокислотный состав фосфолипидов: насыщенные — 43%, мононенасыщенные — 23%, полиненасыщенные $\omega-6$ — 27,6, $\omega-3$ — 5,7% [13]. Примерное соотношение липидов и белков по массе — 1 : 1 не ограничивает латеральную диффузию зонда пирена, в отличие от некоторых плазматических мембран.

Понятию текучести мембраны нет точного определения, но обычно оно означает комбинацию различных типов подвижности компонентов мембраны. К ним относятся гибкость ацильных цепей фосфолипидов, латеральная диффузия молекул в плоскости мембраны, поперечная диффузия молекул из одного монослоя в другой и фазовые переходы, приводящие к латеральному фазовому разделению. Молярное

соотношение холестерина : фосфолипид обратно коррелирует с текучестью множества природных мембран. Увеличение содержания сфингомиелина или соотношения сфингомиелин : лецитин также ее снижает. Следует также отметить, что из-за липид-белковых взаимодействий текучесть мембран имеет тенденцию увеличиваться с увеличением соотношения липид : белок [14].

Флуоресцентный краситель АНС является ценным зондом для обнаружения и анализа конформационных изменений в белках и биологических мембранах. Он имеет низкий выход флуоресценции в полярных средах, который значительно усиливается при переходе в среды с более низкой полярностью. АНС нековалентно связывается с белками, и его флуоресценция меняется в зависимости от изменений в окружении зонда. Сульфонатная группа АНС связывается с мембранами в области полярных головок фосфолипидов, а неполярная часть молекулы АНС погружена в направлении алкильных цепей жирных кислот.

Исследование концентрационной зависимости флуоресценции АНС способствует детальному изучению кинетики взаимодействия зонда с эритроцитарными мембранами и белками плазмы крови родильниц, позволяет обнаружить отличающиеся по структуре участки связывания зонда, рассчитать их количество и аффинность. В связи с этим была исследована зависимость интенсивности флуоресценции АНС при инкубации с плазмой и мембранами эритроцитов крови от концентрации в диапазоне 2,5–30 мкМ. Спектры флуоресценции АНС при инкубации с плазмой и эритроцитами имеют характерные различия. В отличие от плазмы, при инкубировании АНС с эритроцитами крови в широком диапазоне концентраций в спектрах флуоресценции максимум интенсивности имеет смещение спектральной полосы в длинноволновую область. Известно, что положение максимума флуоресценции АНС в случае титрования естественных мембранных структур зависит от концентрации зонда и гетерогенности сайтов связывания, обладающих различным сродством и полярностью микроокружения фосфолипидов.

Частичное разворачивание белковых молекул как мембранных, так и белков плазмы на всех этапах КС относительно контроля обнажает гидрофобные центры связывания, которые увеличивают сродство АНС с белками, что приводит к усилению флуоресценции. В эритроцитах рост интенсивности флуоресценции происходит за счет как показателя N , так и K_d , тогда как рост интенсивности флуоресценции АНС, связанный с белками плазмы крови, происходит только за счет снижения показателя K_d [15].

Модификация липидного и белкового состава мембраны эритроцитов играет важную роль в модуляции функций мембран посредством изменения текучести фосфолипидного бислоя. В настоящей работе мы наблюдали увеличение текучести мембран эритроцитов на этапах КС в основной группе родильниц как в аннулярных, так и в общих липидах по сравнению с эритроцитами родильниц контрольной группы до анестезии. Более высокая текучесть может быть обусловлена прогрессирующим снижением уровня холестерина и увеличением количества ненасыщенных жирных кислот в мембране эритроцитов к концу беременности [16].

Между тем повышение текучести мембран эритроцитов крови не отмечено в контрольной группе родильниц. Можно предположить, что повышение текучести происходит на фоне введения антибиотика цефазолина и приема глюкозосодержащего напитка. В литературе нет однозначных данных, указывающих на непосредственный эффект

антибактериальных препаратов на текучесть эритроцитарных мембран, но в то же время в предыдущих исследованиях [4] мы наблюдали усиление окислительного стресса в основной группе рожениц. Это, возможно, активизирует процессы непрерывного обмена фосфолипидами между плазмой и клеточной мембраной эритроцитов, и таким образом достигается равновесие. Наличие фактора текучести липидного бислоя у эритроцитов способствует быстрому «залечиванию» мембраны в случае ее незначительного повреждения как в физиологических условиях, так и в условиях лизиса или окислительного стресса. Процессы обновления фосфолипидов ускоряются после их окислительной модификации, в ходе которой окисленные ацильные цепи быстро удаляются из фосфолипидов мембран под действием кальцийзависимой фосфолипазы A₂ [17].

Проведенные ранее исследования показали, что соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в мембране эритроцитов было значительно снижено на протяжении всей беременности по сравнению с небеременным состоянием. Это снижение максимально при сроке беременности 38 нед [18].

Мембранные липиды и мембранные белки являются практически единственными компонентами структур клеточной поверхности, которые обладают высоким сродством к АНС. Флуоресценцию АНС можно рассматривать как суперпозицию флуоресценции молекул АНС, связанных с липидами мембран, мембранными белками и свободной АНС, а также, в некоторых случаях, АНС транспортируемых внутрь клеток. На основании этого флуоресценцию АНС можно легко разложить на компоненты, соответствующие мембранным белкам < 480 нм и мембранным липидам < 490 нм. Количество центров связывания АНС в мембранных белках меньше, чем количество центров связывания в липидах, но сродство центров связывания белков к АНС выше. При низких концентрациях АНС будет связываться сначала с белками и только потом с липидами. Таким образом, вклад во флуоресценцию белок : липиды колеблется от 1 : 10 до 1 : 100.

Во внешнем слое липидов эритроцитарных мембран преобладают сфингомиелин и фосфатидилхолин, и можно предположить, что основной вклад во флуоресценцию АНС вносят именно они, т.к. они связывают АНС аналогично лецитину, и считается, что положительный заряд остаток холина играет важную роль в связывании. Тем не менее электростатическое взаимодействие здесь не является абсолютно решаю-

щим, поскольку фосфатидилэтаноламин с положительно заряженной головкой практически не связывает АНС. Другие липиды (фосфатидилсерин, фосфатидинозитол, кардиолипин и ганглиозиды) связывают АНС гораздо менее активно, чем сфингомиелин или лецитин. Следовательно, большинство молекул АНС будут связаны с мембранами, состоящими из различных липидов, в карманах, образованных 4 молекулами лецитина или сфингомиелина, а меньшая часть АНС — с другими фосфолипидами.

В мембранах эритроцитов в обеих группах рожениц происходит увеличение числа кажущихся центров связывания и рост сродства АНС. Это косвенно подтверждается тем, что рост окислительной деструкции происходит за счет внутренней стороны мембраны, тогда как благодаря обменным процессам на внешней стороне растет текучесть мембраны. Изменение кинетических параметров связывания АНС связано с тем, что усиление окислительного стресса на этапах КС сопровождается изменением нативной конформации белков [19].

Достаточно трудно определить характер центров связывания белка для АНС и является он «гидрофобным» или «гидрофильным». Химотрипсин — единственный белок, для которого прямо установлено, что АНС связан с поверхностью белка в полярной области рядом с массивом заряженных аминокислотных остатков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании, в качестве клеточной модели влияния окислительного стресса в ходе КС и ПП были выбраны эритроциты крови человека. Окислительный стресс *in vivo* серьезно ухудшает деформируемость эритроцитов, т.к. в основе него лежит текучесть мембран. За счет цепной реакции аутоокисления, вызывающей образование метгемоглобина, происходят перекисное окисление фосфолипидов мембран, деградация белков и гемолиз, что нарушает системную микроциркуляцию и вызывает глубокую тканевую гипоксию.

Предполагается, что усиление окислительного стресса у рожениц запускает эритропоэз, что позволяет избежать внутрисосудистого гемолиза и тканевой гипоксии. Следовательно, концепция ПУВ, которая способствует быстрому восстановлению пациента, может препятствовать усилению окислительно-воспалительных процессов и позволит разработать новые терапевтические методы для улучшения реологических свойств крови при многих клинических состояниях.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шифман Е.М. — предложение идеи работы, разработка дизайна, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Меджидова Д.Р. — сбор клинического материала, написание текста, проверка критически важного содержания, Абдуллаев В.Р. — интерпретация результатов, составление базы данных, Муслимов М.О. — сбор клинического материала, статистическая обработка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shifman, E.M. — proposal of the idea of the work, development of design, scientific editing, approval of the manuscript for publication; Medzhidova, D.R. — collection of clinical material, writing a text, verification of critical content, Abdullaev, V.R. — interpretation of the results, compilation of a database, Muslimov, M.O. — collection of clinical material, statistical processing.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 23 от 17.04.2018.

The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the ethics committee of the Dagestan State Medical University (protocol No. 23, 17.04.2018).

Об авторах / About the authors

Меджидова Джаминат Расуловна / Medzhidova, D.R. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. 367000, Россия, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6182-9942>. E-mail: dzhamilya-med@mail.ru
 Шифман Ефим Муневич / Shifman, E.M. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4582-8494. <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>. E-mail: eshifman@mail.ru

Абдулаев Вагаб Рафикович / Abdullaev, V.R. — к. б. н., доцент кафедры естественных и гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ДГУ». 367000, Россия, г. Махачкала, ул. Магомеда Гаджиева, д. 37. <https://orcid.org/0000-0002-3551-1746>. E-mail: vagab@mail.ru

Муслимов Магомед Омарович / Muslimov, M.O. — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ДГУ». 367000, Россия, г. Махачкала, ул. Магомеда Гаджиева, д. 37. <https://orcid.org/0000-0001-9789-188X>. E-mail: dgma_55@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Visconti F., Quaresima P., Rania E. et al. Difficult caesarean section: a literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;246:72. DOI: 10.1016/j.ajogrb.2019.12.026
- Меджидова Д.Р., Маршалов Д.В., Петренко А.П., Шифман Е.М. Периоперационные и отдаленные осложнения при кесаревом сечении: систематический обзор. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020;16(1):9–17. Medzhidova D.R., Marshalov D.V., Petrenko A.P., Shifman E.M. Perioperative and long-term cesarean section complications: a systematic review. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2020;16(1):9–17. (in Russian)
- Bowden S.J., Dooley W., Hanrahan J. et al. Fast-track pathway for elective caesarean section: a quality improvement initiative to promote day 1 discharge. *BMJ Open Qual.* 2019;8(2):e000465. DOI: 10.1136/bmjog-2018-000465
- Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Черкесова А.У., Черкесова Д.У. Перекисное окисление липидов и окисленность белков плазмы крови и мембран эритроцитов матери при абдоминальном родоразрешении с использованием программы ускоренного выздоровления. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):57–62. Medzhidova D.R., Shifman E.M., Cherkesova A.U., Cherkesova D.U. Lipid peroxidation and oxidative damage of maternal plasma and erythrocyte membrane lipids in abdominal delivery with the use of an enhanced rapid recovery programme. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(3):57–62. (in Russian) DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-57-62
- Dodge J., Mitchell C., Hanahan D. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1963;100(1):119–130.
- Халилов Р.А., Хизриева С.И., Джафарова А.М., Абдуллаев В.Р. Флуоресцентные исследования структурно-динамических параметров мембран митохондрий печени крыс при гипотермии различной длительности. *Биологические мембраны.* 2021;38(5):351–362. Khalilov R.A., Khizrieva S.I., Dzhafarova A.M., Abdullaev V.R. Fluorescent studies of the structural and dynamic parameters of the mitochondrial membranes from the liver of rats at hypothermia of various duration. *Biologičeskie membrany.* 2021;38(5):351–362. (in Russian) DOI: 10.31857/S023347552104006X
- Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2010;(3):334–354. Borovskaya M.K., Kuznetsov E.E., Gorokhova V.G. et al. Structural and functional characteristics of membrane's erythrocyte and its change at pathologies of various genesis. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2010;(3):334–354. (in Russian)
- Vekshin N.L. Pyrene monomers and excimers in membranes. In: *Photonics of Biopolymers.* Berlin, Heidelberg; 2002:165–171.
- Донцов В.И. Флуоресцентные зонды в изучении внутриклеточных изменений при старении: изменения микровязкости мембран клеток. В сб.: *Доклады МОИП. Секция геронтологии.* М.; 2013:73–78. Dontsov V.I. Fluorescent probes in the study of intracellular changes during aging: changes in the microviscosity of cell membranes. In: *Reports of MOIP. Section of gerontology.* Moscow; 2013:73–78. (in Russian)
- Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.; 1989. Dobretsov G.E. Fluorescent probes in the study of cells, membranes and lipoproteins. Moscow; 1989. (in Russian)
- Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск; 2004. Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of the erythrocyte. Tomsk; 2004. (in Russian)
- Aiswarya S., Vidya V., Aneesh T., Anil B. Pros and cons of phospholipid asymmetry in erythrocytes. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2014;6(2):81–85.
- Lauritzen L., Hansen H.S., Jørgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog. Lipid. Res.* 2001;40:1–94.
- Patel J., Chowdhury E.A., Noorani B. et al. Isoflurane increases cell membrane fluidity significantly at clinical concentrations. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020; 1862(2):183140. DOI: 10.1016/j.bbmem.2019.183140
- Schönbrunn E., Eschenburg S., Luger K. Structural basis for the interaction of the fluorescence probe 8-anilino-1-naphthalenesulfonate (ANS) with the antibiotic target MurA. *Proceedings of the National Academy of Sciences. PNAS.* 2000;97(12):6345–6634.
- Tranquilli A.L., Cester N., Giannubilo S.R. et al. Plasma lipids and physicochemical properties of the erythrocyte plasma membrane throughout pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004;83(5):443–448. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00341.x
- Van den Berg J.J., Op den Kamp J.A., Lubin B.H., Kuypers F.A. Conformational changes in oxidized phospholipids and their preferential hydrolysis by phospholipase A2: a monolayer study. *Biochemistry.* 1993;32:4962–4967.
- Schachter D. Fluidity and function of hepatocyte plasma membranes. *Hepatology.* 1984;4(1):140–151. DOI: 10.1002/hep.1840040124
- Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Абдуллаев В.Р., Куликов А.В. Конформационные изменения белков плазмы и эритроцитов крови у родильниц при различной тактике ведения периоперационного периода. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2021;8(4):221–232. Medzhidova D.R., Shifman E.M., Abdullaev V.R., Kulikov A.V. Conformational changes in plasma proteins and erythrocytes in puerperal women and strategies of managing the perioperative period. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2021;8(4):221–232. (in Russian) DOI: 10.17816/2313-8726-2021-8-4-221-232

Поступила / Received: 24.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 01.02.2023



Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом

А.С. Аникеев¹ ✉, Н.М. Старцева¹, В.М. Грабовский², И.М. Ордиянц¹, Л.Г. Газарян¹, А.М. Савичева³

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обобщить доказанные прогностические и диагностические критерии гестационных осложнений, обусловленных сочетанием гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии (ПЭ).

Основные положения. Приведен аналитический обзор современной парадигмы ГСД и ПЭ, их осложнений, а также перинатальных и отдаленных исходов для матери и ребенка. Систематизированы данные о клинико-анамнестических и лабораторных факторах риска ПЭ при ГСД. Описана тесная взаимосвязь механизмов развития ПЭ и ГСД — ангиогенного дисбаланса и метаболических нарушений в плаценте.

Заключение. ГСД признан независимым фактором риска развития ПЭ, причем этот риск тем больше, чем менее ГСД компенсирован. Синдром поликистозных яичников и повышенный индекс массы тела в качестве сопутствующих факторов нарушения метаболизма также увеличивают риск развития ПЭ. Предполагаемая патогенетическая общность ГСД и ПЭ заключается в наличии окислительного стресса и метавоспаления, усиливающих инсулинорезистентность и вызывающих эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: преэклампсия, гестационный сахарный диабет, метаболизм, факторы риска, патогенетическая общность.

Для цитирования: Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордиянц И.М., Газарян Л.Г., Савичева А.М. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2023;22(1):62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67



Features of Metabolism in Women with Preeclampsia Combined with Gestational Diabetes Mellitus

A.S. Anikeev¹ ✉, N.M. Startseva¹, V.M. Grabovsky², I.M. Ordiansyants¹, L.G. Gazaryan¹, A.M. Savicheva³

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

² Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health; 3 Pekhotnaya Str., Moscow, Russian Federation 123182

³ Municipal Clinical Hospital No. 29 n.a. N.E. Bauman of the Moscow Department of Health; 2 Hospital Square, Moscow, Russian Federation 105094

ABSTRACT

Objective of the Review: To summarize the proven prognostic and diagnostic criteria for gestational complications caused by a combination of gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE).

Key points. There is an analytical review of the modern paradigm of GDM and PE, their complications, as well as perinatal and long-term outcomes for mother and child. The data on clinical, anamnestic and laboratory risk factors of PE in GDM are systematized. A close relationship between the mechanisms of PE and GDM development — angiogenic imbalance and metabolic disorders in the placenta is described.

Conclusion. GDM is recognized as an independent risk factor for the development of PE, and this risk is the greater the less GDM is compensated. Polycystic ovary syndrome and an increased body mass index as concomitant factors of metabolic disorders also increase the risk of developing PE. The supposed pathogenetic commonality of GDM and PE is the presence of oxidative stress and metaflammation, which increase insulin resistance and cause endothelial dysfunction.

Keywords: preeclampsia, gestational diabetes mellitus, metabolism, risk factors, pathogenetic commonality.

For citation: Anikeev A.S., Startseva N.M., Grabovsky V.M., Ordiansyants I.M., Gazaryan L.G., Savicheva A.M. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(1):62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67

Значению гестационного СД (ГСД) и преэклампсии (ПЭ) в структуре материнских и перинатальных осложнений посвящено множество работ [1–5]. Ежегодно ПЭ становится причиной более 50 000 материнских смертей и более 500 000 смертей плода во всем мире [6]. Помимо материнских и плодовых осложнений, ПЭ также снижает качество и продолжительность жизни матери, способствует

инвалидизации в результате тяжелого течения и присоединения тромботических микроангиопатий, увеличивает риск послеродовой депрессии [7]. Немаловажную роль отводят ПЭ и в эпигенетическом программировании. Так, дети женщин, перенесших ПЭ, подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в более позднем возрасте [8].

✉ Аникеев Андрей Сергеевич / Anikeev, A.S. — E-mail: keshafike@gmail.com

Что касается СД, то неуклонный рост его частоты в мировой популяции уже назвали пандемией XXI века [9]. По данным Международной федерации диабета, в 2019 году у каждой 5-й роженицы во всем мире был выявлен ГСД. Его наличие связано с многочисленными неблагоприятными исходами беременности. Женщины с ГСД подвергаются высокому риску развития СД 2 типа, особенно через 3–6 лет после родов. Воздействие гипергликемии в утробе матери предрасполагает детей к набору избыточной массы или к ожирению, связанному с формированием СД 2 типа¹.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

На сегодняшний день имеется достаточно данных о влиянии клинико-анамнестических факторов на риск развития ПЭ у пациенток с ГСД. Так, ретроспективное популяционное исследование типа «случай — контроль», включающее 40 673 женщин с первыми и вторыми одноплодными последовательными родами, выявило, что такие осложнения, как преждевременные роды (15,0 против 7,7%), низкая масса при рождении (17,9 против 10,3%), перинатальная смертность (3,2 против 1,1%) и ГСД (7,0 против 2,7%), возникающие при первой беременности, являются факторами риска первичной ПЭ при второй беременности. Таким образом, первая беременность может послужить окном возможностей для выявления женщин, подверженных риску ПЭ в будущем [10].

На вероятность развития ПЭ также влияют длительность ГСД и степень его компенсации. Ранний ГСД (до 20 нед) более тесно ассоциирован с возникновением ПЭ, нежели поздний (после 20 нед) (9,2 против 7,7% соответственно) [11]. Однако стоит сделать оговорку: женщины с ранним началом ГСД имели значительно более высокий средний возраст и прегестационный ИМТ, чем женщины без ГСД, но сопоставимые с таковыми в группе позднего начала ГСД [12].

Что касается степени компенсации ГСД, то возраст и прегестационный ИМТ также прямо коррелируют с риском ПЭ у пациенток с ГСД. ОШ развития ПЭ у женщин с ГСД между двумя возрастными когортами — 26–30 и 36–40 лет — возрастает более чем двукратно (1,14 и 2,53 соответственно). А ОШ возникновения ПЭ в зависимости от прегестационного ИМТ увеличивается примерно в 2 раза при повышении ИМТ на одну степень, по классификации ВОЗ [13].

Фактором риска ПЭ является этническая принадлежность. В исследовании J. Immanuel и соавт. (2021) ПЭ/эклампсия чаще встречались среди женщин Тихоокеанского региона и маори, чем среди европейских женщин (14,0 и 8,1% соответственно, $p < 0,001$) [14].

Чрезмерный прирост массы тела у пациенток с ГСД тоже становится фактором риска ПЭ [15, 16]. В исследовании М. Lewandowska и соавт. (2020) он увеличивал риск возникновения ПЭ в 8,61 раза. А пороговое значение ИМТ, выше которого значительно повышался риск ПЭ, было 23,1 кг/м² [17].

Любопытно, что среди пациенток с ранним ГСД у тех, кто получал лечение инсулином до 22 недель, до проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), частота развития ПЭ была меньше (1,2 против 2,6% в группе не получавших лечение) [18]. Данный феномен объясняется лучшим контролем уровня гликемии инсулинотерапией (ИТ), нежели диетой, и позволяет рассматривать гипергликемию как фактор риска ПЭ при ГСД.

Это предположение подтверждается результатами исследования, в котором беременные с аномальным уровнем

глюкозы как натощак, так и спустя 2 часа после ПГТТ имели более высокий риск ПЭ, чем женщины с изолированным аномальным уровнем глюкозы натощак или изолированным отклонением спустя 2 часа после ПГТТ [19].

Некоторые проспективные когортные исследования и один метаанализ показали, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 5,9\%$ на ранних сроках беременности значимо ассоциировался с риском ПЭ [20–22]. Более того, в одном из них имеются данные о том, что уровень HbA1c 5,5–5,9% является независимым от наличия ГСД фактором риска ПЭ, но у женщин с ГСД этот риск выше [22].

Следует также отметить, что вероятность развития ПЭ при ГСД в 3,4 раза выше у женщин с ожирением [23], поскольку патофизиологические метаболические изменения при ожирении и ГСД во многом схожи, включают окислительный стресс и метавоспаление, которые связаны с возникновением ПЭ [24].

Несомненным триггером метаболических нарушений следует считать и синдром поликистозных яичников (СПЯ). Женщины с СПЯ имеют повышенную резистентность к инсулину и гиперандрогенемии. СПЯ увеличивает частоту ГСД и ПЭ независимо от ожирения [25]. Распространенность ПЭ значительно выше у пациенток с ГСД в сочетании с СПЯ, чем у женщин без него. Риск оказался в 2–3 раза выше после корректировки на такие факторы, как возраст, ИМТ до беременности и паритет [26]. Однако есть данные, что СПЯ не является независимым фактором риска ПЭ, так как частота ПЭ у пациенток с СПЯ в группе ГСД была значительно выше, чем в группе без ГСД [27].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Плацента, орган, выполняющий функцию плодово-материнского интерфейса, участвует в поддержании иммунного, гуморального, метаболического, реологического и гемодинамического гомеостаза в обоих организмах. Нарушения, возникающие как первично во время инвазии трофобласта, так и вторично, связанные с состоянием материнского организма (декомпенсацией хронических заболеваний) и затрагивающие функцию плаценты, вносят вклад в развитие ГСД и ПЭ. Установлено, что при ПЭ нарушается баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону последних.

Повышаются концентрации в крови растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sENG), снижаются уровни плацентарного (PlGF) и вазоэндотелиального факторов роста (VEGF) (поскольку они переходят в связанное с sFlt-1 неактивное состояние), а также трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (становится связанным sENG) в ответ на персистирующую гипоксию, вызванную недостаточной трансформацией маточных артерий, или на оксидативный стресс не связанного с плацентацией генеза. Дисбаланс этих факторов вызывает состояние системной сосудистой дисфункции, эндотелиоза и приводит к нарушению реологических свойств крови в микрососудистом русле, АГ и протеинурии [28].

Интересная находка, иллюстрирующая влияние степени тяжести ГСД на уровни ангиогенных факторов, приведена в работе Р.В. Капустина. Так, индекс sFlt-1/PlGF в группе пациенток с ГСД на фоне диетотерапии составлял в среднем 19,56 (6,62–32,5), а у пациенток с ГСД на фоне ИТ — 72,42 (29,16–115,68). Максимальные значения данного индекса приближались к минимальным в группе

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (дата обращения — 13.03.2023).

женщин с ПЭ, в которой данный индекс варьировал от 122,95 до 190,84 [13].

Наконец, более высокое соотношение sFlt1/PlGF в крови у женщин с ПЭ на фоне ГСД связано с начальными признаками ПЭ, хотя и характеризуется менее тяжелой эндотелиальной дисфункцией с точки зрения ангиогенных биомаркеров [29]. По данным А.М. Nuzzo и соавт., более выраженное смещение ангиогенного профиля в сторону антиангиогенного фактора зарегистрировано в группе женщин с изолированной ПЭ.

При ГСД обусловленная гипергликемией повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов А и В (IR-A и IR-B) в плаценте вызывает пролиферацию клеток посредством сигнального пути ERK, за счет чего увеличивается масса плода и самой плаценты. Избыток свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), активируя собственный рецептор, запускает тот же путь пролиферации, что и активация инсулином IR-A. С другой стороны, связывание инсулина с IR-B способствует транслокации инсулин-зависимого белка-переносчика глюкозы GLUT-4 из эндосом на поверхность цитоплазматической мембраны клетки. Увеличение числа каналов переноса глюкозы на поверхности клеток плаценты повышает захват глюкозы, что также приводит к макросомии.

Гиперэкспрессия рецептора лептина на поверхности клетки через активацию сигнального белка STAT3 индуцирует транскрипцию VEGF, металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИФН- α , ИФН- γ), что создает воспалительную среду в плаценте. Оба эти компонента — воспалительный и пролиферативный — приводят к инсулинорезистентности (ИР) и лептинорезистентности, а также могут объяснить механизмы формирования периферической эндотелиальной дисфункции, которая выявляется при ГСД [30].

АНГИОГЕННЫЙ ДИСБАЛАНС

Морфологическое исследование плацент пациенток с ГСД, проведенное I. Carrasco-Wong и соавт. в 2020 году, показало гиперваскуляризацию ворсинок, часто ассоциированную с утолщением капилляров в незрелых ворсинках [31]. Разнообразные экспериментальные данные указывают на то, что гипергликемия способствует ангиогенезу, сужению сосудов и повышению проницаемости их стенок [32, 33]. Таким образом, гипергликемия при ГСД тесно связана с повреждением сосудов, эндотелиальной дисфункцией и aberrантным, чрезмерно стимулированным плацентарным ангиогенезом. Все эти изменения вызывают серьезное повреждение эндотелия, что, в свою очередь, приводит к нарушению сосудистой системы матери и плода [30].

Фетальные капилляры ворсинок плаценты особенно уязвимы к любым изменениям в материнской крови при ГСД [34], при котором увеличено содержание различных вазоактивных веществ. Так, в настоящее время хорошо известно, что повышенный при гипергликемии уровень ФНО- α активно стимулирует выработку плазмой и эндотелием активных форм кислорода и токсичных конечных продуктов гликолиза [35], которые повреждают макро- и особенно микроциркуляторную сеть и могут способствовать тромботическим и атеросклеротическим явлениям, приводящим к задержке роста плода и дистрессу плода, несмотря на удовлетворительные данные ультразвуковой плацентометрии [36].

Кроме того, выдвинуто предположение, что описанное повреждение эндотелия, сопровождающееся возрастанием скорости ангиогенеза и разветвлением ворсинок хориона, повышает периферическое сосудистое сопротивление.

Это может быть одним из механизмов развития ПЭ у пациенток с ГСД [37].

Сегодня принято разделять ПЭ по времени ее возникновения на раннюю и позднюю, поскольку предполагаемые этиопатогенетические механизмы двух этих подтипов различаются. ПЭ с ранним началом возникает из-за нарушения инвазии трофобласта, особенно первой волны, в то время как ПЭ с поздним началом (с 34 недели) может быть связана с декомпенсацией уже существующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [38].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Логично предположить, что при ГСД ПЭ развивается по позднему типу, поскольку в ее основе лежат нарушение метаболизма и преждевременное старение плаценты за счет накопления конечных продуктов гликолиза. Однако все зависит от времени начала воздействия гипергликемии. Так, результаты недавнего исследования показали, что в условиях гипергликемии в синцитиотрофобласте значительно снижена экспрессия генов, связанных с дифференцировкой: hCG, GCM1 и синцитина 1, что напрямую влияет на формирование плаценты. А в цитотрофобласте гипергликемия подавляет скорость метаболизма: на 44% снижалось окислительное фосфорилирование, на 55–60% гликолиз, на 39% содержание АТФ, а также увеличивались количество и объем липидных капель [39].

Существуют и контрверсионные данные касательно метаболизма глюкозы: у пациенток с ГСД за счет ингибирования микроРНК miR-9 и miR-22 повышается экспрессия GLUT-1 и HK2 (гексокиназа 2 — фермент «первого шага» метаболизма глюкозы) в клетках вневорсинчатого трофобласта, за счет чего увеличивается поглощение глюкозы, секреция лактата, жизнеспособность клеток и подавляется апоптоз [40]. Эти данные согласуются с описанным выше усилением пролиферации тканей плаценты в условиях гипергликемии, но не объясняют полноты и однозначности метаболизма глюкозы в тканях плаценты при ГСД.

В свою очередь, в плацентах пациенток с ПЭ выявлено повышение содержания ферментов, связанных с гликолизом: α -енолазы (ENOA), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (G3P), фосфоглицераткиназы 1 (PGK1) и 3-меркаптопируват-сульфотрансферазы (ТНТМ), что свидетельствует в пользу гипотезы о метаболических аномалиях плаценты как о механизме, характерном для подтипа ПЭ с поздним началом [41]. Обнаружено также избыточное содержание аполипопротеинов в плацентах пациенток с ПЭ, что указывает на нарушение регуляции биосинтеза липидов и белков и путей их транспорта, как и в случае ГСД, о чем было сказано выше [42].

Анализ протеома и ацетилома плацент пациенток с ПЭ (одна группа) и ГСД (другая группа) выявил значительное повышение уровней ацетилированных белков, участвующих в стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) и механизмах ферроптоза в обеих группах [43]. Примечательно, что ферроптоз поддерживает метавоспаление и стресс ЭР за счет железозависимого окисления липидов. Имеются данные о непосредственном влиянии ферроптоза на развитие ПЭ и ухудшение перинатальных исходов у пациенток с ГСД [44].

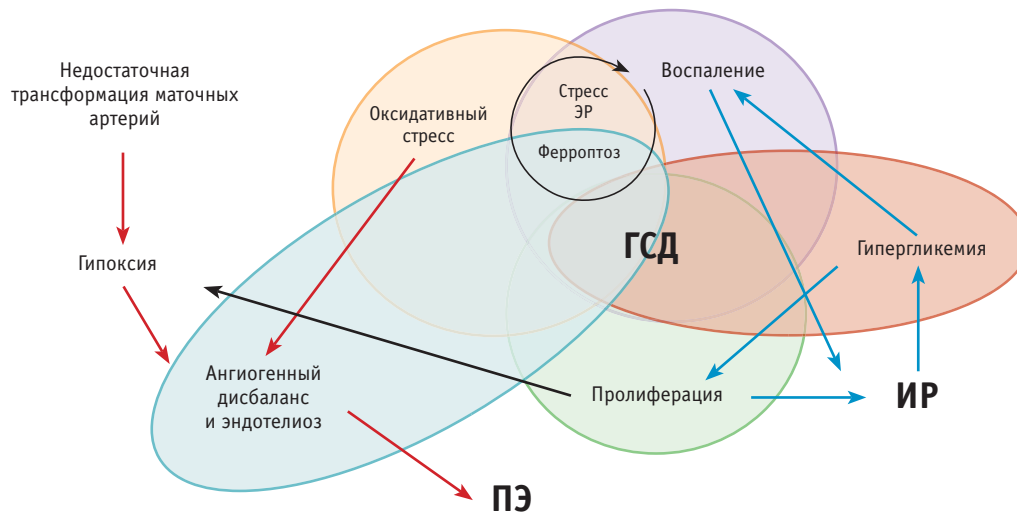
Общность патогенеза ПЭ и ГСД показана на *рисунке*. Проллиферация и воспаление как результаты гипергликемии при ГСД потенцируют рост ИР, увеличивая уровень гликемии. Воспаление посредством стресса ЭР и ферроптоза тесно связано с механизмами окислительного стресса, приводящими к ангиогенному дисбалансу и эндотелиозу — прямою молекулярно-клеточному субстрату ПЭ. Возникающая

Рис. Взаимосвязь плацентарных патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета.

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет, ИР — инсулинорезистентность, ПЭ — преэклампсия, ЭР — эндоплазматический ретикулум

Fig. The Correlation Between Placental Pathogenetic Mechanism of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus.

Note. GDM: gestational diabetes mellitus; IR: insulin resistance; PE: preeclampsia; ER: endoplasmic reticulum



из-за гипергликемии пролиферация клеток ворсин хориона также приводит к гипоксии — классической причине ангиогенного дисбаланса и эндотелиоза при ранней ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день большинством ученых гестационный СД (ГСД) признан фактором риска развития преэклампсии (ПЭ). У женщин с ГСД наличие синдрома поликистозных яичников и/или ожирения (повышенного прегестационного ИМТ) также увеличивает риск ПЭ. В подавляющем большинстве случаев развивается поздний тип ПЭ.

Все больше исследований подтверждают прямую связь степени декомпенсации ГСД (уровней гликемии, гликиро-

ванного гемоглобина) с риском ПЭ. Предполагаемая патогенетическая общность ГСД и ПЭ заключается в наличии окислительного стресса и метавоспаления, усиливающих инсулинорезистентность и вызывающих эндотелиальную дисфункцию. И если эндотелиальная дисфункция при ГСД возникает в условиях метавоспаления, что уже можно считать аксиомой, то метаболические нарушения при ПЭ имеют куда более сложный механизм. Наиболее хорошо изученным патогенетическим звеном ПЭ является ангиогенный дисбаланс. При ГСД также повышается индекс sFlt-1/PlGF, причем в случае ГСД на фоне инсулинотерапии отмечается более выраженное увеличение индекса, сопоставимое с таковым в группе ПЭ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аникеев А.С., Грабовский В.М. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Старцева Н.М. — разработка концепции статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ордянец И.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Газарян Л.Г. — сбор и анализ литературных данных, редактирование текста; Савичева А.М. — сбор и анализ литературных данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Anikeev, A.S., Grabovsky, V.M. — literary data collection and analysis, writing the text of the article; Startseva, N.M. — development of the concept of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Ordiyants, I.M. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Gazaryan, L.G. — literary data collection and analysis, text editing; Savicheva, A.M. — literary data collection and analysis.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Аникеев Андрей Сергеевич / Anikeev, A.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3020-0434. <http://orcid.org/0000-0002-4585-4646>. E-mail: keshafike@gmail.com

Старцева Надежда Михайловна / Startseva, N.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3415-3773. <http://orcid.org/0000-0001-5795-2393>. E-mail: n.startseva@yahoo.com

Грабовский Василий Михайлович / Grabovsky, V.M. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, Москва, Пехотная ул., д. 3. <http://orcid.org/0000-0002-7048-4827>. E-mail: grabowsky@mail.ru


Ордианц Ирина Михайловна / Ordiyants, I.M. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiyantc@mail.ru

Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <http://orcid.org/0000-0002-0355-0388>. E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com

Савичева Анна Михайловна / Savicheva, A.M. — врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4629-0650. <https://orcid.org/0000-0002-6681-9807>. E-mail: ivanovaam@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ottanelli S., Napoli A., Festa C., Clemenza S. et al. Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes. In: Lapolla A., Metzger B.E., eds. *Gestational diabetes. A decade after the HAPO Study*. Front. Diabetes. Basel: Karger Publishers; 2020. Vol. 28:171–82. DOI: 10.1159/000480173
- Belay Tolu L., Yigezu E., Urgie T., Feyissa G.T. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230638. DOI: 10.1371/journal.pone.0230638
- Karasneh R.A., Migdady F.H., Alzoubi K.H., Al-Azzam S.I. et al. Trends in maternal characteristics, and maternal and neonatal outcomes of women with gestational diabetes: a study from Jordan. *Ann. Med. Surg.* 2021;67:102469. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102469
- Murray S.R., Reynolds R.M. Short-and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat. Diagn.* 2020;40(9):1085–91. DOI: 10.1002/pd.5768
- Lemelin A., Paré G., Bernard S., Godbout A. Demonstrated cost-effectiveness of a telehomecare program for gestational diabetes mellitus management. *Diabetes Technol. Ther.* 2020;22(3):195–202. DOI: 10.1089/dia.2019.0259
- Karrar S.A., Hong P.L. *Preeclampsia*. StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611> (дата обращения — 13.03.2023).
- Caropreso L., de Azevedo Cardoso T., Eltayebani M., Frey B.N. Preeclampsia as a risk factor for postpartum depression and psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Womens Mental Health*. 2020;23(4):493–505. DOI: 10.1007/s00737-019-01010-1
- Ashraf U.M., Hall D.L., Rawls A.Z., Alexander B.T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin. Sci.* 2021;135(1):2307–27. DOI: 10.1042/CS20190070
- VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет — пандемия XXI века». Вестник эндокринологии. 2018;1 (информационный бюллетень). All-Russian Diabetological Congress with international participation “Diabetes mellitus — a pandemic of the XXI century”. *Bulletin of Endocrinology*. 2018;1 (newsletter). (in Russian)
- Wainstock T., Sergienko R., Sheiner E. Who is at risk for preeclampsia? Risk factors for developing initial preeclampsia in a subsequent pregnancy. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1103. DOI: 10.3390/jcm9041103
- Mustafa M., Bogdanet D., Khattak A., Carmody L.A. et al. Early gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with worse pregnancy outcomes compared with GDM diagnosed at 24–28 weeks gestation despite early treatment. *QJM*. 2021;114(1):17–24. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa167
- Boriboonthirunarn D., Sunsaneevithayakul P., Pannin C., Wamuk T. Prevalence of early-onset GDM and associated risk factors in a university hospital in Thailand. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(6):915–19. DOI: 10.1080/01443615.2020.1820469
- Капустин Р.В. Беременность и сахарный диабет: патогенез, прогнозирование акушерских и перинатальных осложнений, тактика ведения гестационного периода и родоразрешения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ФГБНУ «НИИ АГур им. Д. О. Отта»; 2021. 46 с. Kapustin R.V. *Pregnancy and diabetes mellitus: pathogenesis, forecasting obstetrical and perinatal complications, gestation and delivery management: abstract of dr. med. theses*. St. Petersburg: D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine; 2021. 46 p. (in Russian)
- Immanuel J., Eagleton C., Baker J., Simmons D. Pregnancy outcomes among multi-ethnic women with different degrees of hyperglycaemia during pregnancy in an urban New Zealand population and their association with postnatal HbA1c uptake. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 2021;61(1):69–77. DOI: 10.1111/ajo.13231
- Zheng W., Huang W., Liu C., Yan Q. et al. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):216. DOI: 10.1186/s12884-021-03690-z
- Shi P., Liu A., Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):508. DOI: 10.1186/s12884-021-03982-4
- Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S. Pre-pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1980. DOI: 10.3390/jcm9061980
- Cosson E., Vicaut E., Berkane N., Cianganu T.L. et al. Prognosis associated with initial care of increased fasting glucose in early pregnancy: a retrospective study. *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101197. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.08.007
- Kalok A., Ong M.Y., Hasrori A., Chiang K.S. et al. Correlation between oral glucose tolerance test abnormalities and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes: a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(19):6990. DOI: 10.3390/ijerph17196990
- Mane L., Flores-Le Roux J.A., Pedro-Botet J., Gortazar L. et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;234:79–84. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.036
- Kattini R., Hummelen R., Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2020;42(11):1379–84. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.12.015
- Yin B., Hu L., Meng X., Wu K. et al. Association of higher HbA1c within the normal range with adverse pregnancy outcomes: a cross-sectional study. *Acta Diabetol.* 2021;58(8):1081–9. DOI: 10.1007/s00592-021-01691-0
- Osugwu U.L., Fuka F., Agho K., Khan A. et al. Adverse maternal outcomes of Fijian women with gestational diabetes mellitus and the associated risk factors. *Reprod. Sci.* 2020;27(11):2029–37. DOI: 10.1007/s43032-020-00222-6
- Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2021;33(6):339–45. DOI: 10.1515/ijamh-2021-0058
- Mills G., Badeghiesh A., Suarathana E., Baghlaif H. et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Hum. Reprod.* 2020;35(7):1666–74. DOI: 10.1093/humrep/deaa099
- Manoharan V., Wong V.W. Impact of comorbid polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):484. DOI: 10.1186/s12884-020-03175-5
- Li X., Liu X., Zuo Y., Gao J. et al. The risk factors of gestational diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: what should we care. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(31):e26521. DOI: 10.1097/MD.00000000000026521
- Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ. Res.* 2019;124(7):1094–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

29. Nuzzo A.M., Giuffrida D., Moretti L., Re P. et al. Placental and maternal sFlt1/PLGF expression in gestational diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2021;11(1):2312. DOI: 10.1038/s41598-021-81785-5
30. Olmos-Ortiz A., Flores-Espinosa P., Díaz L., Velázquez P. et al. Immunoendocrine dysregulation during gestational diabetes mellitus: the central role of the placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):8087. DOI: 10.3390/ijms22158087
31. Carrasco-Wong I., Moller A., Giachini F.R., Lima V.V. et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866(2):165535. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165535
32. Clyne A. M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem. Soc. Trans.* 2021;49(1):313–25. DOI: 10.1042/BST20200611
33. Martin-Aragon Baudel M., Espinosa-Tanguma R., Nieves-Cintrón M., Navedo M.F. Purinergic signaling during hyperglycemia in vascular smooth muscle cells. *Front. Endocrinol.* 2020;11:329. DOI: 10.3389/fendo.2020.00329
34. Baumüller S., Lehnen H., Schmitz J., Fimmers R. et al. The impact of insulin treatment on the expression of vascular endothelial cadherin and beta-catenin in human fetoplacental vessels. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015;18(1):17–23. DOI: 10.2350/13-11-1400-OA.1
35. Rao R., Sen S., Han B., Ramadoss S. et al. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;814:69–75. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_6
36. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(4):14–24. Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A., Gergesova E.E. Features of pregnancy in gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2017;66(4):14–24. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD66414-24
37. Alqudah A., Eastwood K.A., Jerotic D., Todd N. et al. FKBPL and SIRT-1 are downregulated by diabetes in pregnancy impacting on angiogenesis and endothelial function. *Front. Endocrinol.* 2021;12:650328. DOI: 10.3389/fendo.2021.650328
38. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., Garmire L. et al. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430–41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781
39. Valent A.M., Choi H., Kolahi K.S., Thornburg K.L. Hyperglycemia and gestational diabetes suppress placental glycolysis and mitochondrial function and alter lipid processing. *FASEB J.* 2021;35(3):e21423. DOI: 10.1096/fj.202000326RR
40. Song T.R., Su G.D., Chi Y.L., Wu T. et al. Dysregulated miRNAs contribute to altered placental glucose metabolism in patients with gestational diabetes via targeting GLUT1 and HK2. *Placenta.* 2021;105:14–22. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.015
41. Odenkirk M.T., Stratton K.G., Gritsenko M.A., Bramer L.M. et al. Unveiling molecular signatures of preeclampsia and gestational diabetes mellitus with multi-omics and innovative cheminformatics visualization tools. *Mol. Omics.* 2020;16(6):521–32. DOI: 10.1039/d0mo00074d
42. Hu M., Li J., Baker P.N., Tong C. et al. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta. *FEBS J.* 2022;289(2):336–54. DOI: 10.1111/febs.15745
43. Hu B., Li D., Tang D., Shangguan Y. et al. Integrated proteome and acetylome analyses unveil protein features of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Proteomics.* 2022;22(22):e2200124. DOI: 10.1002/pmic.202200124
44. Старцева Н.М., Свиридова М.И., Учамприна В.А., Аникеев А.С. и др. Гетерогенность анемического синдрома при ожирении и гестационном сахарном диабете. *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание.* 2021;2(49). Startseva N.M., Sviridova M.I., Uchamprina V.A., Anikeev A.S. et al. Heterogeneity of anemic syndrome in obesity and gestational diabetes mellitus. *Womens Health and Reproduction: online publication.* 2021;2(49). (in Russian). URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/geterogennost-anemicheskogo-sindroma-pri-ozhirenii-i-gestacionnom-saharnom-diabete/> (дата обращения — 24.02.2023). 

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.03.2023



Перинатальные исходы при дискордантности физического развития монохориальных близнецов

М.В. Павличенко ✉, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelova, Т.В. Маркова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение перинатальных исходов в группе дискордантных монохориальных диамниотических близнецов в зависимости от специфических осложнений монохориального многоплодия в антенатальном периоде.

Дизайн: когортное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 104 пары дискордантных монохориальных диамниотических близнецов: 60 пар с признаками синдрома селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП) и 44 пары, перенесшие синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) в сочетании с ССЗРП.

Результаты. В группе СФФТ + ССЗРП чаще встречались истмико-цервикальная недостаточность ($p = 0,004$), роды в сроке до 32 недель гестации (ОШ = 4,84; 95% ДИ: 1,78–13,18) и был выше риск крайне тяжелой степени дискордантности ($\geq 50\%$) ($p = 0,018$): ОШ = 4,12; 95% ДИ: 1,2–14,6. Тяжелая асфиксия зафиксирована чаще у детей, перенесших СФФТ + ССЗРП, — 34 (38,6%) пациента против 26 (21,7%) новорожденных группы ССЗРП: ОШ = 2,36; 95% ДИ: 1,28–4,36, $p = 0,006$. Определена обратная корреляционная связь между гестационным возрастом и степенью дискордантности в группе ССЗРП.

Заключение. Выявлены различия перинатальных исходов у монохориальных диамниотических двоен, дискордантных по массе тела при рождении, в зависимости от вида специфического осложнения внутриутробного развития.

Ключевые слова: дискордантность роста, синдром фето-фетальной трансфузии, синдром селективной задержки роста плода.

Для цитирования: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Пospelova Я.Ю., Маркова Т.В. Перинатальные исходы при дискордантности физического развития монохориальных близнецов. Доктор.Ру. 2023;22(1):68–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-68-75



Perinatal Outcomes in the Discordance of the Physical Development of Monochorionic Twins

M.V. Pavlichenko ✉, N.V. Kosovtsova, Ya.Yu. Pospelova, T.V. Markova

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care; 1 Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028

ABSTRACT

Aim: To compare perinatal outcomes in the group of monochorionic discordant twins, depending on the complications of the antenatal period.

Design: Cohort retrospective study.

Materials and methods. 104 pairs of discordant monochorionic twins were examined: 44 pairs with feto-fetal transfusion syndrome (TTTS) and 60 pairs with signs of selective fetal growth retardation (SSFG).

Results. In the TFFT + CVDGR group, cervical insufficiency was more common ($p = 0.004$), delivery before 32 weeks of gestation (OR = 4.84; 95% CI: 1.78–13.18) and there was a higher risk of extremely severe discordance ($\geq 50\%$) ($p = 0.018$): OR = 4.12; 95% CI: 1.2–14.6. Severe asphyxia was recorded more often in children who underwent TTTS — 34 (38.6%) patients versus 26 (21.7%) newborns of the SSFG group: OR = 2.36; 95% CI: 1.28–4.36, $p = 0.006$. An inverse correlation was determined between gestational age and the degree of discordance in the SSFG group.

Conclusion. Differences in perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twins with discordant physical development were revealed depending on the type of specific complication of intrauterine development.

Keywords: growth discordance, feto-fetal transfusion syndrome, selective fetal growth retardation syndrome.

For citation: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Perinatal outcomes in the discordance of the physical development of monochorionic twins. Doctor.Ru. 2023;22(1):68–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-68-75

ВВЕДЕНИЕ

Основными специфическими осложнениями монохориального многоплодия являются синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) и синдром селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП). Дискордантность массы тела при рождении может быть следствием антенатальных осложнений, которые действуют асимметрично на два плода, замедляя внутриутробный рост одного из них, что часто приводит к формированию селективной задержки роста [1, 2]. Трансфузионный синдром, представленный дисбалансом кровотока между

монохориальными близнецами, также в ряде случаев приводит к дискордантности развития [3]. Большинство авторов предлагают в качестве критерия прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода как при монохориальной, так и при дихориальной беременности двойней считать дискордантность массы тела новорожденного 25% и более [4, 5].

Цель исследования: сравнение перинатальных исходов в группе монохориальных диамниотических двоен, дискордантных по массе тела при рождении, в зависимости от специфических осложнений антенатального периода.

✉ Павличенко Мария Васильевна / Pavlichenko, M.V. — E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления дискордантных по массе тела (25% и более) монохориальных диамниотических близнецов, перенесших СФФТ II–IV стадии по Квинтеро с благоприятным исходом (рождение живым хотя бы одного из монохориальных близнецов), методом простого случайного отбора выделена 91 пара монохориальных диамниотических близнецов. Все дети родились в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период 2019–2021 гг. Внутриутробная хирургическая коррекция методом селективной последовательной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов проводилась в сроке 16–21 неделя гестации.

Критерии включения: недоношенные новорожденные из монохориальных диамниотических двоен с дискордантным физическим развитием 25% и более.

Критерии невключения: доношенные новорожденные из монохориальных диамниотических двоен, новорожденные от одноплодных беременностей, новорожденные из ди-хориальных двоен.

Критерии исключения: пациентки, в медицинских картах которых отсутствовала необходимая для анализа информация, или отказавшиеся от использования персональных данных в научных целях.

Все женщины подписывали добровольное информированное согласие на проведение всех видов медицинских вмешательств и использование персональных данных в научных целях. Соответствие выполненного исследования этическим принципам подтверждено этическим комитетом ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 12.10.2020 г.).

Дискордантность массы тела 25% и более после рождения выявлена только у 44 (48,4%) пар монохориальных близнецов, которые вошли в дальнейшее исследование в группу пациентов, перенесших СФФТ.

Показатели массы тела у доноров при рождении в группе СФФТ свидетельствовали о наличии ССЗРП, поэтому в дальнейшем данная группа представлена монохориальными близнецами, перенесшими сочетанную патологию: СФФТ + ССЗРП. Группу сравнения составили 60 пар монохориальных диамниотических близнецов с диагностированным внутриутробно и подтвержденным после рождения синдромом селективной задержки роста плода и новорожденного (масса ниже 10-го перцентиля) и разницей массы тела между монохориальными близнецами 25% и более¹.

В зависимости от кровотока в артерии пуповины [6] все пациенты группы ССЗРП разделены на три подгруппы: у 48 (81,4%) плодов был нормальный тип кровотока в артерии пуповины (I тип по E. Gratacós), у 9 (15,3%) плодов зафиксирован нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины (II тип по E. Gratacós) и у 2 (3,4%) плодов определялся перемежающийся кровоток в артерии пуповины (III тип по E. Gratacós).

Пациенты группы СФФТ + ССЗРП также имели особенности кровотока в артерии пуповины: у 32 (76,2%) доноров — I тип, у 9 (21,4%) доноров — II тип, у 1 (2,4%) донора — III тип по E. Gratacós.

Формула подсчета дискордантного роста:

$$\frac{\text{масса тела большего близнеца} - \text{масса тела меньшего близнеца}}{\text{масса тела большего близнеца}} \times 100\%.$$

В ходе исследования оценивали акушерско-гинекологический анамнез матерей, особенности течения настоящей беременности и родов, гестационный возраст, перинатальную смертность, пол детей, степень дискордантности, баллы по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, физическое развитие наблюдаемых недоношенных по программе INTERGROWTH-21th, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Проведен корреляционный анализ между гестационным возрастом и степенью дискордантности массы тела при рождении.

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере методами вариационной статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru>. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами. Распределение изучаемых антропометрических данных отличалось от нормального. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], ОШ и 95% ДИ. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применялся непараметрический критерий Краскела — Уоллиса для несвязанных совокупностей. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У матерей наблюдаемых монохориальных диамниотических близнецов, дискордантных по массе тела при рождении, оценены акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология (табл. 1), течение настоящей беременности и родов. Возраст женщин в группе СФФТ + ССЗРП составил 28 [23; 34,5] лет, во группе ССЗРП — 30,5 [29,0; 34,8] года и значимо не различался ($p > 0,05$).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика экстрагенитальной патологии у матерей обследуемых новорожденных, n (%) Characteristics of extragenital pathologies in mothers of examined newborns, n (%)

Заболевания	Группа СФФТ + ССЗРП (n = 44)	Группа ССЗРП (n = 60)
Анемия	14 (31,8)	22 (36,7)
Гипертензивные расстройства	8 (18,2)	8 (13,3)
Гестационный сахарный диабет	7 (15,9)	8 (13,3)
Хронические заболевания почек	4 (9,1)	15 (25,0)*
Хронические заболевания органов пищеварения	6 (13,6)	22 (36,7)**
Хронические заболевания лор-органов	4 (9,1)	6 (10,0)

Примечание. Здесь и далее в таблицах и рисунках: ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов, СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии.

* $P = 0,04$.

** $P = 0,009$.

¹ Многоплодная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2021. 86 с. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BC%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16974> (дата обращения — 20.07.2022).

У матерей группы ССЗРП значимо чаще зарегистрированы хронические заболевания органов пищеварения и почек ($p = 0,009$ и $p = 0,04$ соответственно), что свидетельствует о влиянии указанных нозологий на развитие осложненной беременности, связанных с патологией фетоплацентарного комплекса. По другим экстрагенитальным патологиям между матерями изучаемых групп статистически значимые различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Существенная разница между женщинами двух групп отмечена по паритету: настоящая беременность была первой у 20 (45,5%) участниц группы СФФТ + ССЗРП и у 12 (20%) из группы ССЗРП ($p = 0,006$).

Из осложнений настоящей беременности у женщин группы СФФТ + ССЗРП статистически значимо чаще встречалась истмико-цервикальная недостаточность ($p = 0,004$), что связано с развитием многоводия плода-реципиента до проведения внутриутробной хирургической коррекции (табл. 2). Диагноз истмико-цервикальной недостаточности характеризовался укорочением длины шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала на всем протяжении более 10 мм. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности проводилась путем наложения акушерского пессария².

Плацентарная недостаточность (ПН) являлась наиболее часто диагностируемой патологией в группах осложненного течения монохориальных беременностей, однако значимо чаще зафиксирована в группе ССЗРП ($p = 0,018$). Диагноз ПН основан на степени отставания роста плода, наличии и выраженности признаков хронической внутриутробной гипоксии плода, степени гемодинамических нарушений в системе «мать — плацента — плод», выраженности нарушений гормональной функции плаценты, эффективности проводимого лечения [7–9].

При анализе тяжести ПН выявлено, что субкомпенсированная форма у женщин группы ССЗРП (44 (73,3%) пациентки)

встречалась значимо чаще (ОШ = 3,3; 95% ДИ: 1,03–10,59, $p < 0,05$), чем у беременных группы СФФТ + ССЗРП ($n = 20$; 45,5%).

При выборе метода и срока родоразрешения наблюдаемых пациенток учитывали следующие факторы: срок беременности, степень перинатального риска, положение и предлежание плодов, предполагаемые массы плодов, наличие экстрагенитальных заболеваний у беременной.

С учетом крайне осложненного течения монохориального многоплодия (СФФТ II–IV стадии по Квинтеро, ССЗРП, дискордантность по массе тела монохориальных близнецов) с целью снижения рисков перинатальных осложнений родоразрешение всех наблюдаемых пациенток проводилось путем кесарева сечения. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями³.

При анализе гестационного возраста (табл. 3) выявлено, что развитие дискордантности физического развития монохориальных диамниотических близнецов при СФФТ + ССЗРП является значимым фактором риска преждевременных родов в сроке до 32 недель (III–IV степень недоношенности), при сравнении с пациентами группы ССЗРП ОШ = 4,84; 95% ДИ: 1,78–13,18.

В группе СФФТ + ССЗРП (44 пары близнецов) зафиксирована антенатальная гибель 2 (2,3%) плодов-доноров с III типом кровотока в артерии пуповины (по E. Gratacós), поэтому данная группа состояла из 42 доноров и 44 реципиентов; в группе ССЗРП (60 пар близнецов) погиб один плод с III типом кровотока (по E. Gratacós), при рождении мы имели 59 новорожденных с ССЗРП и 60 новорожденных без ССЗРП. Распределение детей по половому признаку в наблюдаемых группах было сходным ($p > 0,05$): в группе СФФТ + ССЗРП — 20 (45,5%) пар новорожденных мужского пола, в группе ССЗРП — 34 (56,7%) пары.

Общий показатель дискордантности составил в группе СФФТ + ССЗРП 460 г [322,5–615,0 г], что соответствовало

Таблица 2 / Table 2

Особенности течения настоящей беременности у матерей обследуемых новорожденных, n (%)
Features of present pregnancy of mothers of examined newborns, n (%)

Особенности течения беременности	Группа СФФТ + ССЗРП (n = 44)	Группа ССЗРП (n = 60)
Тяжелая преэклампсия	2 (4,5)	8 (13,3)
Угроза прерывания	30 (68,2)	40 (66,7)
Истмико-цервикальная недостаточность	28 (63,6)	14 (23,3)*
Плацентарная недостаточность	34 (77,3)	56 (93,3)**
Острая респираторная вирусная инфекция при беременности	16 (36,4)	20 (33,3)
Кольпит	10 (22,7)	19 (31,7)

* $P = 0,004$.

** $P = 0,018$.

² Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%BE-%D1%86%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16961> (дата обращения — 19.07.2022).

³ 000 «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР). Преждевременные роды. Клинические рекомендации. 2020 г. URL: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/http://niiomm.ru/attachments/article/265/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%8B.pdf> (дата обращения — 20.07.2022).

Распределение наблюдаемых детей по гестационному возрасту
Distribution of studies children depending on gestational age

Гестационный возраст	Группа СФФТ + ССЗРП (n = 44 пары)	Группа ССЗРП (n = 60 пар)
Гестационный возраст группы, Ме [Q25%; Q75%], недели	28,4 [27,5; 30,4]	31,3 [29,0; 33,4]*
<i>Менее 27 недель 6 дней</i>		
Количество пар детей, n (%)	12 (27,3)	10 (16,7)
Ме [Q25%; Q75%], недели	25,4 [25,2; 27,0]	26,0 [25,2; 27,2]
<i>28 недель 0 дней — 31 неделя 6 дней</i>		
Количество пар детей, n (%)	26 (59,1)	24 (40,0)
Ме [Q25%; Q75%], недели	29,5 [28,4; 30,8]	29,5 [29,0; 30,5]
<i>Более 32 недель</i>		
Количество пар детей, n (%)	6 (13,6)	26 (43,3)**
Ме [Q25%; Q75%], недели	33,5 [32,4; 34,4]	33,6 [33,2; 34,4]

* P = 0,03.

** P < 0,05.

35,3% [25,0–43,4%]; в группе ССЗРП — 460 г [375,0–615,0 г] и 29,3% [25,0–36,1%], значения дискордантности аналогичны (табл. 4).

Примерно в половине случаев в обеих группах диагностирована дискордантность 25,0–29,9%. Зафиксирован значимо более высокий риск крайне тяжелой степени дискордантности (≥ 50%) (p = 0,018) у новорожденных, перенесших СФФТ + ССЗРП (ОШ = 4,12; 95% ДИ: 1,2–14,6), чем у новорожденных группы ССЗРП. Анализ степеней дискордантности в группе СФФТ + ССЗРП в зависимости от типа кровотока в артерии пуповины плода показал, что 12 пар с аномальным кровотоком (II и III типы по E. Gratacós) и 2 пары с нормальным кровотоком в артерии пуповины плода-донора имели дискордантность 40% и более. Анализ степеней дискордантности в группе ССЗРП в зависимости от типа кровотока в артерии пуповины плода выявил, что 25,0–39,9% дискордантности имели новорожденные с нормальным кровотоком в артерии пуповины, пациенты с нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины (II тип по E. Gratacós) — 40,0–49,9%, и у одной пары новорожденных дискордантность составила 52%.

Трое пациентов с перемежающимся кровотоком в артерии пуповины (III тип по E. Gratacós) вошли в группу с максимальным показателем дискордантности. Сочетание высоких показателей дискордантности (40% и более) с аномальным

кровоотком в артерии пуповины плодов из групп ССЗРП и СФФТ + ССЗРП свидетельствует о крайне неблагоприятном течении антенатального периода и является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности монохориальных близнецов (рис. 1).

При рождении все дети оценивались по шкале Апгар (табл. 5). Найдены значимые различия в оценке по шкале Апгар внутри каждой подгруппы на 1-й и 5-й минутах жизни (p < 0,001). Медиана 1-й оценки, выставляемой в конце 1-й минуты жизни, в подгруппе доноров была значимо ниже (p = 0,03), чем у новорожденных с признаками ССЗРП.

Тяжелая асфиксия зафиксирована чаще у детей, перенесших СФФТ + ССЗРП, — 34 (38,6%) пациента против 26 (21,7%) новорожденных II группы: ОШ = 2,36 (95% ДИ: 1,28–4,36), p = 0,006. Оценка по шкале Апгар (Ме) в конце 5-й минуты между подгруппами не различалась. Доноры значимо чаще на 5-й минуте имели оценку 5 баллов и ниже по сравнению с реципиентами (ОШ = 2,77; 95% ДИ: 1,03–7,43) и новорожденными с ССЗРП (ОШ = 4,15; 95% ДИ: 1,58–10,95). Наличие тяжелой асфиксии при рождении у доноров сопряжено с перенесенными внутриутробно гемодинамическими осложнениями,

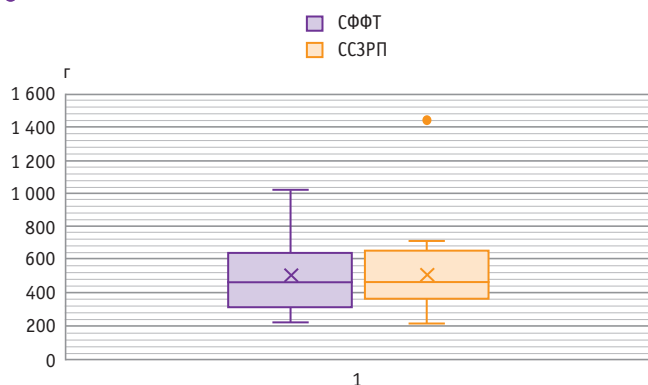
Таблица 4 / Table 4

Анализ степени дискордантности развития монохориальных диамниотических близнецов, n (%)

Analysis of the rate of discordant development of monochorionic diamniotic twins, n (%)

Степень дискордантности, %	Группа СФФТ + ССЗРП (n = 44 пары)	Группа ССЗРП (n = 60 пар)	P
25,0–29,9	18 (40,9)	32 (53,3)	0,211
30,0–39,9	12 (27,3)	16 (26,7)	0,946
40,0–49,9	4 (9,1)	8 (13,3)	0,504
≥ 50	10 (22,7)	4 (6,7)	0,018

Рис. 1. Показатели дискордантности развития в изучаемых группах монохориальных диамниотических близнецов, г
Fig. 1. Development discordance in the study groups of monochorionic diamniotic twins, g



Оценка по шкале Апгар недоношенных новорожденных из монохориальных
диамниотических двоен, дискордантных по массе тела при рождении
Apgar score of premature newborns in monochorionic diamniotic twins with differing birth weight

Оценка по шкале Апгар	Группа СФФТ + ССЗРП		Группа ССЗРП	
	доноры (n = 42)	реципиенты (n = 44)	ССЗРП (n = 59)	без ССЗРП (n = 60)
<i>1-я оценка (конец 1-й минуты)</i>				
Me [Q25%; Q75%], баллы	3,5 [3; 4]	4,5 [3; 5]	5 [3; 6]	5 [4; 6]
≤ 3 баллов, n (%)	20 (47,6)	14 (31,8)*	19 (32,2)**	6 (10,0)
4–7 баллов, n (%)	22 (52,4)	30 (68,2)*	40 (67,8)**	54 (90,0)
<i>2-я оценка (конец 5-й минуты)</i>				
Me [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 7]	6 [6; 7]	7 [6; 7]	7 [6; 7]
≤ 5 баллов, n (%)	16 (38,1)	8 (18,2)***	7 (11,9)#	6 (10,0)
≥ 6 баллов, n (%)	26 (61,9)	36 (81,8)***	52 (88,1)#	54 (90,0)
Значимость различий между 1-й и 5-й мин	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Примечания.

1. Отличия от подгруппы без синдрома селективной задержки роста плода статистически значимы: (*) — p = 0,006; (**) — p = 0,003.

2. Отличия от подгруппы доноров статистически значимы: (***) — p = 0,04; (#) — p = 0,002.

Note.

1. Statistically significant differences vs. the group without selective foetal growth restriction syndrome: (*) — p = 0.006; (**) — p = 0.003.

2. Statistically significant differences vs. the donor group: (***) — p = 0.04; (#) — p = 0.002.

тяжелым течением периода острой адаптации, что потребовало расширенного объема первичной реанимационной помощи в условиях операционно-родильного блока.

По нашим наблюдениям, в обеих изучаемых группах тяжесть состояния при рождении, так же как и степень дискордантности, находились в прямой зависимости от аномалий кровотока в артерии пуповины в антенатальном периоде: все новорожденные в группах ССЗРП и СФФТ + ССЗРП с нарушением кровотока II и III типов по E. Gratacós родились в тяжелом

состоянии (≤ 3 баллов по Апгар) — 11 пациентов из группы сравнения и 10 доноров из основной группы.

Осложнения внутриутробного периода оказывают влияние на физическое и морфофункциональное состояние монохориальных близнецов [10, 11].

Минимальные показатели массы тела, центильного коридора массы тела и массо-ростовой показатель (кг/м) зафиксированы у доноров из группы СФФТ + ССЗРП и новорожденных с ССЗРП (табл. 6). Все параметры у доноров

Характеристика наблюдаемых недоношенных новорожденных из монохориальных
диамниотических двоен при рождении по массе тела (оценка по программе INTERGROWTH-21th)
Characteristics of the studied newborns in monochorionic diamniotic twins depending on the study groups of
monochorionic diamniotic twins (INTERGROWTH-21th assessment)

Показатель	Группа СФФТ + ССЗРП		Группа ССЗРП	
	доноры (n = 42)	реципиенты (n = 44)	ССЗРП (n = 59)	без ССЗРП (n = 60)
Масса тела, Me [Q25%; Q75%], г	835,0 [645,0; 987,5]	1330,0 [1072,5; 1620,0]*	1125,0 [752,5; 1487,5]**	1535,0 [1242,5; 1955,0]
Центильный коридор массы тела	2,66 [0,4; 8,7]	71,6 [52,0; 87,1]*, ***	2,81 [0,5; 9,0]**	52,2 [40,3; 61,1]
Массо-ростовой показатель, кг/м	2,68 [2,1; 3,2]	3,56 [3,1; 4,1]#	3,0 [2,4; 3,7]**	3,9 [3,4; 4,6]
Центильный коридор массо-ростового показателя	18,1 [2,1; 40,2]	67,1 [46,4; 84,7]*	7,5 [4,2; 14,1]**	46,6 [32,2; 70,3]

Примечания.

1. Отличия от подгруппы доноров статистически значимы: (*) — p < 0,001; (#) — p < 0,05.

2. Отличия от подгруппы без синдрома селективной задержки роста плода статистически значимы: (**) — p < 0,001; (***) — p < 0,05.

Note.

1. Statistically significant differences vs. the donor group: (*) — p < 0.001; (#) — p < 0.05.

2. Statistically significant differences vs. the group without selective foetal growth restriction syndrome: (**) — p < 0.001; (***) — p < 0.05.

и новорожденных с ССЗРП были значимо ниже аналогичных у их монохориальных близнецов.

Анализ изучаемых показателей у монохориальных диамниотических близнецов из группы СФФТ + ССЗРП, дискордантных по массе тела при рождении, подтвердил наличие ССЗРП у доноров. Сочетание СФФТ и ССЗРП является результатом крайне отягощенного антенатального периода и дополнительным фактором риска осложненного течения перинатального периода.

Анализ массы тела при рождении представлен на *рисунке 2*.

Экстремально низкая масса тела значимо чаще встречалась у доноров, чем у других пациентов: при сравнении с реципиентами ОШ = 19,1; 95% ДИ: 6,5–56,7, с новорожденными с ССЗРП — ОШ = 5,4; 95% ДИ: 2,1–13,6, с пациентами без ССЗРП — ОШ = 27,6; 95% ДИ: 9,5–80,6. Очень низкая масса тела при рождении доминировала у реципиентов. При сравнении с донорами ОШ = 6,0; 95% ДИ: 2,1–17,1, с новорожденными с ССЗРП — ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,1–5,6, с пациентами без ССЗРП — ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,0–5,2.

Низкая масса тела наблюдалась наиболее часто у новорожденных с большей массой тела из группы ССЗРП — 26 (43,3%), т. е. значимо чаще, чем у доноров (ОШ = 15,3; 95% ДИ: 3,4–69,2), реципиентов (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 2,1–6,2) и новорожденных с признаками ССЗРП (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,0–4,4). Масса тела более 2500 г при рождении отмечалась в единичных случаях только в подгруппах реципиентов и новорожденных с большей массой тела из группы ССЗРП.

Анализ длительности пребывания в ОРИТ свидетельствует о тяжести состояния при рождении: доноры — 16,5 [4,8; 26,3] суток, реципиенты — 13 [6,3; 22,8] суток, новорожденные без ССЗРП — 6 [3; 10] суток, пациенты с ССЗРП — 6 [3;

17,3] суток. Пациенты основной группы (СФФТ + ССЗРП) нуждались в интенсивной терапии в условиях ОРИТ значительно дольше ($p < 0,05$), чем монохориальные диамниотические близнецы с ССЗРП и дискордантностью по массе тела при рождении.

Корреляционный анализ позволил выявить обратную связь между гестационным возрастом и степенью дискордантности в группе ССЗРП (*рис. 3*), в группе детей, перенесших СФФТ + ССЗРП, указанная корреляционная связь не обнаружена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, приблизительно при 16% многоплодных беременностей наблюдается дискордантность детей по массе тела 25% и более [12, 13]. Факторы, способствующие развитию дискордантности, можно разделить на материнские, фетальные или плацентарные [14–16]. К материнским факторам относятся никотинозависимость, длительное грубое несоблюдение режима дня, колебания ИМТ беременной женщины, перенесенная трансплацентарная вирусная инфекция, паритет беременности, использование ВРТ и др. [17–19].

Плацентарными факторами являются хориальность, масса, ангиоархитектоника и предлежание плаценты, аномальное прикрепление пуповины, аномальный кровоток в артерии пуповины [20–22].

Фетальные факторы: наличие редуцированного близнеца, плод с признаками ССЗРП. Некоторые плацентарные факторы, связанные с дискордантностью (такие как масса и распределение плаценты), могут быть исследованы только постнатально. Неравномерное распределение плаценты определяется при использовании инъекции красителя на образцах плаценты. По мере расхождения плацентарной доли дискордантность увеличивается до 4 раз [23–25].

Дискордантность физического развития монохориальных близнецов является результатом специфических осложнений монохориального многоплодия (СФФТ и ССЗРП) и одним из ранних маркеров осложненного течения перинатального периода. Сочетание СФФТ с ССЗРП-донора, II и III типы (по E. Gratacós) нарушения кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста следует рассматривать как дополнительные факторы риска осложнений в раннем неонатальном периоде [26, 27].

Рис. 2. Анализ массы тела при рождении у наблюдаемых монохориальных диамниотических близнецов, дискордантных по массе тела при рождении.

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

Fig. 2. Analysis of birth weight of studied newborns in monozygotic diamniotic twins with differing birth weight.

* Differences from all other subgroups are statistically significant ($p < 0,05$)

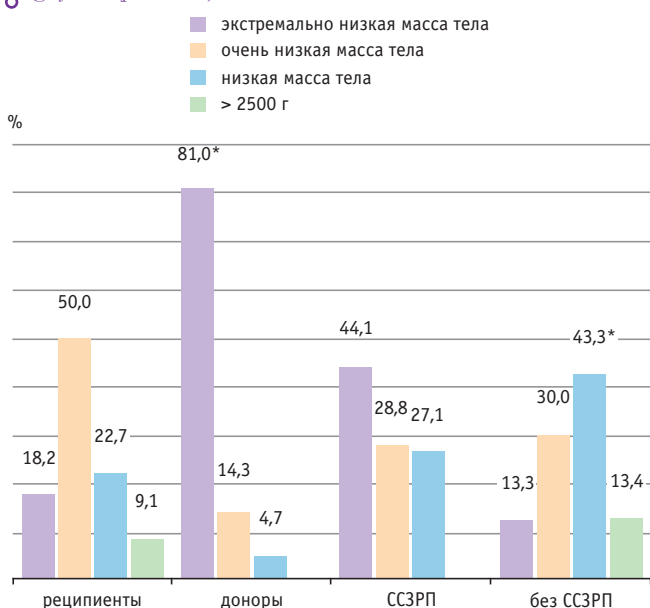
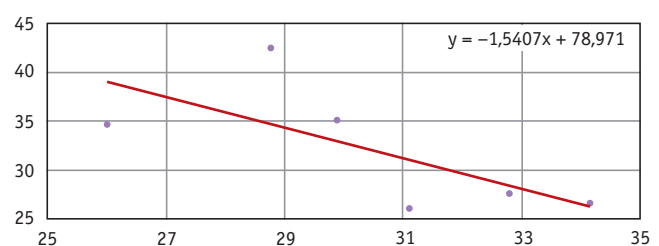


Рис. 3. Корреляционная зависимость между гестационным возрастом и степенью дискордантности в группе монохориальных диамниотических близнецов с признаками синдрома селективной задержки роста одного из плодов

Fig. 3. Correlation dependence between gestational age and rate of discordance between in the group of monozygotic diamniotic twins with signs of selective foetal growth restriction syndrome



Во многих исследовательских статьях [28–30] проводится различие между монохориальными и дихориальными близнецами, за исключением случаев, когда авторы показывают разницу в исходах между однополыми и разнополыми плодами. По нашему мнению, обсуждать дискордантных дихориальных и монохориальных близнецов следует по отдельности, поскольку при монохориальной многоплодной беременности развитие специфических осложнений связано с особым строением монохориальной плаценты и не характерно для дихориальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены различия перинатальных исходов у монохориальных диамниотических двоен, дискордантных по массе тела при рождении, в зависимости от вида осложнения внутриутробного развития: синдрома селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП) и сочетанного варианта синдрома фето-фетальной трансфузии и ССЗРП. Дальнейшее изучение осложненных вариантов монохориального многоплодия является залогом благоприятных перинатальных исходов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Павличенко М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; Косовцова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Поспелова Я.Ю. — сбор литературных данных, выполнение рутинной работы по систематизации материала; Маркова Т.В. — статистическая обработка материала, выполнение рутинной работы по систематизации материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pavlichenko, M.V. — development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kosovtsova, N.V. — development of the concept and design of the study, editing the manuscript, approval of the final version of the article; Pospelova, Ya.Yu. — collecting literature data, performing routine work on systematizing the material; Markova, T.V. — statistical processing of the material, routine work on the systematization of the material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 13 от 12.10.2020 г. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования.

The study was approved by the local ethical committee of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care (reference number: 13-12.10.2020). All the patients have undersigned standard informed consent paper.

Об авторах / About the authors

Павличенко Мария Васильевна / Pavlichenko, M.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, заведующая отделением детской реабилитации ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5121-5672. <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>. E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Поспелова Яна Юрьевна / Pospelova, Ya.Yu. — врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7790-4074. <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru

Маркова Татьяна Владимировна / Markova, T.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9131-4597. <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>. E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(2S):S745–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
- Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В. и др. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):24–32. Shakaya M.N., Ionov O.V., Degtyarev D.N., Kostukov K.V. et al. Perinatal risk factors affecting the results of nursing premature infants from multiple monochorionic pregnancy. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):24–32. (in Russian). DOI: 10.24411/2308-2402-2019-12001
- Donepudi R., Krispin E., Mustafa H., Espinoza J. et al. Twin twin transfusion syndrome with and without selective fetal growth restriction: predictors of donor demise. *Prenat. Diagn.* 2021;41(12):1524–30. DOI: 10.1002/pd.6049
- Сичинава А.Г., Панина О.Б., Гамсахурдиа К.Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(1):6–12. Sichinava L.G., Panina O.B., Gamsakhurdia K.G. Fetal discordancy in monochorionic twins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2015;9(1):6–12. (in Russian). DOI: 10.17749/10.17749/2313-7347.2015.9.1.006-012
- Di Mascio D., Acharya G., Khalil A., Odibo A. et al. Birthweight discordance and neonatal morbidity in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019;98(10):1245–57. DOI: 10.1111/aogs.13613
- Gratacós E., Lewi L., Muñoz B., Acosta-Rojas R. et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007;30(1):28–34. DOI: 10.1002/uog.4046
- Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 64 с. Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Placental insufficiency. Modern look. М.: GEOTAR-Media; 2019. 64 p. (in Russian)
- Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Татарова Н.А. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика и лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(6):32–9. Bezhenar' V.F., Ivanova L.A., Tatarova N.A. Chronic placental

- insufficiency: clinical picture, diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):32–9. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20202006132
9. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*. 2012;3:20–5. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Integrated assessment of the severity of chronic placental insufficiency. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;3:20–5. (in Russian)
 10. Костюков К.В., Ионов О.В., Шакая М.Н. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:78–84. Kostyukov K.V., Ionov O.V., Shakaya M.N. Perinatal outcomes of twin pregnancies with birth weight discordance. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:78–84. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.5.78-84
 11. Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Диссоциированный рост плодов при двойне. Серьезная патология или вариант нормы? *Акушерство и гинекология*. 2016;1:5–9. Dobrokhotova Yu.E., Kozlov P.V., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Dissociative fetal growth in twins: serious pathology or normal variant? *Obstetrics and Gynecology*. 2016;1:5–9. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2016.1.5-9
 12. Corti C.G., Faiola S., Lanna M.M., Castoldi F. et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by discordant premature closure of ductus arteriosus. *Clin. Case Rep*. 2020;8(4):685–9. DOI: 10.1002/ccr3.2717
 13. Rustico M.A., Lanna M.M., Faiola S., Casati D. et al. Major discordant structural anomalies in monochorionic twins: spectrum and outcomes. *Twin Res. Hum. Genet*. 2018;21(6):546–55. DOI: 10.1017/thg.2018.58
 14. Suzukia S., Indea Y., Hiraizumia Y., Miyakea H. Growth discordance is not an independent risk factor for adverse perinatal outcomes in twin pregnancies. *J. Clin. Gynecol. Obstet*. 2012;2(1):31–5. DOI: <https://doi.org/10.4021/jcgo14w>
 15. Fernandes T.R.M.M., Carvalho P.R.N., Flosi F.B., Baião A.E. et al. Perinatal outcome of discordant anomalous twins: a single-center experience in developing country. *Twin Res. Hum. Genet*. 2016;19(4):389–92. DOI: 10.1017/thg.2016.42
 16. Swamy R.S., McConachie H., Ng J., Rankin J. et al. Cognitive outcome in childhood of birth weight discordant monochorionic twins: the long-term effects of fetal growth restriction. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F512–16. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313691
 17. Giorgione V., Bhide A., Bhat R., Reed K. et al. Are twin pregnancies complicated by weight discordance or fetal growth restriction at higher risk of preeclampsia? *J. Clin. Med*. 2020;9:3276. DOI: 10.3390/jcm9103276
 18. Kalafat E., Abiola A., Thilaganathan B., Bhide A. et al. The association between hypertension in pregnancy and preterm birth with fetal growth restriction in singleton and twin pregnancy: use of twin versus singleton charts. *J. Clin. Med*. 2020;9:2518. DOI: 10.3390/jcm9082518
 19. Qiao P., Zhao Y., Jiang X., Xu C. et al. Impact of growth discordance in twins on preeclampsia based on chorionicity. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020;223(4):572.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.024
 20. Yang J., Hou L., Wang J., Xiao L. et al. Unfavourable intrauterine environment contributes to abnormal gut microbiome and metabolome in twins. *Gut*. 2022;71(12):2451–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326482
 21. Meirav nezer, Hirschfeld Dicker L., Katorza E., Barzilay E. 887. Neurodevelopmental outcome in discordant monochorionic and dichorionic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020;222(1suppl.): S553. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.900
 22. Groene S.G., Openshaw K.M., Jansén-Storbacka L.R., Slaghekke F. et al. Impact of placental sharing and large bidirectional anastomoses on birthweight discordance in monochorionic twins: a retrospective cohort study in 449 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2022;227(5):755.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.059
 23. Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal. Diagn. Ther*. 2014;36(2):86–98. DOI: 10.1159/000357592
 24. Wang X., Li L., Yuan P., Zhao Y. et al. Comparison of pregnancy outcomes and placental characteristics between selective fetal growth restriction with and without thick arterio-arterial anastomosis in monochorionic diamniotic twins. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):15. DOI: 10.1186/s12884-021-04346-8
 25. Cao X., Luo Y., Zhou S., Zhao Q. et al. Twin growth discordance and risk of postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study. *Front. Med*. 2022; 9:876411. DOI: 10.3389/fmed.2022.876411
 26. Tal A., Zafran N., Peretz H., Garmi G. et al. Trend in cesarean delivery rate among twin pregnancies over a 20 years epoch and the accompanied maternal and perinatal outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X*. 2019;3:100023. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100023
 27. Proctor L.K., Kfour J., Hirsch L., Aviram A. et al. Association between hypertensive disorders and fetal growth restriction in twin compared with singleton gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019;221(3):251.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.022
 28. Wandel L., Abele H., Pauluschke-Fröhlich J., Kagan K.O. et al. Mode of birth in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: a retrospective study from a large tertiary centre in Germany. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):214. DOI: 10.1186/s12884-022-04531-3
 29. Huntley E., Hernandez-Andrade E.A., Soto E. EP33.16: Differences in size between monochorionic and dichorionic twins before 20 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2022;60:vi, 1–339. Abstracts of the 32nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 16–18 September 2022.
 30. Ichinomiya K., Maruyama K., Koizumi A., Inoue F. et al. Comparison of neurodevelopmental outcomes between monochorionic and dichorionic twins with birth weight ≤ 1500 g in Japan: a register-based cohort study. *J. Perinatol*. 2018;38(10):1407–13. DOI: 10.1038/s41372-018-0190-z **D**

Поступила / Received: 26.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.01.2023



Стратегии совладающего поведения и качество жизни женщин с различными соматическими расстройствами

М.Ю. Кузьмин ✉, А.Ю. Марьянн, Л.В. Сутурина

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление копингов, характерных для лиц с различными соматическими патологиями с различным качеством жизни. **Дизайн:** ретроспективное, случай–контроль.

Материалы и методы. Обследованы 749 женщин (249 не указали наличие соматических патологий, 500 — указали их в анамнезе и как актуальные, 353 — с актуально переживаемыми патологиями; возраст $41,9 \pm 11,48$ года) согласно «Опроснику способов совладающего поведения», «Методике определения индивидуальных копинг-стратегий», тесту жизнестойкости С. Мадди, SF-12.

Результаты. Для женщин с более высоким качеством жизни характерны продуктивные копинги, для женщин с низким качеством жизни — непродуктивные. Обнаружились специфические копинги, отличающие женщин с различными заболеваниями от здоровых женщин. Женщины, как указавшие в анамнезе различные заболевания, так и переживающие их в настоящий момент, демонстрируют большую выраженность непродуктивных копингов (смирение, диссимуляция, растерянность, дистанцирование). Можно выделить копинги для отдельных заболеваний.

Заключение. Полученные результаты сопоставлены с представленными в литературе. Они могут быть использованы для коррекции копингов, ухудшающих самочувствие и отрицательно связанных с качеством жизни пациента.

Ключевые слова: стратегии совладающего поведения, женщины, качество жизни, соматические патологии.

Для цитирования: Кузьмин М.Ю., Марьянн А.Ю., Сутурина Л.В. Стратегии совладающего поведения и качество жизни женщин с различными соматическими расстройствами. Доктор.Ру. 2023;22(1):76–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-76-85



Coping Strategies and Quality of Life of Women with Various Somatic Disorders

M.Yu. Kuzmin ✉, A.Yu. Marianian, L.V. Suturina

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 61, Timiryazeva Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

ABSTRACT

Aim: Identification of coping strategies specific to individuals with various somatic pathologies and different quality of life.

Design: Retrospective, case-control.

Materials and Methods: 749 women were examined (249 did not indicate the presence of somatic pathologies, 500 indicated them in their medical history and as current, 353 had currently experienced pathologies; mean age 41.9 ± 11.48 years) using the "Ways of Coping Questionnaire", "Method of Determining Individual Coping Strategies", S. Maddi's Hardiness test, SF-12.

Results. Productive coping strategies were found to be characteristic of women with higher quality of life, while unproductive coping strategies were found to be characteristic of women with lower quality of life. Specific coping strategies were discovered that differentiate women with various diseases from healthy women. Women who reported different illnesses in their medical history or were currently experiencing them showed greater severity of unproductive coping strategies (resignation, dissimulation, confusion, distancing). Coping strategies specific to various diseases were identified.

Conclusion. The obtained results were compared with those presented in the literature. They can be used to correct coping strategies that worsen well-being and are negatively associated with patient quality of life.

Keywords: coping strategies, women, quality of life, somatic pathologies.

For citation: Kuzmin M.Yu., Marianian A.Yu., Suturina L.V. Coping strategies and quality of life of women with various somatic disorders. Doctor.Ru. 2023;22(1):76–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-76-85

ВВЕДЕНИЕ

Проблема особенностей копинг-стратегий и реакции на стресс у пациентов с различными соматическими расстройствами активно изучается в современной науке [1–12]. Существует консенсус, что продуктивные копинг-стратегии оказываются более эффективными для совладания с болезнью и сохранения качества жизни (КЖ) [1–4]. Однако не всегда такие стратегии распространены среди пациентов. Кроме того, указывается на различия в копингах, используемых для совладания при различных патологиях [2, 11, 13, 14]. Таким образом, специфические для соматических патологий стратегии

не всегда оказываются наиболее продуктивными и требуют коррекции [15].

Целью данного исследования стало выявление копинг-стратегий, характерных для лиц с различными соматическими патологиями при различном КЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основании базы данных, полученных в ходе реализации проекта «Эпидемиологическое исследование СПКЯ и его фенотипов в Восточной Сибири (ESPEP study)» с использованием системы REDcap [16].

✉ Кузьмин Михаил Юрьевич / Kuzmin, M.Yu. — E-mail: mirroy@mail.ru

Из базы были выбраны данные 749 женщин (41,9 ± 11,48 года), указавших как перенесенные, так и актуальные соматические патологии. Женщины могли указать одно или несколько заболеваний из следующего перечня: неврологические (травмы спины/позвоночника, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, эпилепсия), кардиологические (высокое артериальное давление, инфаркт, сердечные шумы, аритмия, пролапс митрального клапана, заболевания периферических сосудов), эндокринные (диабет, тиреоидит, остеопороз, высокий уровень холестерина, использование стероидов), респираторные (астма, хронический кашель, бронхит, эмфизема), гастроэнтерологические (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника, запор, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона), нарушения свертывающей системы крови (тромбозы в анамнезе, тромбоцитарные проблемы, переливание крови), мочеполовые и репродуктивные (периодические мочевые инфекции, мочекаменная болезнь, репродуктивные проблемы, менопаузальные симптомы), онкология (рак молочной железы, рак легких, рак яичника,

рак щитовидной железы, рак матки, рак шейки матки, рак толстой кишки), мышечно-скелетные (переломы костей) и патологии других систем.

Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, протокол № 2.1 от 24.02.2016.

Использовали методики «Опросник способов совладающего поведения» [17], «Методику определения индивидуальных копинг-стратегий» Э. Хайма [17]; Тест жизнестойкости С. Мадди [18] и опросник КЖ SF-12 [19].

Статистическую обработку данных проводили при помощи U-критерия Манна — Уитни (приводятся данные критерия и скорректированные z-значения, если группа больше 60 испытуемых). Все расчеты проводили в статистическом пакете SPSS 23.0 («IBM»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие религиозные женщины преимущественно европеоидного этноса с высшим образованием, находящиеся замужем (табл. 1). Различий в социодемографических особенностях между женщинами с патологиями и без них не обнаружено, исключая то, что женщины с патологиями более религиозны.

При этом женщины с различными патологиями (табл. 2) в социодемографическом аспекте различались (табл. 3). Так, среди женщин с кардиологическими патологиями и заболеваниями крови сравнительно выше доля лиц с высшим образованием ($z = 2,51, p = 0,009$ и $z = 2,58, p = 0,01$ соответственно); среди женщин с дыхательными патологиями выше доля лиц, относящихся к монголоидному этносу или со смешанным происхождением ($z = 2,11, p = 0,035$).

На первом этапе мы проанализировали различия, существующие в выраженности копинг-стратегий у женщин с патологиями и без них. Оказалось, что различия незначительны и приходятся на такие копинг-стратегии, как «смирение» методики Э. Хайма [17] (у женщин с патологиями оно

Таблица 1 / Table 1

Социодемографические особенности выборки Social and demographic features of the sample group

Переменные		Вся выборка (n = 749)
Возраст, M ± SD		41,9 (11,48)
Этническая принадлежность, n (%)	европеоидная	417 (55,67%)
	монголоидная	239 (31,9%)
	смешанная	88 (11,74%)
	не указали	5 (0,67%)
Образование, n (%)	послевузовское	50 (6,68%)
	высшее	353 (47,13%)
	неполное высшее	46 (6,14%)
	среднее профессиональное	228 (30,44%)
	начальное профессиональное	5 (0,67%)
	среднее (полное) общее	44 (5,87%)
	основное общее	12 (1,60%)
	начальное общее	2 (0,26%)
	не имеют начального образования	2 (0,26%)
	не умеет читать	0 (0%)
	неизвестно	7 (0,93%)
другое	0 (0%)	
Семейный статус, n (%)	не замужем	119 (15,89%)
	замужем	458 (61,15%)
	гражданский брак	62 (8,28%)
	раздельное проживание	3 (0,4%)
	в разводе	49 (6,54%)
	вдова	50 (6,68%)
	нет ответа	8 (1,07%)
Религиозность, n (%)	предпочитаю не отвечать	133 (17,76%)
	не религиозен	153 (20,43%)
	религиозен	458 (61,15%)
	нет ответа	5 (0,67%)

Таблица 2 / Table 2

Соматические патологии у женщин из выборки, n (%) Somatic disorders in women from the sample group, n (%)

Патологии	Перенесенные в анамнезе (n = 500)	Актуальные (n = 353)
Неврологические	60 (8,01%)	32 (9,07%)
Кардиологические	242 (32,31%)	186 (52,69%)
Эндокринные	117 (15,62%)	85 (24,08%)
Дыхательные	123 (16,42%)	56 (15,86%)
Желудочно-кишечные	195 (26,03%)	105 (29,75%)
Нарушения свертывания крови	58 (7,74%)	29 (8,22%)
Мочеполовые/репродуктивные	163 (21,76%)	91 (25,78%)
Онкологические	13 (1,74%)	5 (1,42%)
Мышечно-скелетные	97 (12,95%)	19 (5,38%)
Другие	14 (1,87%)	7 (1,98%)

Социодемографические особенности женщин с различными патологиями
Social and demographic features of women with various pathologies

Переменные		Неврологические (n = 60)	Кардиологи- ческие (n = 242)	Эндокринные (n = 117)	Дыхательные (n = 123)	Желудочно- кишечные (n = 195)	Нарушения свертывания крови (n = 58)	Мочеполовые/ репродуктивные (n = 163)	Онкологические (n = 13)	Мышечно- скелетные (n = 97)	Другие (n = 14)	
Возраст, М ± SD		43,13 ± 11,63	49,25 ± 9,84	48,91 ± 11,04	45,94 ± 11,67	44,11 ± 11,51	51,31 ± 9,36	43,03 ± 10,74	51,15 ± 10,35	47,14 ± 12,09	36,92 ± 10,98	
Этническая принадлежность, n (%)	европеоидная	27 (45%)	143 (59,09%)	65 (55,56%)	57 (46,34%)	97 (49,74%)	30 (51,72%)	94 (57,67%)	7 (53,85%)	49 (50,52%)	9 (64,29%)	
	монголоидная	27 (45%)	78 (32,23%)	42 (35,90%)	50 (40,65%)	72 (36,92%)	20 (34,48%)	55 (33,74%)	5 (38,46%)	35 (36,08%)	2 (14,29%)	
	смешанная	6 (10%)	19 (7,85%)	10 (8,55%)	16 (13,01%)	24 (12,31%)	8 (13,79%)	13 (7,98%)	1 (7,69%)	12 (12,37%)	3 (21,43%)	
	не указали	0 (0%)	2 (0,83%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,03%)	0 (0%)	1 (0,61%)	0 (0%)	1 (1,03%)	0 (0%)	
Образование, n (%)	послевузовское	10 (16,67%)	11 (4,55%)	8 (6,84%)	10 (8,13%)	16 (8,21%)	2 (3,45%)	21 (12,88%)	0 (0%)	7 (7,22%)	2 (14,29%)	
	высшее	21 (35%)	102 (42,15%)	52 (44,44%)	55 (44,72%)	84 (43,08%)	18 (31,03%)	65 (39,88%)	6 (46,15%)	50 (51,55%)	5 (35,71%)	
	неполное высшее	8 (13,33%)	13 (5,37%)	5 (4,27%)	8 (6,5%)	14 (7,18%)	4 (6,9%)	7 (4,29%)	1 (7,69%)	9 (9,28%)	1 (7,14%)	
	среднее профессиональное	10 (16,67%)	90 (37,19%)	44 (37,61%)	36 (29,27%)	58 (29,74%)	28 (48,28%)	54 (33,13%)	5 (38,46%)	26 (26,8%)	5 (35,71%)	
	начальное профессиональное	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	среднее (полное) общее	2 (3,33%)	15 (6,2%)	6 (5,13%)	12 (9,76%)	14 (7,18%)	5 (8,62%)	10 (6,13%)	1 (7,69%)	3 (3,09%)	1 (7,14%)	
	основное общее	0 (0%)	7 (2,89%)	1 (0,85%)	0 (0%)	4 (2,05%)	1 (1,72%)	3 (1,84%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	начальное общее	0 (0%)	1 (0,41%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,03%)	0 (0%)	1 (0,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	не имеют начального образования	0 (0%)	1 (0,41%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,03%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	не умеет читать	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	неизвестно	0 (0%)	2 (0,83%)	1 (0,85%)	1 (0,81%)	1 (0,51%)	0 (0%)	1 (0,61%)	0 (0%)	1 (1,03%)	0 (0%)	
	другое	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Семейный статус, n (%)	не замужем	9 (15%)	31 (12,81%)	19 (16,24%)	24 (19,51%)	24 (12,31%)	8 (13,79%)	20 (12,27%)	1 (7,69%)	19 (19,59%)	3 (21,43%)
		замужем	35 (58,33%)	145 (59,92%)	69 (58,97%)	70 (56,91%)	134 (68,72%)	38 (65,52%)	111 (68,1%)	7 (53,85%)	50 (51,55%)	10 (71,43%)
гражданский брак		5 (8,33%)	16 (6,61%)	10 (8,55%)	8 (6,5%)	14 (7,18%)	5 (8,62%)	13 (7,98%)	2 (15,38%)	11 (11,34%)	1 (7,14%)	
раздельное проживание		0 (0%)	1 (0,41%)	1 (0,85%)	0 (0%)	1 (0,51%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
в разводе		4 (6,67%)	18 (7,44%)	4 (3,42%)	6 (4,88%)	7 (3,59%)	2 (3,45%)	9 (5,52%)	1 (7,69%)	7 (7,22%)	0 (0%)	
вдова		6 (10%)	29 (11,98%)	12 (10,26%)	14 (11,38%)	13 (6,67%)	5 (8,62%)	10 (6,13%)	2 (15,38%)	10 (10,31%)	0 (0%)	
нет ответа		1 (1,67%)	2 (0,83%)	2 (1,71%)	1 (0,81%)	2 (1,03%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Религиозность, n (%)	предпочитаю не отвечать	11 (18,33%)	29 (11,98%)	12 (10,26%)	19 (15,45%)	27 (13,85%)	5 (8,62%)	24 (14,72%)	4 (30,77%)	14 (14,43%)	2 (14,29%)	
	не религиозен	12 (20%)	52 (21,49%)	27 (23,08%)	28 (22,76%)	41 (21,03%)	12 (20,69%)	27 (16,56%)	0 (0%)	18 (18,56%)	2 (14,29%)	
	религиозен	37 (61,67%)	159 (65,7%)	78 (66,67%)	76 (61,79%)	125 (64,1%)	41 (70,69%)	111 (68,1%)	9 (69,23%)	65 (67,01%)	10 (71,43%)	
	нет ответа	0 (0%)	2 (0,83%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,03%)	0 (0%)	1 (0,61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

выражено сильнее; $z = 3,57$, $p = 0,001$) и «контроль» методики С. Мадди [18] (у женщин с патологиями оно выражено сильнее; $z = 2,39$, $p = 0,017$).

На втором этапе мы проанализировали различия, существующие в зависимости от КЖ. Из всех опрошенных женщин 163 (21,76%) испытуемых набрали по данной методике менее 50% процентов (низкое КЖ), 586 (78,24%) человек — более 50% (высокое КЖ). В целом женщины с более низким КЖ чаще использовали неадаптивные копинг-стратегии ($z = 4,51$, $p = 0,01$), в частности — «бегство/избегание» ($z = 3,86$, $p = 0,01$), «эмоциональная разрядка» ($z = 5,2$, $p = 0,01$), «отступление» ($z = 4,3$, $p = 0,01$). У таких женщин были меньше развиты компоненты жизнестойкости ($z = 5,36$, $p = 0,01$). Наоборот, женщины с более высоким КЖ чаще использовали продуктивную стратегию «оптимизм» ($z = 2,9$, $p = 0,01$).

На третьем этапе мы проанализировали копинг-стратегии, специфичные для женщин с определенными соматическими патологиями — в анамнезе (табл. 4) или актуально переживаемыми (табл. 5). В целом женщинам, указавшим в анамнезе различные заболевания, были свойственны такие непродуктивные стратегии, как «смирение» ($z = -3,58$, $p = 0,007$), «диссимуляция» ($z = -2,83$, $p = 0,007$), «растерянность» ($z = -2,08$, $p = 0,037$), «дистанцирование» ($z = -2,01$, $p = 0,04$). У таких женщин были ниже показатели жизнестойкости в аспекте контроля своей жизни ($z = -2,39$, $p = 0,007$).

Женщины, указавшие, что имеют заболевание в настоящий момент, по сравнению со здоровыми женщинами отличались большей выраженностью неадаптивных копингов — «смирение» ($z = 3,19$, $p = 0,01$), «диссимуляция» ($z = 2,85$, $p = 0,01$), «дистанцирование» ($z = 2,14$, $p = 0,032$). У таких женщин были меньше развиты компоненты жизнестойкости ($z = 2,96$, $p = 0,01$).

На третьем этапе мы проанализировали различия, существующие между женщинами с различными заявленными соматическими патологиями, которых отличали неодинаковые уровни КЖ (табл. 3).

Практически при любом перенесенном заболевании у женщин с низким КЖ преобладали стратегии «подавление эмоций» ($z = -1,99$, $p = 0,05$), «покорность» ($z = -2,218$, $p = 0,02$), «отступление» ($z = -3,34$, $p = 0,05$). Кроме того, у женщин с низким КЖ доминировала стратегия «бегство/избегание»: в целом при наличии заболеваний ($z = -3,76$, $p = 0,01$), с кардиологической патологией ($z = -2,39$, $p = 0,03$), респираторными заболеваниями ($z = -2,24$, $p = 0,02$), гастроэнтерологическими заболеваниями ($z = -2,08$, $p = 0,04$), гинекологическими и мочеполовыми болезнями ($z = -2,29$, $p = 0,02$), заболеваниями опорно-двигательного аппарата ($z = -2,29$, $p = 0,02$). Часто у женщин с низким КЖ встречалась стратегия «дистанцирование» (в целом при наличии заболеваний ($z = -2,02$, $p = 0,05$), с эндокринными расстройствами ($z = -2,08$, $p = 0,03$), гастроэнтерологическими заболеваниями ($z = -2,07$, $p = 0,04$), гинекологическими и мочеполовыми болезнями ($z = -2,29$, $p = 0,02$), заболеваниями опорно-двигательного аппарата ($z = -2,29$, $p = 0,02$)). Среди других копинг-стратегий отметим стратегию «конфронтация» ($z = -2,18$, $p = 0,03$) у женщин с неврологическими проблемами и низким КЖ.

Наоборот, женщин с высоким КЖ отличали стратегии «положительная переоценка» — при гинекологических нарушениях ($z = -2,6$, $p = 0,02$) и нарушениях опорно-двигательного аппарата ($z = -2,6$, $p = 0,02$), «оптимизм» (в целом — $U = 98$, $p = 0,01$), при кардиопатологии ($U = 130$, $p = 0,02$), эндокринных расстройствах ($U = 10$, $p = 0,022$), респираторных нарушениях ($U = 12$, $p = 0,03$).

У женщин, переживающих заболевание, при низком КЖ преобладали те же непродуктивные копинги, что и у женщин с патологиями в анамнезе, за исключением выраженности у женщин с кардиологическими патологиями и заболеваниями мочеполовой сферы копинга «поиск социальной поддержки» ($U = 841$, $U = 138$ соответственно, $p = 0,005$). Наоборот, женщин с высоким КЖ при наличии актуального заболевания отличали стратегии «планирование решения проблем» (при эндокринных расстройствах, $U = 121$, $p = 0,005$) и «принятие ответственности» (при респираторных заболеваниях, $U = 118$, $p = 0,03$).

В ряде случаев, где это оказалось возможным, мы проанализировали различия, существующие в копинг-стратегиях у женщин с определенными патологиями в рамках одной группы заболеваний. Женщины с травмами спины ($n = 23$) по сравнению с женщинами с другими заболеваниями отличались большей религиозностью ($U = 45$, $p = 0,047$), а женщины с рассеянным склерозом ($n = 4$) меньше принимали риск ($U = 39$, $p = 0,03$); женщин, переживших инсульт ($n = 4$), отличала меньшая выраженность поиска социальной поддержки ($U = 42$, $p = 0,038$).

Женщин с высоким артериальным давлением ($n = 197$) отличала меньшая выраженность стратегий «пассивная кооперация» ($U = 591$, $p = 0,029$) и контроля над ситуацией ($z = 2,77$, $p = 0,006$), а у женщин с аритмией ($n = 43$) была больше выражена стратегия «отступление» ($U = 606$, $p = 0,037$); женщин с заболеваниями периферических сосудов ($n = 16$) отличала большая выраженность непродуктивных стратегий «растерянность» ($U = 392$, $p = 0,034$) и «дистанцирование» ($z = -1,99$, $p = 0,046$).

Среди женщин с эндокринными патологиями выделялись те, у кого диагностирован диабет ($n = 21$): таких женщин отличала большая выраженность стратегий «эмоциональная разрядка» ($U = 82$, $p = 0,019$) и меньшая — стратегий «поиск социальной поддержки» ($z = 2,006$, $p = 0,045$) и «вовлеченность» ($z = 2,35$, $p = 0,019$). Наоборот, женщины, у которых диагностирован тиреоидит ($n = 17$), отличались большей выраженностью стратегий «растерянность» ($U = 96$, $p = 0,033$), «протест» ($U = 96$, $p = 0,033$), «самообвинение» ($U = 96$, $p = 0,033$) и меньшей — стратегии «позитивная переоценка» ($z = 2,2$, $p = 0,028$).

Среди женщин с респираторными нарушениями у женщин с астмой ($n = 30$) по сравнению с другими были больше выражены стратегии «протест» ($U = 90$, $p = 0,005$) и меньше — стратегия «позитивная переоценка» ($z = 2,06$, $p = 0,039$), а у женщин с хроническим бронхитом ($n = 53$) — более выражены непродуктивные стратегии «отступление» ($U = 134$, $p = 0,041$) и «дистанцирование» ($U = 2$, $p = 0,045$).

У женщин с проблемами в области желудочно-кишечного тракта пациенток с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки ($n = 17$) отличала меньшая выраженность стратегии «планирование решения проблем» ($z = 2,45$, $p = 0,014$), а женщин с синдромом раздраженного кишечника ($n = 19$) — большая выраженность стратегий «относительность» ($U = 211$, $p = 0,005$), «планирование решения проблем» ($z = 2,48$, $p = 0,015$).

Среди женщин с проблемами в мочеполовой и репродуктивной сферах лиц с периодическими мочевыми инфекциями ($n = 53$) отличала большая выраженность продуктивных стратегий «проблемный анализ» ($U = 358$, $p = 0,001$) и «контроль» ($z = 1,99$, $p = 0,046$). Женщины с мочекаменной болезнью ($n = 14$) отличались меньшей выраженностью продуктивной стратегии «оптимизм» ($U = 106$, $p = 0,011$) и большей — «покорность» ($U = 171$, $p = 0,004$).

Средние показатели стратегий совладающего поведения
у женщин с соматическими патологиями в анамнезе
Mean values for coping behaviour strategies in women with a history of somatic pathologies

Патологии		Положительная переоценка	Планирование решения проблем	Бегство/избегание	Принятие ответственности	Поиск социальной поддержки	Самоконтроль	Дистанцирование	Конфронтация
Все	Me (< 50%), n = 369	12	12	12	8	11	12	10	8
	R(1-3)	6	6	6	4	5	4	4	4
	Me (> 50%), n = 131	12	11	10	7	11	12	9	8
	R(1-3)	5	5	5	3	5	5	4	5
Неврологические	Me (< 50%), n = 40	12	11	11	7	9	11	10	7
	R(1-3)	9,5	5,5	5	3	4,25	5,25	5,75	4
	Me (> 50%), n = 21	12,5	11	11	7	10	11,5	8	8
	R(1-3)	8,25	6,25	5,5	3	5,5	6,25	5,25	4
Кардиологические	Me (< 50%), n = 171	12	11	11	8	11	12	9	7,5
	R(1-3)	5,75	5,75	5	2,75	5	4	5	4
	Me (> 50%), n = 71	12	11	10	7	11	12	9	7
	R(1-3)	5	4	4,5	3	4	6	3	4
Эндокринные	Me (< 50%), n = 81	11	11	11	8	11	12	10	7
	R(1-3)	6	6	6	2	4	3	4	4
	Me (> 50%), n = 42	11	10	10	7	11	11	9	8
	R(1-3)	5,5	5	5	3	4,5	5,5	4	4,75
Дыхательные	Me (< 50%), n = 87	12	11	12	8	10	12	10	8
	R(1-3)	3,5	5	3,5	3	5	3,5	3,5	4
	Me (> 50%), n = 42	12	11	10	7	11	12	9	8
	R(1-3)	5	4	4,25	2,25	6	5	4	5,5
Желудочно-кишечные	Me (< 50%), n = 141	12	11	12	8	12	11	10	8
	R(1-3)	5	5	5	4	5	5	4	5
	Me (> 50%), n = 59	11	11	10	7	10	12	9	8
	R(1-3)	5,75	4	4,75	3	5	5	4	4
Нарушения свертывания крови	Me (< 50%), n = 46	11	10	11	7	12	11	12	6
	R(1-3)	6,5	6,5	3,5	3	5	6	4	3,5
	Me (> 50%), n = 20	11	10	9,5	7	10	11,5	9,5	7
	R(1-3)	6,5	5,75	4	3	4,75	5	4,5	3,75
Мочеполовые/репродуктивные	Me (< 50%), n = 119	14	12	12	9	12	13	10	9
	R(1-3)	4	4	6	3	5	5	4	5
	Me (> 50%), n = 51	12	12	10	7	11	12	9	8
	R(1-3)	5	5	4,75	3	4	5	3	4
Онкологические	Me (< 50%), n = 13	12,5	10,5	11,5	8	11,5	14	10,5	10
	R(1-3)	5,25	7,25	5,5	1,75	4	4	2,25	5,25
	Me (> 50%), n = 12	11	9	10	7	9	11	11	7
	R(1-3)	6	4,25	4,5	3	5,5	6	4,5	3,5
Мышечно-скелетные	Me (< 50%), n = 71	11	10	10	7	9,5	11,5	9,5	6,5
	R(1-3)	4,25	6	3,25	3	4,5	4	4,5	3
	Me (> 50%), n = 35	13	12	9	7	11	12	9	8
	R(1-3)	6	5	5	2	6	6	6	4
Другие	Me (< 50%), n = 14	11	7,5	14	8,5	13	11	10	8
	R(1-3)	2,75	3,75	4,75	4	4,25	5,5	3	4,75
	Me (> 50%), n = 8	10	11	10,5	7	11	10	9	8
	R(1-3)	6	5,75	7,25	2,75	4	5	8,25	5
Без патологий	Me (< 50%), n = 149	12	12	10	7	11	11	9	8
	R(1-3)	5	5	6	3	3,75	5	3	5
	Me (> 50%), n = 100	11	11	12	7	10	12	9	8
	R(1-3)	6	5	5	4	4,5	6	4	4,5

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: Me — медиана; R(1-3) — размах между 1-м и 3-м квартилем; > 50% — показатель по методике SF-12 больше 50%; < 50% — показатель по методике SF-12 меньше 50%.

Note. Here and Tables 5, 6: Me = median; R(1-3) = difference between 1st and 3rd quartile; > 50% = SF-12 value over 50%; < 50% = SF-12 value below 50%.

Средние показатели стратегий совладающего поведения
у женщин с актуальными соматическими заболеваниями
Mean values for coping behaviour strategies in women with present somatic pathologies

Патологии		Положительная переоценка	Планирование решения проблем	Бегство/избегание	Принятие ответственности	Поиск социальной поддержки	Самоконтроль	Дистанцирование	Конфронтация
Все	Me (< 50%), n = 253	12	11	11,5	7,5	11	12	9	8
	R(1-3)	6,25	6	5	4	5	4	4,25	4
	Me (> 50%), n = 98	12	11	10	7	11	12	9	8
	R(1-3)	6	5	4,75	3	5	5	4	4
Неврологические	Me (< 50%), n = 18	11	8	10	7	9	10	8	7
	R(1-3)	10,5	7	5,5	5	5	8	6,5	4,5
	Me (> 50%), n = 14	13	9,5	11	7	9	11	9	6
	R(1-3)	7	7	4,5	3	4,75	5,25	4	2,5
Кардиологические	Me (< 50%), n = 129	12	11	11,5	8	11,5	12	9	8
	R(1-3)	6	5,25	5	2,25	5	4,25	5	4
	Me (> 50%), n = 57	12	11	10	7	11	12	9	7
	R(1-3)	6	4	4	3	4	6	3	5
Эндокринные	Me (< 50%), n = 56	9	10	10	7	11	11	11	7
	R(1-3)	6	5,5	4	3,5	4	3	5,5	4
	Me (> 50%), n = 29	11,5	10	10	7	11	11	9	8
	R(1-3)	6,75	6	5,75	3,75	5	5,75	4	4
Дыхательные	Me (< 50%), n = 34	12	12	12,5	9	11	13,5	10	8
	R(1-3)	3,5	3,25	3,5	2	5,25	4	4,25	3,25
	Me (> 50%), n = 22	12	12	10	8	11	13	9	8
	R(1-3)	4	5	6	3	5	5	4	6
Желудочно-кишечные	Me (< 50%), n = 71	11	11	13	7	12	12	9	8
	R(1-3)	5,5	5	5	4	5	5	5,5	3
	Me (> 50%), n = 34	11,5	11	10	7	10	12	9	7
	R(1-3)	4,25	4	4,25	2,25	4	5,25	4	4
Нарушения свертывания крови	Me (< 50%), n = 16	8	10	10	7	8	10	12	6
	R(1-3)	6,5	6,5	3	3	7,5	7	5	3,5
	Me (> 50%), n = 13	10,5	10	9	6,5	7,5	11	9,5	6,5
	R(1-3)	9,25	8,25	4,25	4,5	5,25	8	4,25	5
Мочеполовые/репродуктивные	Me (< 50%), n = 65	14	12	11	9	12	13	9	9
	R(1-3)	4,5	5	5	3	5,5	4	5	2,5
	Me (> 50%), n = 26	12	12	11	8	12	12	9	8
	R(1-3)	5	5	4	3	4	4,75	3	4,75
Онкологические	Me (< 50%), n = 2	10	7	9	4	7	12	12	6
	R(1-3)	5,5	6	1,5	2	3,5	5	2	3
	Me (> 50%), n = 3	10	8	9	6	7	13	9,5	8
	R(1-3)	4	1	1	1	0	4	1,5	1
Мышечно-скелетные	Me (< 50%), n = 11	13	13	11	8	11	13	9	6
	R(1-3)	4	1	3	1	1	1	2	0
	Me (> 50%), n = 8	16	13,5	10,5	8	10	13,5	9,5	7,5
	R(1-3)	6	4,75	6,75	2,25	4,5	5,25	4,5	4,25
Другие	Me (< 50%), n = 4	10	7	10	7	8	9	4	4
	R(1-3)	5	6,5	4,5	1,5	4	3	7	4
	Me (> 50%), n = 3	12	12	7,5	6	10	8,5	8,5	8
	R(1-3)	0	3	0,5	1	2	1,5	1,5	2

Женщин с переломами костей ($n = 69$) отличала большая выраженность продуктивной стратегии «планирование решения проблем» ($U = 673$, $p = 0,035$) и меньшая — стратегии «избегание» ($U = 676$, $p = 0,037$).

Таким образом, можно заключить, что при большей дифференцировке женщин с патологиями по-прежнему отличаются менее продуктивные копинг-стратегии.

Отдельно отметим результаты методики «Тест жизнестойкости» (табл. 6). Вне зависимости от заболевания, будь оно в анамнезе или переживается актуально, у женщин с более высоким КЖ были выше показатели жизнестойкости и всех

ее компонентов. В тех случаях, когда различия не были зафиксированы, это объяснялось размерами выборки.

Одним из факторов, наиболее влияющим на КЖ, является боль. В данном исследовании мы не использовали специализированные шкалы для оценки боли у пациентов. Однако в методику SF-12 входит вопрос «Насколько боль влияла на Вашу привычную работу на протяжении последних четырёх недель (как на работу вне дома, так и на домашнюю работу)?». Мы использовали его, чтобы оценить, какие копинг-стратегии используют женщины с патологиями, испытывающими или не испытывающие выраженную боль.

Таблица 6 / Table 6

Средние показатели жизнестойкости у женщин с актуальными соматическими заболеваниями и заболеваниями в анамнезе
Mean values for resilience in women with present somatic pathologies and a history of somatic pathologies

Патологии		Болезнь в анамнезе				Актуальное заболевание			
		при- нятие риска	конт- роль	вов- лечен- ность	жизне- стой- кость	при- нятие риска	конт- роль	вов- лечен- ность	жизне- стой- кость
Все	Me (< 50%), n = 253	13	25	31	68	12	24	31	68,5
	R(1-3)	6	8,25	9,5	18	5,5	9	7	18,75
	Me (> 50%), n = 98	15	29	37	81	15	29	36	79
	R(1-3)	6	8	9	19	6	8	10	20
	U	4,79	4,89	4,62	4,71	-2,92	-2,88	-2,71	-2,91
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Неврологические	Me (< 50%), n = 18	13,5	28	35,5	76,5	12	26	35	76
	R(1-3)	7	4,75	5,25	13,25	4,5	4,5	5	9,5
	Me (> 50%), n = 14	15	30	37	81	15	29,5	35,5	80
	R(1-3)	4	4,5	8,5	17	3	5,75	7	13,5
	U	2,51	2,56	2,44	2,39	-	-	-	-
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	-	-	-	-
Кардиологические	Me (< 50%), n = 129	12	24,5	31	69	12	24	30,5	68
	R(1-3)	5	8,5	7	18	4,5	8,25	7	16,5
	Me (> 50%), n = 57	15	29	37	81	15	29	36,5	80
	R(1-3)	5	8,5	9	18	4,75	9,5	8,75	22
	U	2,93	3,07	2,81	2,79	456	431	448	591
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Эндокринные	Me (< 50%), n = 56	12	25	29	67	12	24	29	68
	R(1-3)	6	7	5	14	7,5	8	3	12
	Me (> 50%), n = 29	15	28	35	77	14	28	34	77
	R(1-3)	5,25	6	11	19	6	6	10	17,5
	U	2,93	2,88	2,89	2,71	61	68	66	59
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Дыхательные	Me (< 50%), n = 34	12,5	24	29	66,5	11,5	23,5	29	66
	R(1-3)	5	9	11	22,75	3,25	8,25	6,5	13,75
	Me (> 50%), n = 22	15	29	36	80	15	29	34	77,5
	R(1-3)	4,25	6,5	10,5	15	5	6,25	10	18,25
	U	2,73	2,68	2,69	2,61	49	46	48	43
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Желудочно-кишечные	Me (< 50%), n = 71	13,5	25	32	68,5	12	23	31	65
	R(1-3)	6	8	9	14	5	10,5	8	12,25
	Me (> 50%), n = 34	15	29	37	81	14	28,5	36,5	78,5
	R(1-3)	5	9	8	19	3,75	8	10,5	20,25
	U	2,76	2,64	2,65	2,68	71	50	87	47
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Патологии		Болезнь в анамнезе				Актуальное заболевание			
		при- нятие риска	конт- роль	вов- лечен- ность	жизне- стой- кость	при- нятие риска	конт- роль	вов- лечен- ность	жизне- стой- кость
Нарушения свертывания крови	Me (< 50%), n = 16	11	25	32	66,5	10	23	29	62
	R(1-3)	4,25	7,75	4	16,75	2	6,5	2	6
	Me (> 50%), n = 13	15	29	36	80	15	29	34,5	77
	R(1-3)	7,25	8	12	23,75	7,5	5	12,5	17,5
	U	2,56	2,54	2,45	2,58	–	–	–	–
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	–	–	–	–
Мочеполовые/ репродуктивные	Me (< 50%), n = 65	12	25	30	69	12	25	28	69,5
	R(1-3)	5	7,25	11,5	15	4,5	8,5	13,25	18,5
	Me (> 50%), n = 26	15	29	37	82,5	14	29	36,5	80
	R(1-3)	6	9,5	11,25	23,25	6,25	9,5	11	25
	U	2,66	2,59	2,49	2,58	181	172	169	162
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Онкологические	Me (< 50%), n = 2	13	25,5	29,5	69	14	24	35	73
	R(1-3)	3,5	9,75	11	27,25	3	9	6	18
	Me (> 50%), n = 3	16	29	34	88	18,5	35	39,5	93
	R(1-3)	5	9,25	13	27,25	2,5	4	5,5	7
	U	–	–	–	–	–	–	–	–
	p	–	–	–	–	–	–	–	–
Мышечно-скелетные	Me (< 50%), n = 11	12	26	30	69,5	11	20	30	59
	R(1-3)	6	8,5	5,5	19,25	6	20	8	33
	Me (> 50%), n = 8	16	31	38	87,5	16	32	40	85,5
	R(1-3)	6	9	11	21,5	2,75	5,25	5,5	9,25
	U	2,46	2,49	2,39	2,48	–	–	–	–
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	–	–	–	–
Другие	Me (< 50%), n = 4	12	26,5	29	65	14	31	33	81
	R(1-3)	2,75	6,75	14,25	22,75	2,5	2	9	8
	Me (> 50%), n = 3	16	31	40	87	19,5	33,5	39,5	92,5
	R(1-3)	4	6	11	11	2,5	3,5	4,5	10,5
	U	–	–	–	–	–	–	–	–
	p	–	–	–	–	–	–	–	–

Из всей выборки женщин, включая женщин без патологий, только 30 (4%) женщин признали, что боль влияет на их привычную работу очень сильно и сильно; еще 104 (13,88%) женщины признали, что она влияет на их работу «умеренно». С учетом этого нам не удалось набрать группы по каждой из патологий, чтобы определить особенности копинг-стратегий, свойственных женщинам, испытывающим и не испытывающим хроническую боль. Если говорить в целом по выборке женщин с патологиями, то у женщин, у которых боль влияет на работу очень сильно и сильно, более выраженной оказалась стратегия «бегство/избегание» ($z = 2,175, p = 0,03$). У женщин с неврологическими патологиями, на жизнь которых боль влияет как минимум умеренно, больше выражены относительно продуктивные и продуктивные стратегии «компенсация» ($U = 22, p = 0,015$), «пассивная кооперация» ($U = 30, p = 0,025$) и «сохранение самообладания» ($U = 22, p = 0,015$). У женщин с эндокринными патологиями, испытывающих боль, — «установка собственной ценности» ($U = 14, p = 0,001$); у женщин с желудочно-кишечными патологиями — стратегия «относительность» ($U = 70, p = 0,044$), а у женщин с проблемами мочеполовой и репродуктивной сферы — стратегия «отвлечение» ($U = 39, p = 0,039$). Таким образом, хотя в целом у женщин с патологиями, испытывающими боль, выражена непродуктивная

стратегия «бегство/избегание», однако, если брать отдельные патологии, то преобладают разнообразные продуктивные и относительно продуктивные стратегии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подтвердилось, что у женщины с одной соматической патологией в анамнезе, но с разным КЖ наблюдаются неодинаковые копинг-стратегии. Для женщин с более высоким КЖ характерны продуктивные копинги, для женщин с низким КЖ — непродуктивные. Схожие результаты были получены и в исследованиях [1–4].

Обнаружили специфические копинги, отличающие женщин с патологиями от здоровых женщин. В целом женщины — как указавшие в анамнезе различные заболевания, так и переживающие их в настоящий момент — демонстрировали бóльшую выраженность непродуктивных копингов. При этом для различных заболеваний можно выделить специфические стратегии.

Как и D.K. Schlüter и соавт. [2], мы обнаружили выраженность у женщин с неврологическими проблемами стратегий «положительная переоценка» и «принятие». Получены схожие с работой S. Ahlstedt Karlsson и соавт. [13] данные для больных с онкологией и с работой R.D. Nipp и соавт. [14] результаты для больных с гемофилией — такие пациенты

предпочитают неадаптивные стратегии, предполагающие дистанцирование от проблемы различного рода (избегание, отвлечение и т.д.). Как и в работе Е.В. Зинченко и соавт. [7], женщины с гинекологическими патологиями отличались меньшей жизнестойкостью.

Мы не зафиксировали, как в исследовании А.Е. Вишневой [11], преобладания у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе продуктивных копингов по сравнению с теми, у кого присутствуют заболевания этого рода в настоящий момент. Этого следовало бы ожидать, учитывая, что существует динамика изменения копингов — от стратегий дисфункционального характера к более продуктивным стратегиям. Однако в нашем исследовании мы не зафиксировали таких различий.

Наконец, мы проанализировали и выделили копинг-стратегии, отличающие женщин с высоким КЖ от женщин с низким КЖ при различных заболеваниях. Независимо от заболевания все женщины с низким КЖ использовали стратегию «бегство/избегание»; в ряде случаев — «дистанцирование» и «конфронтация». Женщины с высоким уровнем КЖ чаще применяли стратегии «коптимизм» и «положительная переоценка».

Для женщин, переживающих болезнь в момент исследования, были характерны те же стратегии, что и для имеющих болезнь в анамнезе: при низком уровне КЖ были характерны стратегии «бегство/избегание», «дистанцирование» и «конфронтация». Востребованной оказалась стратегия «поиск социальной поддержки», однако она, по-видимому, не повышает КЖ. Наконец, важным является качество жизнестойкости. У всех женщин вне зависимости от заболевания высокое КЖ сопровождалось выраженностью данного качества и всех его компонентов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Сутурина Л.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Марьянян А.Ю. — участие в сборе клинического материала; Кузьмин М.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Suturina L.V. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Maryanyan A.Yu. — participation in the collection of clinical material; Kuzmin M.Yu. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2.1 от 24.02.2016 г.).

The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the ethics committee of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (protocol number 2.1, date of approval 24 February 2016).

Об авторах / About the authors

Кузьмин Михаил Юрьевич / Kuzmin, M.Yu. — к. психол. н., научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. <https://orcid.org/0000-0002-7538-8375>. E-mail: mirroy@mail.ru

Марьянян Анаит Юрьевна / Marjanian, A.Yu. — д. м. н., руководитель лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 2584-6861. <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>. E-mail: ana1t_24@mail.ru

Сутурина Лариса Викторовна / Suturina, L.V. — д. м. н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 9419-0244. <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>. E-mail: lsuturina@mail.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом подтвердилось, что для женщин с более высоким КЖ характерны продуктивные копинги, для женщин с низким КЖ — непродуктивные. Обнаружились специфические копинги, отличающие женщин с различными заболеваниями от здоровых. Практически независимо от заболевания все женщины с низким КЖ использовали стратегию «бегство/избегание»; в некоторых случаях — «дистанцирование» и «конфронтация». У женщин с высоким КЖ какой-то специфической стратегии нет; чаще используются «оптимизм» и «положительная переоценка». Полученные данные могут быть использованы в практических разработках мероприятий по коррекции копингов, ухудшающих самочувствие и отрицательно связанных с КЖ пациента.

ОГРАНИЧЕНИЯ

В данном исследовании использовалась информация об имеющихся соматических патологиях и перенесенных заболеваниях, предоставленная самими женщинами в ходе устного опроса. Это могло быть одним из источников неточностей в исследовании, в том числе не позволяло выявить женщин, для патологий которых психосоматический аспект был основным. Женщины, не указавшие наличие актуальных заболеваний или имевшихся в анамнезе соматических патологий, использовались в качестве группы полностью здоровых испытуемых, что также может быть источником неточностей. Некоторые женщины имели более чем одну патологию; при расчетах они одновременно учитывались сразу в нескольких группах, что также могло снизить точность полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Higuchi D. Adaptive and maladaptive coping strategies in older adults with chronic pain after lumbar surgery. *Int. J. Rehabil. Res.* 2019;43(2):116–122. DOI: 10.1097/mrr.0000000000000389
- Schlüter D.K., Holland D.P., Mills R.J. et al. Use of coping strategies in MND/ALS: Association with demographic and disease-related characteristics. *Acta Neurol. Scand.* 2019;140(2):131–139. DOI: 10.1111/ane.13113
- Mingrone C., Montemagni C., Sandei L. et al. Coping strategies in schizoaffective disorder and schizophrenia: Differences and similarities. *Psychiatry Res.* 2016;244:317–323. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.06.059
- Lynggaard V., Nielsen C.V., Zwisler A.-D. et al. The patient education — Learning and Coping Strategies — improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2017;236:65–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.051
- Prokhorova Zh., Polyakov V., Rychkova L. Art therapy for treating anxiety in adolescents with psychosomatic diseases. *Int. J. Biomed.* 2020;10(4):453–456. DOI: 10.21103/Article10(4)_OA24
- Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И. и др. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса. *Вопросы питания.* 2018;87(1):28–34. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I. et al. Evaluation of the system of lipid peroxidation and antioxidant protection in adolescent boys with exogenous constitutional obesity using the coefficient of oxidative stress. *Voprosy pitaniya.* 2018;87(1):28–34. (in Russian) DOI: 10.24411/0042-88332018-10003
- Зинченко Е.В., Белова Е.В., Шевченко Н.Н. Стратегии совладающего поведения у женщин с патологией беременности и их жизнестойкость. В кн.: *Психология стресса и совладающего поведения: ресурсы, здоровье, развитие: материалы IV Международной научной конференции (Кострома, 22–24 сентября 2016 г.).* Кострома; 2016;1:111–113. Zinchenko E.V., Belova E.V., Shevchenko N.N. Strategies of coping behavior in women with pathology of pregnancy and their resilience. In: *Psychology of stress and coping behavior: resources, health, development: materials of the IV International Scientific Conference (Kostroma, September 22–24, 2016).* Kostroma; 2016;1:111–113. (in Russian)
- Иванова Е.А., Куфтык Е.В. О детерминации совладающего с трудностями поведения у лиц с нарушением зрения. *Вестник Костромского государственного университета.* 2008;14(3):215–221. Ivanova E.A., Kuftyak E.V. On the determination of behavior coping with difficulties in persons with visual impairment. *Vestnik of Kostroma State University.* 2008;14(3):215–221. (in Russian)
- Петрова Н.Н., Сысоева В.В., Васичкина Е.С. и др. Психосоциальная адаптация больных с электрокардиостимуляторами, имплантированными в детском и подростковом возрасте. *Неврологический вестник.* 2013;45(4):3–10. Petrova N.N., Sysoeva V.V., Vasichkina E.S. et al. Psychosocial adaptation of patients with pacemakers implanted in childhood and adolescence. *Neurology Bulletin.* 2013;45(4):3–10. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/nb13788>
- Пастух И.А., Феоктистова Е.В., Протопопова М.А., Сирос Д.С. Психологические особенности больных коморбидными рекуррентным аффективным и паническим расстройством. *Сибирский психологический журнал.* 2021;(80):128–145. Pastukh I.A., Feoktistova E.V., Protopopova M.A., Sirosh D.S. Psychological features of patients with comorbid recurrent affective and panic disorder. *Siberian Journal of Psychology.* 2021; 80:128–145. (in Russian) DOI: 10.17223/17267080/80/7.
- Вишнева А.Е. Особенности самооценки у больных с различными речевыми нарушениями. *Национальный психологический журнал.* 2016;(1):53–61. Vishneva A.E. Features of self-esteem in patients with various speech disorders. *National Psychological Journal.* 2016;(1):53–61. (in Russian) DOI: 2079-6617/2013.0114
- Щелкова О.Ю., Исурина Г.Л., Усманова Е.Б. и др. Совладание со стрессом болезни и качество жизни пациентов, перенесших операцию в связи с опухолевым поражением позвоночника. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2021;(1):97–106. Shchelkova O.Yu., Isurina G.L., Usmanova E.B. et al. Coping with the stress of the disease and the quality of life of patients undergoing surgery for a tumor lesion of the spine. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2021;(1):97–106. (in Russian) DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-97-106
- Ahlstedt Karlsson S., Wallengren C., Olofsson Bagge R., Henoeh I. Women's coping strategies during the first three months of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Nurs. Open.* 2019;7(2):605–612. DOI: 10.1002/nop2.430
- Santavirta N., Björvell H., Solovieva S. et al. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):48–55. DOI: 10.1002/1529-0131(200102)45:1<48::AID-ANR83>3.0.CO;2-1
- Nipp R.D., El-Jawahri A., Fishbein J.N. et al. The relationship between coping strategies, quality of life, and mood in patients with incurable cancer. *Cancer.* 2016;122(13):2110–2116. DOI: 10.1002/cncr.30025
- Аталян А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. и др. Информационная система redcap для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований. *Экология человека.* 2019;(2):52–59. Atalyan A.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. et al. Information system Redcap for collecting and storing data from population biomedical studies. *Human Ecology.* 2019;(2):52–59. (in Russian) DOI: 10.33396/1728-0869-2019-2-52-59
- Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. СПб.; 2008. 39 с. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Isaeva E.R. et al. Method for psychological diagnostics of ways of coping with stressful and problematic situations for the individual. St. Petersburg; 2008. 39 p. (in Russian)
- Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.; 2006. 63 с. Leont'ev D.A., Rasskazova E.I. Hardiness test. Moscow; 2006. 63 p. (in Russian)
- Hoffmann C., McFarland B.H., Kinzie J.D. et al. Psychometric properties of a Russian version of the SF-12 Health Survey in a refugee population. *Compr. Psychiatry.* 2005;46(5):390–397. DOI: 10.1016/j.comppsy.2004.12.002

Поступила / Received: 19.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 17.03.2023

Проблемы пери- и постменопаузы

В рамках проекта Школы «Гинекологическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений» 25 апреля 2023 года состоялся образовательный семинар по вопросам ведения пациенток в пери- и постменопаузе. Эксперты обсудили методы коррекции менопаузальных расстройств, фармакологию фитоэстрогенов, а также вопросы консультирования пациенток с избыточной массой тела в пери- постменопаузе.

Challenges in Peri- and Postmenopause

An educational workshop was held on April 25, 2023 within the project "The School 'Gynaecological Endocrinology and Menopause: Decision-Making Algorithms'", which was dedicated to the management of peri- and postmenopausal patients.

The experts (E.I. Ermakova, E.N. Kareva, Yu.B. Moskvicheva) discussed methods of menopausal disorder correction, phytoestrogen pharmacology, and consultation of overweight patients in peri- and postmenopause.

Инновационные методы коррекции менопаузальных расстройств

Ермакова Елена Ивановна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе.

Ежегодно продолжительность жизни женщин во всем мире увеличивается. Средний возраст наступления менопаузы, по данным крупнейшего метаанализа, составляет около 49 лет, а это значит, что современные женщины проводят от 30 до 40% жизни в состоянии постменопаузы. Несмотря на универсальность эндокринных изменений в ходе репродуктивного старения, менопаузальные симптомы у разных женщин различаются по своей продолжительности, специфичности, степени тяжести. В отличие от вазомоторных симптомов другие климактерические проявления (метаболические, сердечно-сосудистые и костно-мышечные заболевания, когнитивные и урогенитальные нарушения) прогрессируют и способны привести к раннему началу значительного числа возраст-ассоциированных заболеваний.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) обладает доказанной эффективностью в коррекции климактерических расстройств, профилактике болезней старения. Однако не всегда специалист может назначить гормональные препараты ввиду различных субъективных и объективных факторов. К объективным факторам относятся противопоказания и побочные эффекты, к субъективным — предубеждения и фобии в отношении МГТ. Важно отметить, что перед назначением МГТ следует обязательно оценивать факторы риска.

Если у женщины имеется совокупность значимых факторов риска, например ожирение третьей степени, неконтролируемая гипертония и отягощенный семейный анамнез по венозно-тромбоэмболическим состояниям, то, скорее всего,

специалист должен подобрать альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств.

Показания к применению альтернативной терапии климактерических расстройств:

- легкая степень климактерических нарушений;
- абсолютные противопоказания к МГТ;
- сочетание относительных противопоказаний к МГТ и факторов риска;
- отказ пациентки от гормональной терапии;
- предстоящее оперативное лечение;
- COVID-19 тяжелой степени (из-за возможности тромбоэмболических осложнений);
- период обследования;
- add-back терапия при назначении агонистов лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона;
- период менопаузального перехода;
- возраст пациентки старше 60 лет и длительность менопаузы более 10 лет.

Наиболее распространенное средство альтернативной коррекции менопаузальных расстройств — фитоэстрогены. Они представляют собой разнородную группу природных нестероидных растительных соединений. Благодаря сходству строения с эстрадиолом они могут вызывать как эстрогенный, так и антиэстрогенный эффект в тканях и органах. К фитоэстрогенам относятся флавоны и изофлавоны, лигнаны, куместаны и стильбены. К последней группе приковано наиболее пристальное внимание исследователей

во всем мире, поскольку ресвератрол — ее основной представитель — эффективен не только в отношении вазомоторных симптомов, но и в профилактике болезней старения.

Ресвератрол — природный фитоалексин. Он продуцируется более чем 70 видами растений в ответ на различные стрессовые воздействия. В природе существуют две формы ресвератрола: цис-форма и транс-форма. Именно транс-форма характеризуется наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Транс-ресвератрол, в отличие от «традиционных» фитоэстрогенов, способен связываться как с α -, так и с β -эстрогенными рецепторами.

Многие исследования посвящены влиянию ресвератрола на метаболический синдром. Показано, что ресвератрол может имитировать состояния, близкие к ограничению калорий, и увеличивать расход энергии за счет биогенеза митохондрий. Он уменьшает накопление жира в печени, оказывает ингибирующее воздействие на адипокины, снижает инсулинорезистентность. Ресвератрол усиливает метаболизм жировой ткани за счет увеличения активности липогенных ферментов и регулирует энергетический обмен в мышцах.

Достаточно хорошо изучено влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему. Ресвератрол, подобно эстрогенам, уменьшает уровни атерогенных ЛПНП и увеличивает содержание ЛПВП. Он также оказывает противовоспалительное действие на кардиомиоциты, усиливает фибринолиз за счет снижения уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Он способен повышать активность эндотелиальной синтазы, что приводит к усилению продукции оксида азота, и оказывает вазодилатирующий эффект.

Представляют научный интерес и исследования действия ресвератрола на когнитивные способности. Некоторые работы показывают, что ресвератрол регулирует процесс апоптоза в нервных клетках, вызывает высвобождение нейротрофических факторов и способствует выживанию нейронов и олигодендроцитов.

Несколько исследований свидетельствуют, что ресвератрол ингибирует агрегацию и отложение β -амилоида, вызывает его деградацию и удаление, что устраняет первопричину болезни Альцгеймера.

Выявлено значительное влияние ресвератрола на запоминание и нейровизуализацию. Прием этого фитоэстрогена приводил к значительному повышению функций гиппокампа, ключевой области, участвующей в сохранении информации.

По результатам масштабного рандомизированного исследования влияния ресвератрола на плотность костной ткани, его прием в течение 12 месяцев ассоциировался с повышением минеральной плотности как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Прием ресвератрола способствовал снижению уровней маркеров костной резорбции по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Таким образом, ресвератрол, помимо эстрогеноподобных эффектов, оказывает мультитаргетное воздействие на организм, которое достигается благодаря его химической структуре и высокому сродству к рецепторам. Ресвератрол является мощным антиоксидантом. Общеизвестно, что оксидативный стресс — неотъемлемый компонент патогенеза многих болезней старения и онкологических заболеваний. Ресвератрол препятствует реакциям перекисного окисления липидов и усиливает синтез антиоксидантных ферментов клетки. Кроме того, ресвератрол увеличивает синтез сиртуинов, особенно сиртуинов первого класса, и снижает активность основного транскрипционного фактора NF- κ B в клетке, который контролирует экспрессию генов.

Длительное время невозможно было создать эффективный препарат на основе ресвератрола из-за его высокой способности к модификации внутри организма. Только благодаря нанотехнологиям удалось разработать формы, которые в разы повышают биологическую доступность транс-ресвератрола: сублингвальные таблетки и сублингвальный спрей. В настоящее время в РФ доступны обе формы.

Эффективность сублингвального транс-ресвератрола оценена в нескольких клинических исследованиях. Показано, что количество приливов снижается практически в 4 раза и в 2–3 раза — других климактерических проявлений: перебоев в работе сердца, расстройств сна, депрессивного настроения, раздражительности, тревожности, дискомфорта в области суставов и мышц, сухости во влагалище и проблем с мочевым пузырем.

Таким образом, сублингвальная форма транс-ресвератрола — это инновационное средство для поддержания здоровья женщин в период менопаузы и менопаузального перехода. Транс-ресвератрол не только купирует вазомоторные симптомы, но и благоприятно воздействует на сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, эндокринную, нервную системы. Он способен уменьшать риск раннего развития возраст-ассоциированных заболеваний. ■

Фармакология фитоэстрогенов: мультицелевой фокус

Карева Елена Николаевна, д. м. н., профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В клинической практике нередки случаи, когда пациентке по объективным причинам или из-за ее нежелания невозможно назначить МГТ. В таком случае можно рассмотреть применение фитоэстрогенов. Ресвератрол — один из наиболее хорошо изученных препаратов в этой группе.

Остановимся подробнее на эстрогенном компоненте механизмов действия ресвератрола. Он является активатором

рецепторов эстрогенов α и β . По сравнению с 17β -эстрадиолом ресвератрол действует менее активно на эстрогеновые рецепторы, выступая слабым агонистом. В этом и заключается его уникальное свойство — он способен работать в зависимости от клеточного контекста. Если слабый агонист попадает в ткань или клетку, где много 17β -эстрадиола, он конкурирует с эстрадиолом, связывается с рецепторами

и проявляет свой агонистический эффект. На практике мы получаем антиэстрогенное действие, потому что слабый эффект вытеснил сильный. Если же в клеточно-тканевом контексте нет эстрогенового сигнала (такие условия наблюдаются в периоде климактерия), то слабый агонист связывается с собственными рецепторами и проявляет полноценное эстрогенное действие, т. к. он влияет на рецепторы эстрадиола α и β .

Важно отметить, что ресвератрол обладает и целым набором свойств и эффектов, которые нехарактерны для 17β -эстрадиола. У ресвератрола огромное количество мишеней в тканях и органах, и его свойства: противовоспалительная активность, anti-age активность и т. д. — связаны с изменением уровней транскрипции различных генов. Среди его мишеней — киназы, факторы транскрипции, цитокины, ферменты, каспазы.

Наиболее интересной с научной точки зрения мишенью ресвератрола являются сиртуины. Это целое семейство ферментов, которые контролируют транскрипционную активность нашего генома, выполняют функции гистоновой деацетилазы и монорибозил-трансферазы. Сиртуины предотвращают включение тех генов, продукты которых в данный момент клетке не нужны или даже вредны. Кроме того, они участвуют в ремонте поврежденной ДНК. Ресвератрол активирует сиртуины первого типа. В результате мы получаем антиоксидантное действие, аутофагию, торможение онкогенеза, противовоспалительное действие, расширение сосудов, снижение риска метаболических заболеваний. Более обобщено, ресвератрол может способствовать нормализации углеводного и липидного обменов, а также митохондриального биогенеза.

Ресвератрол приводит к прямому торможению экспрессии RANKL, PPAR, помимо этого, у молекулы имеется антиоксидантная активность благодаря усилению продукции супероксиддисмутазы. Таким образом, фитоэстроген устраняет оксидативный стресс и влияет на процессы апоптоза.

Через сиртуин ресвератрол реализует свои противозростные эффекты — вазо-, кардио- и нейропротекцию. Кроме того, если в экспериментальных условиях так называемой стресс-индуцированной старости (стимуляции гибели митохондрий) в качестве средства профилактики использовать ресвератрол, то он предотвратит разрушение митохондрий, отодвинет стресс-индуцированное развитие старости клеток. Именно благодаря такому механизму действия на митохондрии и проявляется anti-age влияние ресвератрола.

Нужно отметить, что разнообразные эффекты ресвератрола достигаются при разных дозах. В самых малых дозах

ресвератрол работает как препарат для устранения менопаузальных симптомов, а в самых высоких — уже как противоопухолевое средство.

Существуют так называемые наномолярный и микромолярный диапазоны доз. В разных дозах проявляются антиоксидантное, агонистическо-антагонистическое действие на рецепторы эстрадиола, влияние на клеточную пролиферацию и прочие эффекты.

Ресвератрол, по данным многих исследований, эффективен при лечении рака молочной железы, простаты, легких, кишечника, поджелудочной железы, толстой кишки, а также нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера.

У ресвератрола очень индивидуально варьируют фармакокинетика и биодоступность. Для увеличения биодоступности препарата нужно выбрать такой путь его введения, чтобы миновать печень, и сублингвальный путь является наиболее подходящим для доставки молекулы, однако важно отметить, что ресвератрол плохо растворяется в воде. В нашем организме со слизистой ротовой полости всасываются только водорастворимые вещества. Современные способности нанофармакологии позволили сгенерировать новые лекарственные формы на основе ресвератрола. Они позволяют обеспечить полноценное всасывание препарата и высокую биодоступность. Наиболее востребованной и интересной для доставки ресвератрола в организм оказалась наноэмульсия.

Nanoemulsion Delivery System использована в создании двух лекарственных форм. Это сублингвальные таблетки, т. е. те же наноэмульсии, только в виде растворимой в полости рта таблетки, и сублингвальный спрей, тоже с наноэмульсиями. Возникает вопрос: если мы способны направить через слизистую ротовой полости, минуя печень, жирорастворимое и водонерастворимое вещество, то почему бы не добавить еще два жирорастворимых компонента, необходимые для поддержания здоровья и качества жизни женщины? Поэтому к препарату ресвератрола добавлены витамины D_3 и E. Эти три компонента взаимно улучшают фармакокинетику друг друга.

В качестве средства базовой терапии климактерических проявлений с высокой биодоступностью назначают сублингвальные таблетки, в качестве средства скорой помощи при обострении приливов — сублингвальный спрей.

Сублингвальный транс-ресвератрол может назначаться для коррекции менопаузальных расстройств как в дополнение к МГТ, так и в качестве самостоятельного средства тем пациенткам, которым МГТ противопоказана, или тем, кто ее опасается. ■

Консультирование пациенток с избыточной массой тела в пери- постменопаузе. Взгляд диетолога

Москвичева Юлия Борисовна, к. м. н., диетолог отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сегодня много говорится о профилактике избыточной массы и ожирения. Снижение избыточной массы тела (ИМТ) способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и других метаболи-

ческих нарушений. Однако самые грозные нарушения — онкологические заболевания женской половой сферы, и здесь избыток массы играет крайне негативную роль.

Если у пациентки окружность талии больше 80 см, это может сигнализировать об избыточной жировой массе. Биоимпедансометрия — доступный метод, помогающий не пропустить за нормальным ИМТ формирующееся андрогенное ожирение.

Когда мы говорим о стратегических задачах нормализации массы, нужно иметь в виду, что очень важно не только снизить массу, но и удержать достигнутый результат. Следует ориентировать пациенток на длительное лечение. В период перименопаузального перехода для женщин с ожирением может быть полезной бариатрическая хирургия, чтобы в постменопаузе они не страдали от сосудистых и метаболических нарушений.

На фоне снижения уровня эстрогена возрастает инсулинорезистентность, могут возникать нарушения пищевого поведения, что приводит к избыточной массе тела и ожирению по висцеральному типу. Все это способствует повышению рисков сердечно-сосудистых болезней, остеопороза и т. д. Поэтому именно перименопауза является ключевым временем для коррекции массы. В данный временной промежуток особенно важно каждой женщине корректировать свой привычный рацион. Что можно рекомендовать? Начать следует с редуции рациона на 600 ккал, но сохранение ценности калоража должно быть не менее 1500 ккал, даже для дам, ведущих малоподвижный образ жизни.

Полезно рекомендовать пациентке вести дневник питания, а также практиковать дробное питание. Порционная система, полноценный и хороший завтрак с достаточным содержанием белка, который дает возможность не передать, не соблазняться сладким, могут оказаться хорошим решением для коррекции уже имеющихся предпочтений по рациону.

Калорийность рациона должна соответствовать возрасту и энергозатратам. Соотношение белков/жиров/углеводов — 1 : 1 : 4. Сложных углеводов должно быть достаточно много, чтобы чувствовать сытость. Необходимы разнообразие продуктов и сезонность питания.

И еще один важный аспект. Саркопеническое ожирение (состояние, когда уменьшается мышечная ткань и нарастает жировая) зачастую ассоциируется с нарушением пищевого поведения. Эстрогены четко влияют на желание женщины что-нибудь съесть. Это связывают с предменстру-

альным синдромом, но сейчас уже доказано, что нарушения пищевого поведения могут развиваться у женщин в пери- и постменопаузе. Существует голландский опросник пищевого поведения Dutch Eating Behavior Questionnaire, который определит, в каком пищевом статусе находится пациентка. Если у нее имеются какие-либо нарушения пищевого поведения, то ей может понадобиться помощь психотерапевта или психолога.

Последствия нарушения пищевого поведения могут выражаться в виде набора массы тела, дефицита микронутриентов и неврозов. У лиц с пищевой непереносимостью, у соблюдающих элиминационные диеты, у пациентов с ожирением, которые резко сели на диету, возможно возникновение дефицита витаминов D, E, группы B. Витамины группы B отвечают за состояние нервной системы, и при их дефиците усиливается нарушение пищевого поведения. На содержание микронутриентов также влияют заболевания ЖКТ и сопутствующая лекарственная терапия. При наличии каких-либо дефицитов следует рекомендовать пациенткам БАДы.

Особое внимание нужно обратить на минорные биологически активные вещества — индолы, пищевые волокна, фитонциды, фитостерины, фитоалексины. В группе фитоалексинов стоит выделить ресвератрол. Это природный фитоэстроген. Он содержится в кожуре темного винограда, чернике, малине, шелковице и арахисе. Но подобные продукты редко включаются в рацион питания в необходимом количестве. Современные достижения в фармацевтической промышленности позволили получать транс-форму ресвератрола из корня японского горца. Транс-ресвератрол поступает во все органы-мишени и обладает наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Для усиления влияния транс-ресвератрола на органы-мишени были созданы сублингвальные формы в виде спреев или таблеток, которые не подвергаются деструкции в ЖКТ, минуя первичное прохождение через печень.

Ресвератрол обладает эстрогеноподобным эффектом и антиоксидантными свойствами. Он способен снижать риск нейродегенеративных заболеваний, оказывает регулирующее влияние на пищевое поведение и метаболизм, что способствует профилактике избыточной массы и ожирения, препятствует развитию диабета, сердечно-сосудистых и онкозаболеваний у пациенток старших возрастных групп. ■

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ИФН	— интерферон
АД	— артериальное давление	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
АТФ	— аденозинтрифосфат	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
АФС	— антифосфолипидный синдром	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
БАД	— биологически активная добавка	ОР	— относительный риск
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ОШ	— отношение шансов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВПЧ	— вирус папилломы человека	СД	— сахарный диабет
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФНО	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЧДД	— частота дыхательных движений
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИЛ	— интерлейкин	СРБ	— С-реактивный белок
ИМТ	— индекс массы тела		