ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2021 | ТОМ VOL. 23 | № No. 3

CONSILIUM MEDICUM

ГИНЕКОЛОГИЯ

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

журнал для практикующих врачей

ТОМ 23, №3, 2021

gynecology.orscience.ru

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.
Журнал 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, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.
Журнал включен в базу данных ВИНИТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор журнала

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Куземин Андрей Александрович, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российское общество акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Савельева Галина Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Битцер Иоханнес, д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

Серфати Давид, д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

Бартфаи Джорджи, д-р медицины, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.
Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»
Издание распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 15 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consiliummedicum.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidoctor.ru

Юлия Агафонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:
Марина Витвицкая

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь,
ул. Московская, 82/13а, к. 14

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

VOL. 23, NO. 3, 2021

gynecology.orscience.ru

The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health.
The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018. The Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ).
The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,
M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,
Ph.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia

Galina M. Savelyeva, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vladislav I. Krasnopolsky, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinitskaya, M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration number: ПИ №ФС77-63961.
Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website.
Circulation: 15 000 copies.
Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.
consiliummedicum.ru
The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:
CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:
Marina Vitvitskaya

Design and layout: Sergey Sirotin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st.,
Tver, Russia

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова✉, В.И. Комагоров

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

Аннотация
Физиологическое угасание функции яичников в период менопаузального перехода зачастую приводит к развитию неблагоприятных симптомов, связанных с вульвовагинальной атрофией, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и диспареунией. В настоящее время риски и польза от назначения менопаузальной гормональной терапии в купировании последствий эстрогенодефицита активно обсуждаются в научном сообществе. Исследование микробиоты влагалища в динамике позволило взглянуть глубже на процесс развития симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и связать отдельные микроорганизмы с конкретными нежелательными проявлениями. Связь между рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в период менопаузы и физиологическим замещением микробиоты на условно-патогенную флору с развитием неприятных симптомов вынуждает врачей прибегать к необоснованным курсам антибактериальной терапии. Обзор посвящен обобщению сведений о микробиологических изменениях влагалища в перименопаузе, возможностям подбора оптимальной гормональной терапии в коррекции симптомов, использованию новых перспективных методов, в том числе менеджмента путем модуляции микробиоты влагалища.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальная гормональная терапия, эстрогенодефицит, микробиота влагалища, пробиотики, генитоуринарный синдром, вульвовагинальная атрофия
Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А., Комагоров В.И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. Гинекология. 2021; 23 (3): 214–221. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200905

REVIEW

Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli

Yulia E. Dobrokhotova, Polina A. Shadrova✉, Vladimir I. Komagorov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract
Physiological loss of ovarian function during the menopausal transition often leads to the development of unfavorable symptoms associated with vulvovaginal atrophy, recurrent urinary tract infections and dyspareunia. Currently, the scientific community is actively discussing the risks and benefits of prescribing menopausal hormone therapy to relieve the consequences of estrogen deficiency. The study of vaginal microbiota in dynamics made it possible to take a deeper look at the development of genitourinary menopausal syndrome and associate several microorganisms with specific undesirable manifestations. The link between recurrent urinary tract infections during menopause and physiological replacement of microbiota by opportunistic flora with the development of unpleasant symptoms resolves doctors to resort to irrational courses of antibiotic therapy. The review is devoted to the generalization of information on microbiological changes in the vagina during perimenopause, the possibilities of choosing the optimal hormone therapy for the correction of symptoms, the use of new promising methods, including management by modulating the vaginal microbiota.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, vaginal microbiota, lactobacilli, genitourinary syndrome, vulvovaginal atrophy
For citation: Dobrokhotova YuE, Shadrova PA, Komagorov VI. Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli. Gynecology. 2021; 23 (3): 214–221. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200905

Увеличение продолжительности жизни населения отражает прогресс не только в социальном и экономическом развитии, но также и в области здравоохранения. По последним демографическим данным, в 2017 г. женщины в возрасте 60 лет и старше составляли около 54% всего мирового населения, в возрасте более 80 лет – 61% [1]. Согласно Глобальной стратегии по проблемам старения и здоровья Всемирной организации здравоохранения в пе-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Шадрова Полина Андреевна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421; SPIN-код: 9935-8003

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290; AuthorID: 312767; SPIN-код: 2925-9948

Комагоров Владимир Игоревич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladimirus62@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244; AuthorID: 1102286

✉**Polina A. Shadrova** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421; SPIN code: 9935-8003

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290; AuthorID: 312767; SPIN code: 2925-9948

Vladimir I. Komagorov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vladimirus62@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244; AuthorID: 1102286

риод с 2020 по 2025 г. показатель ожидаемой при рождении продолжительности жизни женщин превысит этот показатель у мужчин на 3 года. В связи с этим возникает вопрос сохранения качества жизни женщин, находящихся в перименопаузе. Физиологическое завершение репродуктивного периода, связанное с угасанием функций яичников и эстрогенодефицитом, нередко осложняется неприятными и зачастую опасными симптомами, которые требуют интервенций со стороны врачей-гинекологов. Одним из самых распространенных нарушений, застрагивающим около 50% женщин в период перименопаузы, является генитоуринарный синдром (ГУС), который включает в себя вульвовагинальную атрофию (ВВА) [2]. Пациентки могут предъявлять жалобы на боль, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, отсутствие вагинальной смазки и сухость, патологические выделения, диспареунию, контактные кровяные выделения, дизурические расстройства, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции мочевого пузыря и сексуальную дисфункцию, что значительно нарушает привычный образ жизни [3]. Современные возможности позволили глубже изучить многие аспекты ГУС и не только связать его с гормональными особенностями (снижением уровня циркулирующих эстрогенов у женщин в перименопаузе, дефицитом андрогенов), но и отвести определенную роль микробиоте влагалища на основе проведенных исследований [4].

Цель обзора – систематизация знаний о микробиологических изменениях в вагинальном биотопе, их связи со степенью выраженности проявлений ГУС в перименопаузе с возможной коррекцией состояния путем модуляции микробиоты, а также подбор оптимальных методов терапии неблагоприятных симптомов.

Особенности микробиоты в репродуктивном периоде и в период менопаузы

Вагинальная микробиота представляет собой 1-ю линию защиты женской репродуктивной системы, динамически изменяясь с течением времени и различаясь в своем составе на протяжении всей жизни: от рождения до постменопаузы [5, 6]. Факторы, влияющие на микробный состав, разнообразны, включают в себя фазу цикла, активность половой жизни, уровень собственных гормонов и прием синтетических препаратов. Начиная с периода менархе и синтеза эндогенных эстрогенов происходят накопление гликогена клетками вагинального эпителия и увеличение толщины его слоя. Конечным продуктом метаболизма данного сложного углевода является молочная кислота, за счет которой происходят поддержание низких уровней pH вагинальной среды и стимуляция роста лактофлоры, что обеспечивает поддержание «вагинального здоровья» [7]. В то же время сама микробиота регулирует уровень эстрогена в вагинальном эпителии [8, 9].

Действие прогестерона на нижние отделы репродуктивного тракта заключается в иммунологических изменениях эпителия влагалища и экзоцервикса, физиологическом снижении числа лактобактерий, что может приводить к более легкой восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), а также бактериальному вагинозу (БВ) [10]. Секреция «мужских половых гормонов» тканью яичников и надпочечников в репродуктивном возрасте и в перименопаузе вызывает интерес для исследований увеличения их концентрации у женщин с гиперандрогенией и у женщин с дефицитом андрогенов. Специфические рецепторы и ферменты, преобразующие тестостерон в эстрадиол и дигидротестостерон, обнаружены в слизистой и подслизистой оболочках влагалища, строме, гладкой мускулатуре и эндотелии. Проведенные исследования показали, что экзогенное введение препаратов тестостерона индуцирует пролиферацию вагинального эпителия и способствует росту лактофлоры [11, 12].

Гистологические и функциональные изменения нижних отделов половой и мочевыделительной систем (влагалище, преддверие влагалища, треугольник мочевого пузыря) в период менопаузы в основном связаны со снижением уровня циркулирующих эстрогенов [6, 13], что приводит к уменьшению толщины вагинального эпителия, истончению слизистой оболочки и развитию симптомов ВВА и диспареунии. Снижение содержания гликогена в клетках и изменение микробиоты путем замещения лактобактерий условно-патогенной флорой [14] приводит к сдвигу pH в щелочную сторону и повышает вероятность развития воспалительных заболеваний нижних отделов репродуктивной и мочевыделительной систем, что представляет собой интерес для исследований [14, 15].

Изучая закономерности функционирования влагалищной микроэкосистемы у женщин репродуктивного возраста, J. Ravel и соавт. в 2011 г. провели исследование. Методами математического анализа 396 участниц были разделены на 5 классов в зависимости от преобладания в вагинальном локусе бактериальных сообществ: в 4 классах преобладали лактобактерии (*Lactobacillus iners, L. crispatus, L. gasseri* или *L. jensenii*), а 5-й класс был представлен условно-патогенными микроорганизмами на фоне полного отсутствия лактобациллярной микрофлоры (*Gardnerella, Atopobium, Megasphaera, Prevotella, Mobiluncus, Dialister, Peptoniphilus, Sneathia, Eggerthella, Aerococcus, Finegoldia*). При изучении отдельно каждого класса было обнаружено, что доминирование во влагалищном биотопе *L. crispatus* обеспечивает самый низкий уровень pH влагалищной среды и характеризует здоровье вагинальной микроэкосистемы [16]. Сохранение низких значений pH в вагинальном локусе обеспечивает невосприимчивость женщин репродуктивного возраста к инфекциям генитального тракта, распространенность которых составляет: БВ – 30–40%, аэробного вагинита – 20–30%, кандидозного вульвовагинита (КВВ) – 20–30%, ИППП – 5–10% [17].

В работе, проведенной в 2014 г. R. Brotman и соавт. [15], изучался состав вагинальной микробиоты у женщин в пре-, пери- и постменопаузе. Данное исследование по своей структуре повторило анализ J. Ravel и соавт. (2011 г.), и, таким образом, было сформировано 6 бактериальных сообществ (CST – Community State Type), из которых в 4 доминировали *L. crispatus, L. gasseri, L. iners* или *L. jensenii* и 2 (CST-IV-A и IV-B) имели относительно низкое преобладание лактобацилл. CST IV-A характеризовался доминированием *Streptococcus и Prevotella*, тогда как CST IV-B – *Atopobium*. У женщин в перименопаузе бактериальное сообщество было представлено типами IV-A или *L. gasseri*, в то время как период постменопаузы был в основном связан с типом IV-A. В период пременопаузы доминирующими видами являлись *L. crispatus* (CST I) и *L. iners* (CST III). Было показано, что наличие ВВА легкой или умеренной степени в 25 раз чаще встречалось у женщин, относящихся к типу CST IV-A, по сравнению с CST I (отношение шансов ОШ – 25,89, 95% доверительный интервал – ДИ 2,98–406,79). Выявлены статистически значимые ассоциации между микробным составом влагалища как со стадией менопаузы (p=0,004), так и с симптомами вагинальной атрофии (p=0,002) [18].

Оценить распространенность инфекций репродуктивного тракта в период перименопаузы представляет определенные сложности ввиду отсутствия корректной постановки

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905

диагноза и назначения терапии по результатам исследования вагинальных образцов на фоне прогрессирующих симптомов ВВА. Однако некоторые исследования позволили взглянуть на особенности распространенности отдельных заболеваний, в том числе на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Выявляемость ИППП в период перименопаузы составляет 25% для хламидийной и 22% для гонококковой инфекций [19]. В 2002 г. было проведено исследование, включавшее 1486 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, с целью сравнения распространенности БВ в репродуктивном периоде и в перименопаузе. Общее значение диагностированных случаев БВ среди всей выборки женщин составило 7,6%, тогда как промежуточное состояние микрофлоры (ПСМ) – 9,9%. В постменопаузе распространенность БВ (6,0%) и ПСМ (8,1%) была ниже, чем в репродуктивном возрасте (p=0,021 и 0,020 соответственно) и пременопаузе (p=0,007 и 0,019 соответственно), что является статистически значимым. Впоследствии были выделены 2 клинические подгруппы в зависимости от наличия (1-я) или отсутствия (2-я) приема МГТ. В итоге 1-я подгруппа имела меньшую распространенность БВ (5,4%) и ПСМ (7,6%) по сравнению со 2-й подгруппой [20], что подтверждает благоприятное воздействие гормональной терапии на течение дисбиоза.

При отсутствии МГТ женщины в постменопаузе редко сталкиваются с проявлением КВВ, и обнаружение грибов рода *Candida* в этот период имеет случайный характер [21]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высокие концентрации эстрогенов увеличивают содержание гликогена в эпителии влагалища, обеспечивая тем самым источник питания для *Candida*. Влияние системной и местной МГТ на риски развития кандидоза было оценено в 2011 г. G. Fischer и соавт. Участниц разделили на 2 группы: 1-я группа получала МГТ, 2-я – отсутствие терапии. У 34 (49%) из 70 пациенток 1-й группы и у 2 (3%) из 79 во 2-й группе в образцах вагинального отделяемого были выявлены грибы рода *Candida* (p<0,001) на фоне присутствия клинических симптомов КВВ. Все 34 пациентки 1-й группы принимали МГТ: 17 (50%) – системную МГТ и 17 (50%) – топические препараты, 8 пациенток использовали комбинированную терапию (местную и системную). Данное исследование продемонстрировало равнозначный эффект от применения эстрогенсодержащих препаратов (местно или системно) в генезе развития КВВ. Временное прекращение использования МГТ ассоциируется с успешным исходом лечения грибковой инфекции, тогда как продолжение гормональной терапии на фоне заболевания диктует необходимость в профилактическом приеме антимикотических препаратов [22].

Исследование микробиоты в перименопаузе у бессимптомных женщин было проведено в 2002 г. В ходе проведения работы оценивали изменения во влагалищном биотопе у 20 здоровых участниц в возрасте от 44 до 72 лет. Критерием включения в протокол являлось отсутствие применения эстрогенсодержащих и антибактериальных препаратов. Образцы вагинального отделяемого исследовались с помощью метода полимеразной цепной реакции. В 95% случаев микробиом был представлен *Lactobacillus* spp., у 80% женщин обнаружены *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. выявлены у 44 и 60% женщин с бессимптомным БВ. *G. vaginalis* выявлена в 35% всех образцов и у 52% женщин с БВ. Микроорганизмы кишечной группы (*Escherichia coli*) обнаруживались в 21% случаев. Микробное разнообразие было значительно выше у женщин с БВ по сравнению со здоровой группой, где преобладала лактофлора (1,54±1,067, p=0,0005) [23].

Наличие у женщин неприятных симптомов, связанных с ГУС, обратило внимание ученых на возможную их связь с изменением микробиоты влагалища и определение специфического микроорганизма, ответственного за конкретные проявления. Так, в 2-летнем популяционном когортном исследовании, в котором приняли участие 1017 пациенток в периоде постменопаузы (55–75 лет), 1/2 участниц исследования (n=471) предъявляли жалобы на сухость влагалища и диспареунию. Данные симптомы были ассоциированы с доминированием в вагинальном локусе энтерококков (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04–1,51) [24]. Более раннее исследование определило корреляционную связь между симптомами ВВА и БВ у 13,3% общей выборки (n=30), а у 20% состояние микрофлоры характеризовалось как промежуточное [25]. В 2011 г. R. Hummelen и соавт. была проведена работа по изучению микробиоты женщин в постменопаузе и выявлено, что отсутствие симптомов ВВА (или слабовыраженные симптомы) ассоциировалось с низким разнообразием бактериальной флоры и преобладанием лактобацилл в вагинальном биотопе (p=0,00141). В группе женщин, предъявляющих жалобы на сухость, зуд и жжение в области вульвы и влагалища, было отмечено снижение лактобациллярной флоры с преобладанием видов *Prevotella, Porphyromonas, Peptoniphilus* и *Bacillus* [26]. Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что женщины с более тяжелыми проявлениями ВВА и диспареунии, как правило, имеют более разнообразную вагинальную микробиоту с минимальным содержанием лактобактерий [26].

Относящиеся к ГУС рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречаются у 5–17% женщин в постменопаузе, бессимптомная бактериурия обнаруживается в 20% случаев [27]. Физиологическое снижение разнообразия вагинального микробиома, в том числе лактобактерий, и колонизация влагалища микроорганизмами кишечной группы может предрасполагать к развитию инфекционного процесса. Недостаточная осведомленность медицинских работников о связи между рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и ГУС может приводить к неоднократным курсам антибактериальной терапии, антибиотикопрофилактики и развитию резистентности к противомикробным препаратам [28]. В настоящее время нет доказательств изолированного влияния изменения вагинальной микробиоты в генезе хронических рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей в период пери- и постменопаузы. Накоплена определенная база знаний, свидетельствующая о том, что микробиота мочи также играет определенную роль в развитии нарушений функционирования мочевыделительной системы [29].

Коррекция микробиологических нарушений: МГТ в лечении ВВА и ГУС

Принципы терапии женщин с ВВА включают восстановление физиологии нижних отделов половой и мочевыделительной систем и облегчение неприятных симптомов. Лечение следует начинать как можно раньше, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения. При наличии сопутствующих вазомоторных расстройств или установленных факторов риска развития остеопороза лечение может включать в себя назначение системной МГТ [30], которая способствует уменьшению выраженности ВВА, раздражения слизистой вульвы и влагалища, проявлений диспареунии с одновременным нивелированием нейровегетативных симптомов и профилактическим действием. В случаях отсутствия значимого облегчения проявлений вагинальных симптомов на фоне системной МГТ дополнительно назначаются низкодозированные топические эстрогены [31]. Целью МГТ является восполнение дефицита половых стероидов при использовании минимально-оптимальных доз гормональных препаратов, которые способны улучшать общее состояние пациенток, купировать нежелательные симптомы и обеспечивать профилактику обменных нарушений. В настоящее время, согласно нормативным документам [32], необходимо придерживаться «временной» гипотезы при назначении МГТ: начинать терапию в возрасте моложе 60 лет при длительности постменопаузы менее 10 лет. Средняя продолжительность приема комбинированной МГТ составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет, но по решению Глобального консенсуса по менопаузе длительность терапии должна определяться индивидуально [32, 33].

В настоящее время изучается влияние МГТ на изменения структуры вагинальной микробиоты. Большинство проведенных работ объясняет изменения вагинального микробиома влиянием эстрогенов, тогда как функция гестагенов остается невыясненной. Исследования на экспериментальных животных не выявили значимого эффекта при модуляции микрофлоры от введения гестагенов [34]. В 2004 г. проводилось исследование по определению состава микроорганизмов цервико-вагинального локуса на протяжении 3 мес у 19 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, которые получали пероральную терапию эстрогенами. Ученые обнаружили у всех участниц наличие во влагалище лактобактерий (*L. iners* и *L. crispatus*), количество которых соответствовало пременопаузальному периоду [35]. В других исследованиях сравнивали женщин, получающих гормональную терапию, с теми, кто не использовал МГТ. В одном из них приняли участие 60 женщин в возрасте 41–82 лет, находящихся в постменопаузе, 40 из которых получали МГТ (эстроген и прогестерон) и 20 не получали МГТ. Критерием отбора пациенток являлось отсутствие урогенитальных инфекций и приема антибактериальных препаратов на момент исследования. Результаты показали, что большинство (87%) женщин, принимающих МГТ, имели низкое микробное разнообразие с доминированием 1–3 видов (*L. crispatus* – 49%, *L. iners* – 33%, *L. gasseri* – 13% и *L. jensenii* – 5% случаев) и резистентность к замещению флоры анаэробными микроорганизмами. У пациенток, не использующих гормональную терапию, в 91% случаев влагалище было колонизировано бактериями, относящимися к видам-ассоциантам БВ (*Bacteroides, Prevotella* и *Gardnerella*). Оценка вагинального отделяемого по шкале Ньюджента выявила распространенность БВ в данной группе, которая была намного выше, чем у женщин, получающих терапию (31 и 5,6% соответственно, $p<0{,}001$) [36, 37].

В приведенных выше исследованиях у всех женщин, получавших МГТ, отмечалось доминирование в вагинальном микробиоме лактобактерий, что подтверждает влияние эстрогена на структуру вагинального микробного состава. Кроме того, было продемонстрировано, что женщины, применяющие топическую терапию эстрогенами в виде вагинальных кремов для лечения симптомов ВВА и диспареунии, отмечали улучшение качества жизни и сексуальной удовлетворенности на фоне лечения по сравнению с группой, не применяющей МГТ [38], что расходится с предыдущими данными об отсутствии положительного эффекта экзогенных эстрогенов на нарушения половой функции [39]. Некоторые исследования предполагают, что изменение микрофлоры в результате монотерапии эстрогенами влияет на сексуальное здоровье, однако необходимы более масштабные исследования, чтобы отследить корреляцию изменений вагинальной микробиоты с улучшением сексуального здоровья и качества жизни [40].

Топическая терапия низкодозированными эстрогенами предпочтительна у женщин, предъявляющих жалобы только на локальные симптомы: сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальные кровотечения, диспареунию и снижение либидо [32, 41]. Системная резорбция топических стероидов минимальна, поэтому данную терапию можно проводить в непрерывном режиме при наличии показаний (в течение 6–24 мес) без ограничений для перерывов и последующего возобновления [42]. Монотерапия эстрогенами снижает pH влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся в вагинальной среде после наступления менопаузы, что способствует профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и снижает риск развития симптомов гиперактивного мочевого пузыря [43, 44]. Длительная локальная терапия ГУС не приводит к повышенному риску венозной тромбоэмболии, что было неоднократно продемонстрировано в исследованиях [45], но документальное подтверждение безопасности в российских клинических рекомендациях это не отражает.

Большой выбор эстрогенсодержащих препаратов на международном рынке позволяет врачу подобрать как подходящее действующее вещество, так и удобную форму доставки для каждой конкретной пациентки. В Российской Федерации не зарегистрированы препараты эстрадиола, однако, по данным зарубежных руководств, возможно их применение местно в виде крема, вагинальных свечей или кольца. В обзоре A. Lethaby и соавт. (2016 г.) не выявлено преимуществ одной формы доставки гормона перед другой [41]. Низкие дозы эстрадиола, применяемого в виде вагинального крема, стойко облегчают симптомы ВВА и диспареунии без повышения уровня гормона в сыворотке крови [46, 47]. Вагинальные препараты в низкой дозе (0,1–0,5 мг) применяются 2 раза в неделю и, как правило, не требуют дополнительного назначения гестагенов. Однако у женщин с высоким риском развития рака эндометрия и необходимостью увеличения дозы их применение является обязательным совместно с периодическим ультразвуковым мониторированием состояния слизистой полости матки для предотвращения гиперплазии [30, 32, 33].

В настоящее время активно используются пробиотические препараты в лечении и профилактике дисбиотических состояний. Пробиотики, применяемые в гинекологии, активизируют свой потенциал через различные механизмы восстановления влагалищного гомеостаза путем усиления барьерной функции эпителия, блокирования адгезии патогенных микроорганизмов, снижения pH и влияния на выработку антимикробных пептидов, что формирует местный иммунитет [48]. Терапевтическая эффективность препарата Лактонорм, содержащего ацидофильные лактобактерии штаммов NK_1, NK_2, NK_5, NK_{12}, относящихся к представителям нормальной микрофлоры, была продемонстрирована в исследовании, в котором данный пробиотик применялся для профилактики ВВА у пациенток в менопаузальный период в возрасте 48–78 лет после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов. Включение в комплексную терапию помимо традиционного противовоспалительного протокола вагинальных суппозиториев с живыми ацидофильными лактобактериями наряду с прямым воздействием на микрофлору способствует стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке влагалища и повышению иммунологической реактивности, тем самым снижая выраженность симпто-

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905

мов вагинальной атрофии у пациенток в менопаузальном периоде. Микроскопическое исследование после проведенного лечения пробиотиком у наблюдаемых женщин выявило увеличение количества клеток плоского эпителия на фоне нормального количества лейкоцитов, а при комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого у 95% отмечалось повышение титра лактобактерий (более 10^4 КОЕ/мл) в сравнении с группой послеоперационных пациенток, которые Лактонорм не получали. В группе женщин без лечения пробиотиком более 1/2 (60%) пациенток предъявляли жалобы на дискомфорт, зуд, жжение во влагалище и выделения из половых путей. При бактериологическом исследовании у всех пациенток отмечался рост условно-патогенной флоры в титрах более 10^3–10^4 КОЕ/мл, при микроскопическом исследовании выявлено повышенное количество лейкоцитов, присутствие «ключевых» клеток, что соответствовало клинической картине БВ, у 10% наблюдалось развитие КВВ. Таким образом, применение препарата Лактонорм после оперативных вмешательств, проведенных влагалищным доступом, у женщин в менопаузе с картиной вагинальной атрофии препятствует развитию БВ, является профилактикой развития инфекционных осложнений.

Использование вагинальных препаратов, содержащих лактобактерии, для лечения ВВА у женщин в постменопаузе является относительно новой концепцией. В подборе рациональной пробиотикотерапии необходимо опираться на видовую идентификацию лактобактерий с определением доминирующего вида для лечения патологического состояния и поддержания уникального видового состава вагинальной микробиоты [18].

Локальную терапию эстрогенами можно проводить как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями для восстановления вагинальной микробиоты. На рынке РФ представлены препараты эстриола в различных дозировках – от низкодозированной (1 мг) до ультранизкой (0,03 мг). Особенностью данного средства является его разрешение к применению в старшей возрастной группе (после 60 лет). Способ применения низких доз эстрадиола (0,03–0,5 мг) заключается в его ежедневном применении до купирования нежелательных симптомов, затем с переходом на прием 2–3 раза в неделю [49]. Нет ограничений для перерывов и длительности приема данной группы препаратов. Они не влияют на развитие гиперплазии эндометрия и не требуют назначения гестагенов, в отличие от препаратов эстрадиола. Доказана одинаковая эффективность средств, содержащих эстриол в дозировках 0,2 и 0,03 мг, в лечении ВВА [50].

Эффект вагинальных таблеток, содержащих комбинацию эстриол (0,03 мг) и *L. acidophilus,* рассматривался в рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 87 женщин в постменопаузе с жалобами на вульвовагинальные симптомы. Пациентки были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала комбинацию: вагинальные таблетки эстриол (0,03 мг) и *L. acidophilus*, 2-я группа – плацебо. Было обнаружено статистически значимое улучшение на фоне приема комбинации эстриол + лактобактерии по сравнению с плацебо ($p<0,001$) [51].

Другой особенностью препаратов эстриола в ультранизкой дозировке (0,03 мг) является их разрешение к применению у женщин с раком молочной железы (РМЖ) в анамнезе после консультации онколога. При ярко выраженном ГУС с ВВА и диспареунией возможно проведение коротких курсов локальной терапии эстрогенами. Проведенное исследование, в котором участвовали женщины с РМЖ, принимающие ингибиторы ароматазы, с сопутствующей тяжелой ВВА, выявило транзиторное повышение эстриола в сыворотке крови у 50% больных при использовании препарата эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*. После 1 мес применения наступили значительное облегчение неприятных симптомов, связанных с ВВА ($p<0,001$), увеличение толщины слизистой оболочки влагалища, нормализация pH за счет заселения лактофлорой ($p=0,039$) при снижении концентрации гормона в крови у всех исследуемых женщин. Наряду с разрешением симптомов ВВА препарат показал свою эффективность в отношении лечения диспареунии, что привело к возобновлению сексуальной активности и повышению качества жизни пациенток. Благодаря безопасности применения топическая терапия препаратом эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus* может рассматриваться как безопасная и эффективная для лечения симптомов ГУС у пациенток с РМЖ [52]. Аналогичное исследование также продемонстрировало нивелирование симптомов ВВА и лечение сексуальной дисфункции у женщин, получающих лечение по поводу РМЖ и использующих комбинацию эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*, при незначительных побочных эффектах [52].

Положительный эффект от применения топической терапии эстрогенами может наблюдаться при рецидивирующих инфекциях мочевыделительной системы, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, недержании мочи. Местное использование препарата, содержащего эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*, в сочетании с электромиостимуляцией при ГУС, включавшем ВВА, рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы и стрессовое недержание мочи, продемонстрировало свою эффективность в проведенном исследовании [53]. Метаанализ C. Perrota и соавт. (2008 г.), включающий 9 исследований с участием 3345 женщин, систематизировал роль эстрогенов в лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Пероральное применение препарата оказалось неэффективным (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,88–1,33), а использование вагинальных форм достоверно снижало число случаев инфекционных заболеваний мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе по сравнению с плацебо (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,47–0,86) [54].

В последнее время все больше внимания уделяется дефициту андрогенов в постменопаузе. Понятие «синдром дефицита андрогенов» не должно применяться по отношению к здоровым женщинам, так как отсутствуют данные по пороговым концентрациям андрогенов у женщин и специфические симптомы. Широкое использование препаратов тестостерона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) не рекомендуется ввиду отсутствия точных данных о дозировке и их влиянии на организм женщин. В РФ нет зарегистрированных торговых наименований и отсутствуют рекомендованные схемы лечения в клинических протоколах. По материалам зарубежных источников, возможно краткосрочное лечение пациенток с сексуальной дисфункцией, вызванной снижением полового влечения в постменопаузе, что в настоящий момент является единственным показанием для препаратов этой группы. Недостаточно данных о длительных курсах лечения таких пациенток, в том числе рисков развития рака эндометрия, РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний, влияния на метаболизм и вагинальную микробиоту. Все исследования ограничены временем (до 24 мес). Прежде чем рассматривать терапию андрогенами как потенциальный вариант лечения ВВА, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить дозу и безопасный уровень сывороточного тестостерона для последующего наблюдения [49]. В случае проведения лечения тестостероном в дозах, близких к физиологическим, по поводу сниженного сексуального влечения необходимо измерить исходную концентрацию общего тестостерона до начала лечения, а затем через 3–6 нед после начала терапии. При отсутствии благоприятных эффектов в течение 6 мес лечение следует прекратить [33].

Локальное применение ДГЭА может также оказывать положительный эффект при ВВА. Механизм действия ДГЭА на эпителий влагалища и сексуальное здоровье, вероятно, обусловлен ароматизацией андростендиона и тестостерона до эстрона (E_1) и эстрадиола (E_2) [55]. После наступления менопаузы ДГЭА становится единственным источником эстрогенов и андрогенов, преобразующихся в периферических тканях, что делает поставку экзогенного ДГЭА единственным способом коррекции этого дефицита. По сравнению с низкодозированным вагинальным эстрогеном (10 мг эстрадиола) ДГЭА, используемый в дозировке 6,5 мг 0,5% геля в сутки, по-видимому, вызывает более низкое повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови [56], что может быть использовано в качестве экспериментальной терапии у пациенток с ВВА.

При наличии абсолютных противопоказаний к использованию гормональной терапии, а также настойчивом желании женщины может быть предложена топическая терапия вагинальными лубрикантами [2]. Различные увлажняющие компоненты, входящие в состав средств, при регулярном использовании могут обеспечивать эффективное облегчение неприятных симптомов при развитии ВВА и диспареунии. Применение данных препаратов не решает основную проблему, а лишь на время облегчает неприятные симптомы. Было показано, что вагинальные лубриканты не уменьшают симптомы инфекций мочевыделительной системы, а также могут отрицательно влиять на вагинальный эпителий и микробиоту влагалища, провоцируя развитие КВВ и БВ [57].

В проводимых исследованиях использование препаратов фитоэстрогенов показало низкую и недостаточную эффективность по сравнению с эстрогенами, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения возможности применения изофлавоноидов в лечении ГУС [58].

Что касается физических методов терапии ГУС, ведутся исследования по применению лазера. Отсутствие данных с высоким уровнем доказательности по безопасному долгосрочному применению этого способа для лечения ГУС в настоящее время ограничивает действия врачей, и метод не рекомендуется для рутинного использования. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США не одобрило данный метод для лечения ВВА [59].

Заключение

Исследования, касающиеся изменения вагинальной микробиоты в период перименопаузы, активно проводились в течение последних десятилетий. Появление новейших молекулярно-генетических методов диагностики позволило ученым классифицировать и оценить разнообразие видов, населяющих вагинальный локус. Микробиологический состав влагалища у женщин старшей возрастной группы кардинально отличается от состава влагалища женщин репродуктивного возраста вследствие замещения лактофлоры на аэробные и анаэробные микроорганизмы, что в условиях эстрогенодефицита обусловливает развитие симптомов, связанных с ГУС. На сегодняшний день МГТ является самым эффективным методом лечения проявлений, связанных с ВВА, диспареунией и сексуальной дисфункцией. Применение пероральных и топических пробиотиков в комбинации с эстрогенами для восстановления влагалищного микробиома женщин в постменопаузе является перспективным методом лечения и диктует необходимость проведения дополнительных исследований с большим объемом выборки для дальнейшего изучения этих терапевтических средств на предмет их безопасности и эффективности с целью улучшения качества жизни женщин в один из самых уязвимых периодов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. World population ageing 2019. Highlights. New York City (NY): United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019 (ST/ESA/SER.A/430) Available at: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf. Accessed: November 2019.
2. Portman D, Gass M. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014;21:1063-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
3. Oge T, Hassa H, Aydin Y, et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. *Climacteric.* 2013;16:646-52. DOI:10.3109/13697137.2012.756467
4. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, et al. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med.* 2015;21(2):65-71. DOI:10.6118/jmm.2015.21.2.65
5. Lamont R, Sobel J, Akins R, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533-49. DOI:10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
6. Soules M, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric.* 2001;4:267-72.
7. Van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *Plos ONE.* 2014;9(8):e105998. DOI:10.1371/journal.pone.0105998
8. Доброхотова Ю.Э., Затикян Н.Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2007;2:10-2 [Dobrokhotova IuE, Zatikian NG. Mikroekologiia i zashchitnye mekhanizmy vlagalishcha. *Akusherstvo, ginekologiia i reproduktsiia.* 2007;2:10-2 (in Russian)].
9. Brubaker P. Linking the gut microbiome to metabolism through endocrine hormones. *Endocrinology.* 2018;59(8):2978-9. DOI:10.1210/en.2018-00577
10. Saba E, Origoni M, Taccagni G, et al. Productive HIV-1 infection of human cervical tissue ex vivo is associated with the secretory phase of the menstrual cycle. *Mucosal Immunol.* 2013;6(6):1081-90. DOI:10.1038/mi.2013.2
11. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril.* 2003;79:925-31. DOI:10.1016/s0015-0282(02)04923-3
12. Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, et al. Effects of longterm high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor-alpha and -beta expression of young women. *Int J Impot Res.* 2013;25:172-7. DOI:10.1038/ijir.2013.9
13. Nappi R, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014;17:3-9. DOI:10.3109/13697137.2013.871696
14. Sturdee D, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13:509-22. DOI:10.3109/ 13697137.2010.522875
15. Brotman R, Shardell M, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21:450-8. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a4690b
16. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl. 1(Suppl. 1):4680-7. DOI:10.1073/pnas.1002611107

17. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109(1):34-43. DOI:10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x
18. Brotman R, Shardell M, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21:450-8. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a4690b
19. Drew O, Sherrard J. Sexually transmitted infections in the older woman. *Menopause Int.* 2008;14(3):134-5. DOI:10.1258/mi.2008.008020
20. Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2147-52. DOI:10.1128/jcm.40.6.2147-2152.2002
21. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41(3):326-8. DOI:10.1111/j.1479-828x.2001.tb01238.x
22. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:263-7. DOI:10.1097/LGT.0b013e3182241f1a
23. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis.* 2002;186(12):1770-80. DOI:10.1086/345761
24. Huang AJ, Moore EE, Boyko EJ, et al. Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause.* 2010;17(1):121-6. DOI:10.1097/gme.0b013e3181acb9ed
25. Taylor-Robinson D, McCaffrey M, Pitkin J, et al. Bacterial vaginosis in climacteric and menopausal women. *Int J STD AIDS.* 2002;13(7):449-52. DOI:10.1258/09564620260079581
26. Hummelen R, Macklaim J, Bisanz J, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *Plos ONE.* 2011;6(11):e26602. DOI:10.1371/journal.pone.0026602
27. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2
28. Nazarko L. Recurrent urinary tract infection in older women: an evidencebased approach. *Br J Community Nurs.* 2013;18:407-12. DOI:10.12968/bjcn.2013.18.8.407
29. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J.* 2016;27:723-33. DOI:10.1007/s00192-015-2847-x
30. Baber R, Panay N, Fenton A, et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-50. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166
31. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult conservative management. Ed. P Abrams, L Cardozo, S Khoury, A Wein. International consultation on urinary incontinence. 5th ed. Plymbridge, UK: Health Publications Ltd., 2013; p. 1101-95.
32. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. №15-4/10/2-5804 [Menopauzal'naia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 2 oktiabria 2015 g. №15-4/10/2-5804 (in Russian)].
33. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16(2):203-4. DOI:10.3109/13697137.2013.771520
34. Larsen B, Markovetz AJ, Galask RP. Relationship of vaginal cytology to alterations of the vaginal microflora of rats during the estrous cycle. *Appl Environ Microbiol.* 1977;33(3):556-62. DOI:10.1128/AEM.33.3.556-562.1977
35. Devillard E, Burton JP, Hammond JA, et al. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(1):76-81. DOI:10.1016/j.ejogrb.2004.02.001
36. Ginkel PD, Soper DE, Bump RC, Dalton HP. Vaginal flora in postmenopausal women: the effect of estrogen replacement. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1993;1(2):94-7. DOI:10.1155/S1064744993000225
37. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* 2005;51(9):777-81. DOI:10.1139/w05-070
38. Setty P, Redekal L, Warren MP. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City. *Menopause.* 2016;23(1):7-10. DOI:10.1097/GME.0000000000000493
39. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simoes RS, et al. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(2):85-9.
40. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *J Sex Med.* 2005;2 (Suppl. 3):154-65. DOI:10.1111/j.1743-6109.2005.00131.x
41. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD001500. DOI:10.1002/14651858.CD001500.pub3
42. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric.* 2012;15:267-74. DOI:10.3109/13697137.2012.657589
43. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas.* 2017;99:43-6. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.004
44. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;143:223-30. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.09.005
45. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists & American college of endocrinology position statement on menopause-2017 Update. *Endocr Pract.* 2017;23(7):869-80. DOI:10.4158/EP171828.PS
46. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, et al. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause.* 2017;24(5):510-6. DOI:10.1097/GME.0000000000000790
47. Constantine GD, Bouchard C, Pickar JH, et al. Consistency of effect with a low-dose, estradiol vaginal capsule (TX-004HR): evaluating improvement in vaginal physiology and moderate-to-severe dyspareunia in subgroups of postmenopausal women. *J Women's Health.* 2017;26(6):616-23. DOI:10.1089/jwh.2016.6187
48. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(3):353-77. DOI:10.1093/humupd/dmu065.U
49. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(7):821-35. DOI:10.1080/14656566.2019.1574752
50. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas.* 2012;71(4):360-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2011.12.022
51. Jaisamrarn U, Triratanachat S, Chaikittisilpa S, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2013;16(3):347-55. DOI:10.3109/13697137.2013.769097
52. Donders G, Bellen G, Neven P, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(10):2023-8. DOI:10.1007/s10096-015-2447-1
53. Buchholz S, Mogele M, Lintermans A, et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric.* 2015;18(2):252-9. DOI:10.3109/13697137.2014.991301
54. Perrota C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2

55. Labrie F, Belanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(6):702-12. DOI:10.1097/GME.0000000000000808
56. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23(3):243-56. DOI:10.1097/GME.0000000000000571
57. Brown JM, Hess KL, Brown S, et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):773-80. DOI:10.1097/AOG.0b013e31828786f8
58. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, et al. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas.* 2014;78(3):205-11. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.04.007
59. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(5):681-5. DOI:10.1007/s00192-017-3282-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200875

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорожденных на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины

В.М. Коденцова✉[1], Д.В. Рисник[2], С.В. Павлович[3], О.Б. Ладодо[3]

[1]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

У значительной части беременных и кормящих женщин имеется недостаток одновременно нескольких микронутриентов (витамин D, группа B, йод, железо и др.). Секреция витаминов A, E, D, C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, йода и селена в грудное молоко снижается при их недостаточном потреблении и недостаточной обеспеченности ими кормящей матери. Содержание фолатов, кальция, магния, фосфора в грудном молоке поддерживается даже при их недостаточности у матери, однако обогащение ими рациона во время кормления грудью, улучшая статус матери, предотвращает истощение запасов в ее организме. Содержание железа и цинка в грудном молоке определяется статусом матери, сформировавшимся во время беременности. Прием витаминно-минеральных комплексов или обогащенных микронутриентами пищевых продуктов в прегравидарный период, в течение беременности и лактации приводит к улучшению обеспеченности женщины и ее ребенка за счет повышения содержания витаминов, йода и селена в грудном молоке. Использование витаминно-минеральных комплексов является эффективным способом не только устранения множественного дефицита микронутриентов в рационе и улучшения статуса кормящей женщины, но и оптимизации витаминного состава грудного молока и обеспеченности ребенка на исключительно естественном вскармливании.

Ключевые слова: витамины, макроэлементы, микроэлементы, кормящие женщины, грудное молоко, витаминно-минеральный статус ребенка, витаминно-минеральные комплексы, обогащенные пищевые продукты

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В., Павлович С.В., Ладодо О.Б. Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорожденных на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины. Гинекология. 2021; 23 (3): 222–230. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200875

REVIEW

Optimization of the micronutrients sufficiency of feeding women and children on exclusively breastfeeding by enriching of the woman diet

Vera M. Kodentsova✉[1], Dmitry V. Risnik[2], Stanislav V. Pavlovich[3], Olga B. Ladodo[3]

[1]Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[3]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

A significant part of pregnant and lactating women have a lack of several micronutrients at once (vitamin D, group B, iodine, iron, etc.). The secretion of vitamins A, E, D, C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, iodine and selenium into breast milk decreases with their insufficient consumption and insufficient provision of the nursing mother. The content of folates, calcium, magnesium, phosphorus in breast milk is maintained even if they are insufficient in the mother, however, enriching the diet with them during breastfeeding, improving the status of the mother, prevents the depletion of reserves in her body. The iron and zinc content in breast milk is determined by the mother's status during pregnancy. The intake

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Коденцова Вера Митрофановна** – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: kodentsova@ion.ru; ORCID: 0000-0002-5288-1132

Рисник Дмитрий Владимирович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. каф. биофизики биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: biant3@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3389-8115

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Ладодо Ольга Борисовна – канд. мед. наук, рук. Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_ladodo@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4720-7231

✉**Vera M. Kodentsova** – D. Sci. (Biol.), Prof., Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. E-mail: kodentsova@ion.ru; ORCID: 0000-0002-5288-1132

Dmitry V. Risnik – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: biant3@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3389-8115

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Olga B. Ladodo – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o_ladodo@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4720-7231

of vitamin-mineral supplements or food products enriched with micronutrients during the pregravid period, during pregnancy and lactation leads to an improvement in the provision of a woman and her child by increasing the content of vitamins, iodine and selenium in breast milk. The use of vitamin-mineral supplements is an effective way not only to eliminate multiple micronutrient deficiencies in the diet and improve the status of a lactating woman, but also to optimize the vitamin composition of breast milk and the provision of an exclusively breastfed baby.

Keywords: vitamins, macronutrients, microelements, lactating women, breast milk, vitamin and mineral status of a child, vitamin-mineral supplements, fortified foods
For citation: Kodentsova VM, Risnik DV, Pavlovich SV, Ladodo OB. Optimization of the micronutrients sufficiency of feeding women and children on exclusively breastfeeding by enriching of the woman diet. Gynecology. 2021; 23 (3): 222–230. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200875

Недостаток микроэлементов у матери или в ее рационе приводит к снижению их концентрации в грудном молоке, что неблагоприятно отражается на состоянии здоровья младенца. Грудное вскармливание имеет исключительное значение для здоровья и оптимального развития ребенка, поэтому необходимо, чтобы статус питания и потребление пищевых веществ кормящей матерью были адекватными для удовлетворения собственной, увеличенной во время лактации, потребности и обеспечения в молоке достаточного их количества для удовлетворения потребностей ребенка. Однако рационы кормящих россиянок не всегда обеспечивают необходимое потребление витаминов и минеральных веществ [1].

Таблица 1. Клинические признаки микронутриентной недостаточности у кормящих женщин

Table 1. Clinical signs of micronutrient deficiency in nursing women

Клинический признак	Недостаточность витамина и/или минерального вещества
Бледность кожи и слизистых	C, B_{12}, PP, фолат, биотин, A, Fe, Zn
Сухость кожи	C, B_6, биотин, A, Fe
Себорейное шелушение кожи	B_2, B_6, биотин, A, Zn, Mn
Кожные высыпания (угри, фурункулы)	B6, PP, A, D, Fe
Склонность к геморрагиям	C, E, K, Cu
Проблемы с волосами (сухость, тусклость, выпадение, перхоть), ногтями	B_6, биотин, A, D, Fe, Zn, Mn
Конъюнктивит	B_2, B_6, A
Светобоязнь, нарушение сумеречного зрения	A, B_2
Поперечные трещинки на губах (хейлоз)	B_2, B_6, PP, Zn
Заеды – заболевание слизистой оболочки и кожи в уголках рта (ангулярный стоматит)	B_2, B_6, Fe
Гипертрофия сосочков языка	B_2, B_6, PP
Воспаление языка, ярко-красная окраска	B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, биотин, фолат
Снижение аппетита	A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, биотин, Mn
Тошнота	B_1, B_6, Mg, Fe, Mn
Диспептические расстройства, поносы, нарушение моторики кишечника	B_{12}, PP, фолат, A, Mg, Fe, Zn, Mn
Периферические полиневриты	B_1, B_6
Судороги	B_6, Ca, Mg
Нарушения чувствительности, ощущения покалывания, жжения, «ползания мурашек»	B_1, B_{12}, D, Ca, Mg, K, I
Повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности	C, B_1, B_2, B_{12}, A, E, Fe, Mg, K, I
Раздражительность, беспокойство, повышенная возбудимость	C, B_1, B_6, B_{12}, PP, биотин, Ca, Fe, Mg, I, Cr
Высокая восприимчивость к инфекциям	C, A, D, Fe, Zn, I
Бессонница	B_6, PP, D
Сниженный уровень гемоглобина в крови	B_6, B_9, B_{12}, Fe, Zn

Цель исследования – характеристика обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и детей грудного возраста, а также оценка возможности оптимизации витаминного и минерального состава грудного молока и обеспеченности организма младенца посредством обогащения рациона женщины.

Поиск анализируемой литературы осуществлялся с использованием систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka по ключевым словам «breastfeeding infant», «lactation», «vitamin», «iron», «minerals», «deficiency», «supplement», а также их эквивалентам на русском языке преимущественно за последние 10 лет, за исключением исследований, имеющих принципиальное значение.

Клинические симптомы дефицита микронутриентов у кормящих женщин и детей, получающих исключительно грудное вскармливание

Все 13 витаминов и эссенциальные минеральные вещества должны поступать в организм ежедневно в количествах, обеспечивающих физиологическую потребность. Хотя каждый витамин выполняет в организме строго присущую только ему функцию и не может заменить другой витамин, дефицит одного микронутриента может нарушать функцию других микронутриентов. Это объясняется тем, что все микронутриентзависимые процессы в организме взаимосвязаны между собой и сплетаются в сложную, многократно пересекающуюся «метаболическую сеть микронутриентов» [2]. Для образования физиологически или метаболически активной коферментной формы любого из поступившего с пищей витамина необходима адекватная обеспеченность другими микронутриентами, участвующими в ферментативной реакции. Выраженный дефицит эссенциальных микронутриентов (витаминов и ряда макро- и микроэлементов) приводит к нарушению всех функций организма.

Для выявления гиповитаминозов и гипомикроэлементозов используют визуальный осмотр. Клинические симптомы дефицита отдельных витаминов достаточно подробно описаны в литературе. Хотя в большинстве случаев используемые показатели не являются специфичными для состояний гиповитаминоза, а их изменения могут возникать вследствие других причин как алиментарной, так и другой природы, тем не менее они могут оказаться полезными для установления причинной зависимости при использовании других способов оценки витаминной обеспеченности. На практике человек редко испытывает изолированный дефицит какого-либо одного микронутриента. Скомпонованные по клиническому проявлению данные по проявлению микронутриентной недостаточности у кормящих женщин и младенцев на естественном вскармливании, представленные в табл. 1 и 2, показывают, что один и тот же симптом может быть вызван разными причинами, среди которых и недостаток отдельных микронутриентов или одновременно нескольких. Приведенные сведения показывают, каким образом возникает «сеть причинности» заболеваний.

Таблица 2. Некоторые клинические симптомы недостаточности микронутриентов у детей на естественном вскармливании при выраженном дефиците микронутриентов у кормящих матерей и/или низком уровне витаминов и микроэлементов в грудном молоке [3–10]

Table 2. Some clinical symptoms of micronutrient deficiency in breastfed children if there is severe micronutrient deficiency in nursing mothers and/or low levels of vitamins and trace elements in breast milk [3–10]

Клинический признак	Недостаточность витамина и/или минерального вещества
Отставание в росте	B_2, I, Se
Дерматологические проявления	B_2, B_6
Задержка или регресс развития	B_{12}
Задержка развития крупной и мелкой моторики	Группа B, D, Fe, Zn, I
Неврологические и поведенческие отклонения	B_2, B_6, Fe
Беспокойство, повышенная возбудимость	B_6, B_{12}, D
Высокая восприимчивость к инфекциям	C, A, D, Fe, Zn, I
Анемия	B_2, B_6, B_9, B_{12}, Fe, Zn

Антропометрические показатели детей могут снижаться постепенно задолго до появления каких-либо других клинических проявлений дефицита витаминов (B_{12} и др.) [11]. Степень нарушения развития моторики была обратно пропорционально ассоциирована с уровнями функционально связанных между собой витаминов группы B (B_2, B_6, B_{12}) в крови ребенка на естественном вскармливании и положительно связана с метаболическими маркерами дефицита витаминов группы B – гомоцистеином и метилмалоновым диальдегидом [4].

Обеспеченность микронутриентами кормящих женщин и младенцев на исключительно грудном вскармливании

Более надежными способами оценки обеспеченности микронутриентами являются данные о потреблении с рационом путем расчета с использованием данных таблиц химического состава пищевых продуктов, а также измерение концентрации в крови, моче, грудном молоке.

Результаты оценки обеспеченности витаминами беременных, кормящих женщин и младенцев по уровню в крови трудоемки, немногочисленны и чаще затрагивают какой-либо один витамин.

По результатам определения витаминов A, E, C, B_2, B_{12}, D, фолатов и каротиноидов в плазме крови в случайной выборке, включающей 187 беременных женщин из Москвы, Химок, Рязани и Республики Саха (Якутия), оказалось, что адекватно обеспечены всеми исследованными витаминами не более 15% женщин, а дефицит 3 и более витаминов (полигиповитаминоз) обнаруживался у 20–40% обследованных [12, 13]. Встречаемость дефицита отдельных витаминов уменьшалась в ряду D>β-каротин>B_2>E>B_9. У москвичек дефицита витаминов C и B_{12} не было. Наиболее часто встречался одновременный недостаток витаминов D, B_2 и β-каротина. Частота и глубина недостатка витаминов у женщин, не принимающих витаминные комплексы, повышались по мере увеличения срока беременности. Таким образом, для значительной части беременных и кормящих женщин характерна множественная микронутриентная недостаточность – недостаток сразу нескольких витаминов и минеральных веществ.

Только примерно 1/3 из 55 в случайной выборке обследованных в Архангельске рожениц были адекватно обеспечены витамином D, при этом статус витамина D у новорожденных был заметно хуже, чем у матерей [14]. Глубокий дефицит витамина D выявили у 55,0%, дефицит – у 35,0%, недостаточность – у 10,0% обследованных детей [15].

Более чем у 1/2 из 123 обследованных в Саратове не принимавших витаминно-минеральные комплексы (ВМК) в ходе беременности кормящих женщин, 2/3 из которых в конце беременности имели одновременный дефицит 3 витаминов, обнаружен сниженный уровень в грудном молоке витаминов C и B_1, а медиана концентрации витамина A, равная 320 мкг/л, находилась вблизи нижней границы нормального уровня этого витамина [16].

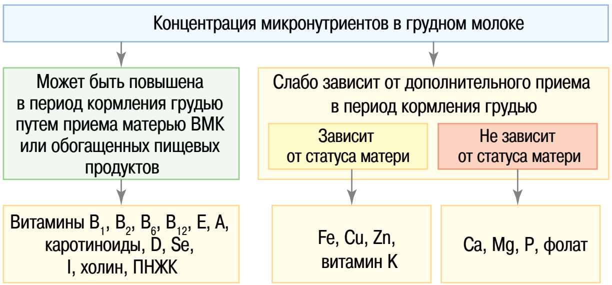
Зависимость содержания витаминов, йода и селена в грудном молоке от их потребления кормящими женщинами

На основании наблюдательных и интервенционных исследований установлено, что количество витаминов в молозиве и молоке (A, E, C, D и большинство витаминов группы B) зависит от витаминного статуса матери, который, в свою очередь, зависит от их текущего потребления с рационом и приверженности здоровому образу жизни [17]. Зависимость концентрации витаминов, йода и селена в молоке от потребления матерью обычно имеет вид кривой насыщения, т.е. при высоком потреблении достигает максимума, выходя на плато [18]. Имеется четкая пропорциональная зависимость между содержанием витаминов C, A, B_1, B_2 в рационе и суточной секрецией с грудным молоком как у преждевременно родивших женщин (n=43), так и у родивших в срок (n=35) [19]. Увеличение потребления витаминов: A – в диапазоне 270–10 000 РЭ, B_1 – в диапазоне 0,4–4,7 мг, B_2 – в диапазоне 0,85–8 мг – приводило к пропорциональному увеличению их суточного выделения с грудным молоком [19]. Это позволило использовать суточную секрецию или концентрацию витаминов, йода и селена в грудном молоке в качестве неинвазивного метода оценки обеспеченности этими микронутриентами кормящей женщины и одновременно получать информацию о потреблении витаминов, йода и селена ребенком. Критерием достаточной обеспеченности организма кормящей женщины является суточная секреция с грудным молоком витаминов: A – >130 мкг, B_1 – >100 мкг, B_2 (рибофлавин) – >130 мкг, E (сумма токоферолов) – >750 мкг, B_6 (пиридоксальфосфат) – >60 мкг [19]. Оказалось, что концентрация витаминов A и E в грудном молоке – даже более ранний чувствительный маркер статуса питания матери, чем концентрация соответствующих витаминов в крови [20], поскольку при недостатке в рационе их концентрация в грудном молоке уменьшалась, а в сыворотке крови еще оставалась на нормальном уровне. Концентрация ретинола, соотнесенная с жиром молока, даже в случайно отобранных образцах молока кормящих женщин, может использоваться как популяционный индикатор статуса витамина A или как маркер ответа на обогащение рациона витамином A [21]. О недостаточной обеспеченности витамином A свидетельствует его концентрация <1,05 мкмоль/л грудного молока и/или <8 мкг/г жира [22], в молозиве – <60 мкг/дл [23].

Содержание общего витамина D (холекальциферол и 25-гидроксивитамин D) в молоке коррелирует с потреблением этого витамина кормящей женщиной, а также зависит от степени его эндогенного синтеза в коже под действием ультрафиолетового облучения. Облучение ультрафиолетом

Рис. 1. Классификация микронутриентов грудного молока в зависимости от возможности повышения их концентрации посредством приема матерью ВМК или обогащенных пищевых продуктов.

Fig. 1. Classification of micronutrients in breast milk, depending on the possibility of increasing their concentration through the mother's intake of VMC or fortified foods.



Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

всего тела женщин (1,5-кратная минимальная эритемальная доза, вызывающая покраснение кожи, исчезающее в течение суток) через 24 ч привело не только к повышению концентрации витамина D в сыворотке крови матерей, но и к заметному увеличению этого витамина в молоке – в 23 раза по сравнению с его исходным уровнем. Повышенная концентрация сохранялась и через 48 ч, в течение 2 нед происходило снижение [24].

Концентрация йода в грудном молоке в большей степени зависит от текущего (current), существующего в настоящее время потребления йода с пищей, чем от статуса матери [9]. Концентрация йода в грудном молоке женщин, ежедневно получавших по 75 или 150 мкг йода, в 1,3 и 1,7 раза превышала таковую в молоке женщин, не принимавших йод дополнительно [25]. При установленном дефиците у матери и/или ребенка концентрация йода в грудном молоке низкая и составляет 9–32 мкг/л [26]. Концентрация йода в грудном молоке около 150 мкг/л в течение первых 6 мес лактации обеспечивает потребность в йоде младенцев и предотвращает последствия дефицита йода для его развития [27]. Концентрация йода в грудном молоке также является более чувствительным индикатором йодного статуса ребенка по сравнению с йодоурией у младенца [28]. Уровень йода в моче новорожденных превышал 230 мкг/л (114–310 мкг/л) при концентрации йода в грудном молоке >100 мкг/л, у женщин с дефицитом йода (<100 мкг/л молока) – 76 мкг/л (41–140 мкг/л) [28]. В периоды беременности и грудного вскармливания женщинам, проживающим на территориях йодного дефицита, Всемирная организация здравоохранения рекомендует назначать препараты калия йодида [29]. В клинических рекомендациях «Нормальная беременность» рекомендовано принимать препараты йода на протяжении всей беременности в дозе 200 мкг в день 30–32].

Концентрация селена в грудном молоке зависит от его потребления матерью [9]. При подтвержденном дефиците у матери и/или ребенка концентрация селена в грудном молоке не превышает 6 мкг/л [26].

Зависимость содержания макро- и микроэлементов от статуса кормящих женщин

За исключением йода и селена, минеральный состав молока (кальций, фосфор, магний, цинк, железо, медь, марганец) слабо зависит от текущего потребления минеральных веществ кормящей матерью, а в случае макроэлементов – и от ее минерального статуса. Макро- и микроэлементный состав грудного молока остается практически постоянным даже при недостаточном текущем потреблении элементов с рационом, что в результате приводит к снижению обеспеченности матери этими минеральными веществами, т.е. истощает организм кормящей женщины. Это означает, что организм женщины должен быть насыщен эссенциальными минеральными веществами еще до начала кормления ребенка грудью.

Классификация микронутриентов грудного молока на основе возможности их модификации

Микронутриенты грудного молока в зависимости от возможности алиментарного воздействия на их концентрацию можно разделить на несколько категорий (рис. 1).

К 1-й категории относятся витамины B_1, B_2, B_6, B_{12}, A, D, каротиноиды, а также йод и селен, запасы которых у плода относительно низки, и грудное молоко является основным источником для младенца [29, 33, 34]. Концентрацию этих витаминов в грудном молоке и статус младенца можно улучшить за счет увеличения потребления микронутриентов матерью, особенно у женщин с недостаточностью перечисленных микронутриентов.

Во 2-ю категорию входят фолиевая кислота и микроэлементы (железо, цинк, медь). У женщин с железодефицитной анемией концентрация железа в грудном молоке ниже, чем у здоровых женщин (0,78±0,14 против 1,6±0,08 мг/дл [35], по другим данным – 10,6±1,3 мкмоль/л против 13,6±1,3 мкмоль/л [36]). Концентрация железа в образцах молока, полученных от матерей, которые во время беременности ежедневно принимали содержащие железо добавки (т.е. были лучше обеспечены этим микроэлементом), была в 2,6 раза выше, чем в образцах молока матерей, не принимавших добавки (7,36±9,10 против 2,83±6,36 мг/л; p=0,002) [37]. Саплементация кормящих матерей, хотя и слабо, влияет на концентрацию в грудном молоке, но поддерживает ее собственный статус [18]. Кроме того, в молоке были обнаружены более высокие уровни лактоферрина [38].

Концентрация в грудном молоке кальция, фосфора, магния, фолата не зависит от статуса матери и поддерживается даже при наличии их недостаточности [18], поэтому женщина, исходно испытывающая недостаточность этих микронутриентов во время беременности, подвержена дальнейшему истощению во время кормления грудью.

Обогащение рациона кормящих женщин микронутриентами

Действующие в настоящее время как российские, так и зарубежные рекомендации по обогащению рациона беременной и кормящей женщины касаются раздельного или сочетанного применения железа и фолиевой кислоты, а также витамина D. На самом деле этого недостаточно по нескольким причинам. Во-первых, женщины в нашей стране испытывают недостаток не только указанных микронутриентов, но и целого ряда других. Во-вторых, при наличии множественной микронутриентной недостаточности прием только витамина D при имеющемся дефиците витамина B_2 и магния менее эффективен, так как снижается синтез гидроксилированных транспортной и гормональной форм этого витамина [39–41]. Именно поэтому прием ВМК или включение в рацион обогащенных комплексом микронутриентов пищевых продуктов является предпочтительным, соответствующим существующей проблеме способом восполнения недостаточного потребления витаминов и минеральных веществ. Кратко остановимся на примерах такого обогащения.

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200875

Витаминно-минеральные комплексы

В ходе исследования фактического питания и химического состава рационов 74 кормящих, родивших доношенных детей женщин, среди которых 55% принимали ВМК, специально предназначенные для беременных и/или кормящих женщин, обнаружено, что у матерей, не принимавших ВМК, потребление магния, кальция, железа, витаминов С, B_1, B_2, РР не достигало рекомендуемых норм; прием ВМК обеспечил необходимое потребление микронутриентов, за исключением кальция [1]. Дополнительный прием ВМК во время лактации позволяет полностью покрыть рекомендуемые нормы потребления витаминов для кормящих женщин [42].

Витамины B_1, B_2, B_6 и А, принятые женщиной в составе витаминного комплекса, содержащего витамины в дозе около 100% от рекомендуемой нормы потребления, через 2–4 ч после приема повышались в грудном молоке [43].

Среди женщин, принимавших ВМК в течение беременности и кормления грудью, доля обеспеченных всеми витаминами была выше, а частота полигиповитаминозов, наоборот, ниже по сравнению с женщинами, не принимавшими ВМК [42, 44]. Суточная секреция витаминов С, B_1 и B_2 с грудным молоком родивших в срок женщин на 3–10-й день жизни ребенка, дополнительно не принимавших ВМК в течение беременности и кормления грудью, была ниже по сравнению с таковой у матерей, принимавших ВМК, а количество выделяемых витаминов покрывало потребность собственного ребенка не более чем наполовину [45].

Среди родивших женщин, принимавших ВМК в течение беременности и продолживших прием после рождения ребенка (n=14), концентрация витаминов в среднем в 2 раза превышала таковую у женщин (n=12), прекративших прием витаминов сразу же после рождения ребенка [42]. Отмена приема ВМК приводила к снижению витаминов в грудном молоке до уровня, характерного для женщин, не принимавших витамины в период беременности [45]. Это подтверждается данными других авторов, обнаруживших, что «вымывание» из организма некоторых витаминов группы В происходит уже через 48 ч после отмены их приема [46]. Среди грудных детей, чьи матери принимали ВМК в течение беременности, но прекратили их прием сразу после рождения ребенка, у всех детей по экскреции с мочой выявлен недостаток витаминов B_1 и B_2, и только 29% обследованных были обеспечены витамином С [45].

По некоторым данным, прием матерью во время лактации железосодержащих ВМК не влиял на содержание железа в грудном молоке [47], согласно другим – дополнительный прием железа кормящими женщинами с анемией приводил к увеличению содержания этого микроэлемента в молоке [48].

Обогащенные пищевые продукты

Не менее важным и не требующим изменения пищевых привычек способом повышения микронутриентной ценности рациона является использование в питании обогащенных пищевых продуктов массового потребления (спроса), одна порция которых содержит от 15 до 50% от рекомендуемого суточного потребления микронутриентов, или специализированных, также обогащенных витаминами и минеральными веществами, пищевых продуктов для беременных и кормящих женщин.

Включение в рацион (без ограничений) кормящих камбоджийских женщин рыбного соуса, обогащенного витамином B_1 и железом [железа (III) натриевый комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты], сопровождалось увеличением его содержания в грудном молоке [49]. Согласно исследованиям, проведенным в Африке (Гамбия), показатели рибофлавинового статуса у грудных детей матерей, страдающих биохимически подтвержденным дефицитом витамина B_2, нормализовались через несколько дней после включения в рацион матери печенья, содержащего 1 мг рибофлавина [18].

Содержание йода в грудном молоке повышается у женщин при использовании для приготовления пищи йодированной соли. В странах, осуществляющих программу обязательного йодирования соли, использование йодированной соли взамен обычной обеспечивает достаточное количество йода для кормящих женщин и – через грудное молоко – их младенцев [50]. В регионах, в которых более 90% семей используют йодированную соль, концентрация йода в женском молоке варьирует в пределах 117–155 мкг/л [51]. На основании исследований йодоурии у кормящих женщин и их младенцев сделан вывод, что в странах, проводящих обогащение соли йодом, нет необходимости использовать добавки йода кормящим матерям [52]. Однако в домашних условиях йодированную соль используют только 17% беременных россиянок [29].

Заключение

Множественный одновременный дефицит нескольких микронутриентов (витаминов, йода, железа, цинка и др.) требует решения, особенно среди женщин, соблюдающих всевозможные диеты, ограничивающие энергетическую ценность рациона, потребление мяса и/или молока. Недостаточная обеспеченность микронутриентами организма кормящей женщины приводит к сниженной секреции микронутриентов с молоком, последствием чего становится недостаточное потребление микронутриентов младенцами на исключительно грудном вскармливании, что приводит к развитию дефицита у грудного ребенка.

Несмотря на отсутствие надежных метаанализов по оценке эффективности с большим числом участниц [53], очевидно, что применение многокомпонентных ВМК (мультимикронутриентные добавки) или специализированных пищевых продуктов является правильным подходом для решения этой проблемы. Представленные в статье данные демонстрируют пользу и доказывают необходимость обогащения микронутриентами рациона женщин, которые относятся к группе риска недостаточности микронутриентов во время беременности и кормления грудью. Оптимизация витаминного статуса кормящей женщины и, следовательно, выделяемого молока, является естественным, максимально сохраняющим преимущества грудного вскармливания и одновременно безопасным способом улучшения витаминной обеспеченности организма грудных детей [54].

«Сеть причинности» заболеваний, сплетенная из одновременного дефицита сразу нескольких микронутриентов, предполагает комплементарную ей «сеть условий, обеспечивающих предотвращение любого заболевания», т.е. адекватную или оптимальную обеспеченность организма всеми эссенциальными микронутриентами, что будет способствовать эффективному превращению каждого витамина в его биологически активную коферментную форму и, соответственно, поддержит осуществление всех витаминзависимых процессов в организме [2]. Необходимым условием осуществления функций йода является адекватное потребление витаминов B_2, B_{12}, РР, А, цинка, селена, меди, железа, кальция и магния [55], для проявления биологического действия железа требуется адекватная обеспеченность организма йодом, марганцем, медью, хромом, витаминами С, B_2, B_6 [56].

Даже для устранения клинических признаков дефицита отдельных витаминов требуется определенное время. Так, у большинства детей назначение витамина B_{12} быстро восстанавливало поведенческие реакции, через 1–2 нед они нормализовались, анемия исчезла в течение нескольких недель, а для восстановления неврологических функций требовалось несколько месяцев [11]. Еще труднее ликвидировать одновременный дефицит нескольких витаминов. Отмена дополнительного приема водорастворимых витаминов приводит к их быстрому «вымыванию» из организма и, соответственно, снижению содержания витаминов в грудном молоке до фонового уровня, отражающего поступление с основным рационом женщины [42, 45, 46, 57]. Поэтому ВМК необходимо применять, начиная с прегравидарного периода, а затем продолжать без перерывов в период беременности и в течение всей лактации. Прием ВМК или специализированных пищевых продуктов, содержащих физиологические дозы микронутриентов и специально предназначенных для беременных и кормящих женщин, в течение всей беременности и кормления грудью улучшает обеспеченность витаминами беременных женщин (среди женщин, постоянно принимающих поливитаминные комплексы, дефицит витаминов выявляется реже или не обнаруживается вовсе), а впоследствии повышает количество и качество грудного молока (содержание витаминов, йода и селена) и, как следствие, обеспеченность ребенка эссенциальными нутриентами.

Дефицит микронутриентов (железо, медь, цинк) у женщины в период до зачатия и во время беременности, как правило, продолжает сохраняться во время лактации и при секреции их в молоко может ухудшать состояние женщины. В результате формируется двойной риск ухудшения состояния здоровья как матери, так и ребенка (во время внутриутробного развития и получающего исключительно грудное вскармливание). Поскольку содержание многих минеральных веществ поддерживается в молоке за счет организма кормящей женщины, чрезвычайно важно оптимизировать минеральный статус будущей матери еще до начала кормления, что предотвратит истощение запасов этих микронутриентов во время кормления грудью и обеспечит поддержание здоровья ее и ребенка. Обогащение рациона микронутриентами (железо, медь, цинк, фолаты) в периоды прегравидарной подготовки и беременности впоследствии защитит кормящую женщину от риска развития у нее их недостаточности и обеспечит их адекватное содержание в грудном молоке. Кроме того, как было выяснено в ходе анкетирования 1282 женщин детородного возраста, имеющих детей, кормящие грудью не имеют достаточной профессиональной информации о питании в период лактации [58], в связи с чем необходимы специальные разъяснительные мероприятия в этой области как для медицинских работников, так и для женщин репродуктивного возраста [59].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200875

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо; сбор и обработка материала – В.М. Коденцова, Д.В. Рисник; написание текста – В.М. Коденцова; формирование таблиц, подготовка списка литературы – Д.В. Рисник; редактирование – О.Б. Ладодо, С.В. Павлович.

Author contributions. Research concept and design – V.M. Kodentsova, O.B. Ladodo; collection and processing of material – V.M. Kodentsova, D.V. Risnik; text writing – V.M. Kodentsova; formation of tables, preparation of a reference list – D.V. Risnik; editing – O.B. Ladodo, S.V. Pavlovich

Литература/References

1. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батурин А.К., и др. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(6):625-30 [Lukoyanova OL, Borovik TE, Baturin AK, et al. Diet During Pregravid Preparation, Pregnancy and Lactation. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2016;15(6):625-30 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v15i6.1661
2. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. *Микроэлементы в медицине.* 2020;21(4):3-20 [Kodentsova VM, Risnik DV. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. *Mikroelementy v meditsine.* 2020;21(4):3-20 (in Russian)]. DOI:10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20
3. Ooylan LM, Hart S, Porter KB, Driskell JA. Vitamin B-6 content of breast milk and neonatal behavioral functioning. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(10):1433-8. DOI:10.1016/s0002-8223(02)90317-2
4. Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, et al. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B_{12} supplementation in infants with a birth weight between 2000–3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:218. DOI:10.1186/s12887-015-0533-2
5. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B_{12} deficiency – what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(6):488-95. DOI:10.1016/j.ejpn.2009.12.003
6. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415. DOI:10.1210/jc.2015-2175
7. Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2018;9(Suppl. 1):358S-366S. DOI:10.1093/advances/nmx019
8. Swaminathan S, Thomas T, Kurpad AV. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):295-306. DOI:10.1097/MCO.0000000000000166
9. Dror DK, Allen LH. Overview of Nutrients in Human Milk. *Adv Nutr.* 2018;9(Suppl. 1):278S-294S. DOI:10.1093/advances/nmy022
10. Grantham-McGregor SM, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):649S-668S. DOI:10.1093/jn/131.2.649S
11. Чумбадзе Т.Р., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., и др. Влияние специализированных продуктов на микроэлементный состав грудного молока кормящих женщин. *Вопросы детской диетологии.* 2008;6(5):55-8 [Chumbadze TR, Skvortsova VA, Borovik TE, et al. The influence of specialized products on the trace element composition of breast milk in breastfeeding women. *Voprosy detskoi dietologii.* 2008;6(5):55-8 (in Russian)].
12. Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М., и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Вопр. питания.* 2016;85(5):77-85 [Beketova NA, Sokolnikov AA, Kodentsova VM, et al. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements. *Voprosy pitaniia.* 2016;85(5):77-85 (in Russian)].
13. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2018;21(4):32-7 [Kodentsova VM, Beketova NA, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Profilakticheskaia meditsina.* 2018;21(4):32-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201821432
14. Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Обеспеченность витамином D рожениц и новорожденных в диаде «мать-дитя» в условиях приарктической зоны РФ в зимний период. *Акушерство и гинекология.* 2018;3:58-62 [Malyavskaya SI, Karamyan VG, Kostrova GN, Lebedev AV. The provision of vitamin D in parturients and newborn infants in the mother-child dyad under the conditions of the subarctic zone of the Russian Federation in the winter season. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;3:58-62 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.3.58-62
15. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(6):68-76 [Zakharova IN, Klimov LYa, Kuryaninova VA, et al. Vitamin D provision for babies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;61(6):68-76 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76
16. Курмачева Н.А., Рогожина И.Е., Черненков Ю.В., Панина О.С. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов. *Гинекология.* 2018;20(4):19-25 [Kurmacheva NA, Rogozhina IE, Chernenkov YuV, Panina OS. Efficacy of Elevit® Vitamin-Mineral Complex Pronatal from early pregnancy for improvement of obstetric and perinatal outcomes. *Gynecology.* 2018;20(4):19-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.4.19-25
17. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review. *Breastfeed Med.* 2017;12(9):517-27. DOI:10.1089/bfm.2017.0048
18. Allen LH. Maternal micronutrient malnutrition: effects on breast milk and infant nutrition, and priorities for intervention. *SCN News.* 1994;11:21-4.
19. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Оценка витаминного статуса кормящих женщин по содержанию витаминов в грудном молоке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;141(3):323-7 [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Evaluation of the vitamin status in nursing women by vitamin content in breast milk. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2006;141(3):323-7 (in Russian)]. DOI:10.1007/s10517-006-0161-9
20. Machado MR, Kamp F, Nunes JC, et al. Breast Milk Content of Vitamin A and E from Early-to Mid-Lactation Is Affected by Inadequate Dietary Intake in Brazilian Adult Women. *Nutrients.* 2019;11(9):2025. DOI:10.3390/nu11092025
21. Dror DK, Allen LH. Retinol-to-Fat Ratio and Retinol Concentration in Human Milk Show Similar Time Trends and Associations with Maternal Factors at the Population Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2018;9(Suppl. 1):332S-346S. DOI:10.1093/advances/nmy021
22. WHO. Indicators for assessing Vitamin A Deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Geneva: World Health Organization, 1996. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/WHONUT96.10.pdf?ua=1. Accessed: 16.11.2020.
23. West KP Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr.* 2002;132:2857S-2866S. DOI:10.1093/jn/132.9.2857S
24. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr.* 2012;3(3):353-61. DOI:10.3945/an.111.000950

25. Samuel TM, Zhou Q, Giuffrida F, et al. Nutritional and Non-nutritional Composition of Human Milk Is Modulated by Maternal, Infant, and Methodological Factors. *Front Nutr.* 2020;7:576133. DOI:10.3389/fnut.2020.576133
26. Allen LH, Donohue JA, Dror DK. Limitations of the Evidence Base Used to Set Recommended Nutrient Intakes for Infants and Lactating Women. *Adv Nutr.* 2018;9(Suppl. 1):295S-312S. DOI:10.1093/advances/nmy019
27. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2018;9(Suppl. 1):347S-357S. DOI:10.1093/advances/nmy020
28. Nazeri P, Dalili H, Mehrabi Y, et al. Breast Milk Iodine Concentration Rather than Maternal Urinary Iodine Is a Reliable Indicator for Monitoring Iodine Status of Breastfed Neonates. *Biol Trace Elem Res.* 2018;185(1):71-7. DOI:10.1007/s12011-018-1246-9
29. Трошина Е.А. Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. Фокус на группы риска. *Медицинский совет.* 2016;3:82-5 [Troshina EA. Current aspects of prevention and treatment of iodine deficiency disorders. Focus on risk groups. *Meditsinskiy sovet.* 2016;3:82-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-3-82-85
30. Public Health Committee of the American Thyroid Association; Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2006;16(10):949-51. DOI:10.1089/thy.2006.16.949
31. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89. DOI:10.1089/thy.2016.0457
32. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011761. DOI:10.1002/14651858.CD011761.pub2
33. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):112-25. DOI:10.1097/MPG.0b013e31819f1e05
34. Pérez-Escamilla R, Buccini GS, Segura-Pérez S, Piwoz E. Perspective: Should Exclusive Breastfeeding Still Be Recommended for 6 Months? *Adv Nutr.* 2019;10(6):931-43. DOI:10.1093/advances/nmz039
35. El-Farrash RA, Ismail EAR, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(2):233-8. DOI:10.1002/pbc.23184
36. Barkova EN, Nazarenko EV, Zhdanova EV. Diurnal variations in qualitative composition of breast milk in women with iron deficiency. *Bull Exp Biol Med.* 2005;140(4):394-6. DOI:10.1007/s10517-005-0500-2
37. Choi YK, Kim JM, Lee JE, et al. Association of Maternal Diet With Zinc, Copper, And Iron Concentrations in Transitional Human Milk Produced by Korean Mothers. *Clin Nutr Res.* 2016;5(1):15-25. DOI:10.7762/cnr.2016.5.1.15
38. Keikha M, Shayan-Moghadam R, Bahreynian M, Kelishadi R. Nutritional supplements and mother's milk composition: a systematic review of interventional studies. *Int Breastfeed J.* 2021;16(1):1-30. DOI:10.1186/s13006-020-00354-0
39. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Влияние дефицита витаминов на обеспеченность организма витамином D. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2018;21(7):42-6 [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. The influence of the vitamin deficiency on the sufficiency of the organism with vitamin D. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii.* 2018;21(7):42-6 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877313-2018-07-07
40. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr.* 2016;7(1):25-43. DOI:10.3945/an.115.008631
41. Dai Q, Zhu X, Manson JE, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(6):1249-58. DOI:10.1093/ajcn/nqy27
42. Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Зависимость витаминного состава грудного молока женщин от приема поливитаминных препаратов в период беременности и лактации. *Вопр. питания.* 1999;4:24-6 [Lukoyanova OL, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Zavisimost' vitaminnogo sostava grudnogo moloka zhenshchin ot priema polivitaminnykh preparatov v period beremennosti i laktatsii. *Voprosy pitaniia.* 1999;4:24-6 (in Russian)].
43. Hampel D, Shahab-Ferdows S, Islam MM, et al. Vitamin Concentrations in Human Milk Vary with Time within Feed, Circadian Rhythm, and Single-Dose Supplementation. *J Nutr.* 2017;147(4):603-11. DOI:10.3945/jn.116.242941
44. Sánchez C, Fente C, Barreiro R, et al. Association between Breast Milk Mineral Content and Maternal Adherence to Healthy Dietary Patterns in Spain: A Transversal Study. *Foods.* 2020;9(5):659. DOI:10.3390/foods9050659
45. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., и др. Оценка обеспеченности витаминами С, B_1 и B_2 новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания, по экскреции с мочой. *Вопр. питания.* 2015;84(4):105-11 [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Pereverzeva OG, et al. Evaluation of sufficiency with vitamins C, B_1 and B_2 of newborn infants feeding different types of nutrition, by means of urinary excretion determination. *Voprosy pitaniia.* 2015;84(4):105-11 (in Russian)].
46. Donohue JA, Solomons NW, Hampel D, et al. Micronutrient supplementation of lactating Guatemalan women acutely increases infants' intake of riboflavin, thiamin, pyridoxal, and cobalamin, but not niacin, in a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(3):669-82. DOI:10.1093/ajcn/nqaa147
47. Daniels L, Gibson RS, Diana A, et al. Micronutrient intakes of lactating mothers and their association with breast milk concentrations and micronutrient adequacy of exclusively breastfed Indonesian infants. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):391-400. DOI:10.1093/ajcn/nqz047
48. Mari GH, Mestorino N, Errecalde J, et al. Personalised iron supply for prophylaxis and treatment of pregnant women as a way to ensure normal iron levels in their breast milk. *J Med Life.* 2012;5(1):29-32.
49. Whitfield KC, Shahab-Ferdows S, Kroeun H, et al. Macro- and Micronutrients in Milk from Healthy Cambodian Mothers: Status and Interrelations. *J Nutr.* 2020;150(6):1461-9. DOI:10.1093/jn/nxaa070
50. Osei J, Andersson M, van der Reijden O, et al. Breast-Milk Iodine Concentrations, Iodine Status, and Thyroid Function of Breastfed Infants Aged 2–4 Months and Their Mothers Residing in a South African Township. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(4):381-91. DOI:10.4274/jcrpe.2720
51. Белых Н.А., Корниенко Л.И. Оценка содержания микроэлементов (йода и железа) в грудном молоке. *Здоровье ребенка.* 2013;5:53-7 [Belykh NA, Korniyenko LI. Estimation of trace elements (iodine and iron) content in breast milk. *Zdorov'e rebenka.* 2013;5:53-7 (in Russian)].
52. Nazeri P, Tahmasebinejad Z, Mehrabi Y, et al. Lactating Mothers and Infants Residing in an Area with an Effective Salt Iodization Program Have No Need for Iodine Supplements: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Controlled Trial. *Thyroid.* 2018;28(11):1547-58. DOI:10.1089/thy.2018.0153
53. Abe SK, Balogun OO, Ota E, et al. Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD010647. DOI:10.1002/14651858.CD010647.pub2
54. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2015;3:73-96 [Kodentsova VM, Gmoshinskaya MV, Vrzhesinskaya OA. Vitamin-mineral supplements for pregnant and lactating women: justification of composition and doses. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2015;3:73-96 (in Russian)].
55. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2011;19(1):51-8 [Gromova OA, Torshin IIu, Kosheleva NG.

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200875

Molekuliarnye sinergisty ioda: novye podkhody k effektivnoi profilaktike i terapii iod-defitsitnykh zabolevanii u beremennykh. *RMZh. Mat' i ditia.* 2011;19(1):51-8 (in Russian)].
56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармаэкономика.* 2010;1:1-9 [Gromova OA, Torshin IIu, Khadzhidis AK. Analiz molekuliarnykh mekhanizmov vozdeistviia zheleza (II), medi, margantsa v patogeneze zhelezodefitsitnoi anemii. *Klinicheskaia farmakologiia i farmaekonomika.* 2010;1:1-9 (in Russian)].
57. Hampel D, Allen LH. Analyzing B-vitamins in Human Milk: Methodological Approaches. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(3):494-511. DOI:10.1080/10408398.2013.783550
58. Буцкая Т.В., Фисенко А.П., Макарова С.Г., и др. Информированность женщин детородного возраста в вопросах питания в периоде кормления грудью. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(2):23-30 [Butskaya TV, Fisenko AP, Makarova SG, et al. Nutritional awareness of women of childbearing age during the breastfeeding period. *Voprosy detskoi dietologii.* 2020;18(2):23-30 (in Russian)].
DOI:10.20953/1727-57842020-2-23-30
59. Ладодо О.Б., Хухрева Д.А., Мошкина Н.А., Муравьев С.М. Актуальные проблемы грудного вскармливания. *Медицинский оппонент.* 2020;4(12):18-23 [Ladodo OB, Khukhreva DA, Moshkina NA, Murav'ev SM. Aktual'nye problemy grudnogo vskarmlivaniia. *Meditsinskii opponent.* 2020;4(12):18-23 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200779

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Интерпретация и значение определения антимюллерова гормона в практике гинеколога для несовершеннолетних

З.Х. Кумыкова✉, Е.В. Уварова, З.К. Батырова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлены обзорные данные о физиологической роли антимюллерова гормона (АМГ) в жизни человека, колебаниях его значений от рождения до репродуктивного периода у женщин, значимости его определения в диагностике и прогнозировании исходов лечения многих гинекологических заболеваний. Продукция АМГ происходит преимущественно в преантральных и ранних антральных фолликулах и снижается в процессе финального созревания и лютеинизации. АМГ играет потенциальную роль в сохранении овариального резерва путем осуществления двойственных действий. АМГ ингибирует начальный рекрутинг фолликулов, предотвращая влияние стимулирующих факторов роста для рекрутирования (KIT-лиганд, основной фактор роста фибробластов). С момента полового созревания АМГ снижает чувствительность первичных фолликулов к фолликулостимулирующему гормону, уменьшая вероятность их циклического рекрутирования. Приведены данные систематического обзора, отражающие характеристики овариального резерва у здорового женского населения в возрасте от 0 до 19 лет. При рождении отмечены очень низкие значения АМГ с повышением его уровня в первые 3 мес жизни с последующим ежемесячным увеличением на 31%. Выявлено значительное увеличение секреции АМГ к началу пубертата, далее большинством авторов отмечен постоянный уровень сывороточного АМГ в подростковом периоде. Уровень АМГ в сыворотке крови снижается с увеличением хронологического возраста на 6–8% ежегодно и варьирует в течение менструального цикла. АМГ является важным диагностическим инструментом в педиатрической практике при дифференциации различных причин нарушений полового созревания, вирилизации и нарушений менструального цикла у девочек.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, овариальный резерв, девочки-подростки

Для цитирования: Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Батырова З.К. Интерпретация и значение определения антимюллерова гормона в практике гинеколога для несовершеннолетних. Гинекология. 2021; 23 (3): 231–235. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200779

REVIEW

Interpretation and significance of the definition of anti-Mullerian hormone in the practice of juvenile gynaecologist

Zaira Kh. Kumykova✉, Elena V. Uvarova, Zalina K. Batyrova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The article presents an overview of the physiological role of anti-Mullerian hormone (AMH) during person's lifetime, the fluctuations of its values from birth to the reproductive period in women, the significance of its determination in the diagnosis and prognosis of treatment outcomes for many gynecological diseases. AMH is produced mainly by preantral and early antral follicles and decreases during the final maturation and luteinization. AMH plays a potential role in preserving the ovarian reserve by performing dual actions. AMH inhibits the initial recruitment of follicles, preventing the influence of stimulating growth factors for recruitment (KIT-ligand, the main fibroblast growth factor). From the moment of puberty, AMH reduces the sensitivity of primary follicles to the follicle-stimulating hormone, reducing the likelihood of their cyclic recruitment. The systematic review data presented the characteristics of the ovarian reserve in a healthy female population aged 0 to 19 years. At birth, very low AMH values were noted with an increase in its level in the first 3 months of life, followed by a monthly increase of 31%. A significant increase in AMH secretion was revealed by the beginning of puberty, then most authors noted a constant level of serum AMH in the adolescent period. The level of AMH in the blood serum decreases with an increase in chronological age by 6–8% annually and varies during the menstrual cycle. AMH is an important diagnostic tool in pediatric practice when differentiating various causes of puberty disorders, virilization and menstrual cycle disorders in girls.

Keywords: anti-Mullerian hormone, ovarian reserve, adolescent girl

For citation: Kumykova ZKh, Uvarova EV, Batyrova ZK. Interpretation and significance of the definition of anti-Mullerian hormone in the practice of juvenile gynaecologist. Gynecology. 2021; 23 (3): 231–235. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200779

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кумыкова Заира Хасановна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

✉**Zaira Kh. Kumykova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Zalina K. Batyrova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200779

Антимюллеров гормон (АМГ) – димерный гликопротеин, относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста β, как и ингибины A и B, костный морфогенетический белок (Bone morphogenetic protein – BMP-4, 8, 15). При активации от молекулы АМГ отделяется биологически активный фрагмент 25 кДа. Гормон связывается со своим рецептором (AMH-R II типа), единственным гетеродимерным трансмембранным белком с серин-треонинкиназной активностью. AMH-R II типа кодируются геном, расположенным на хромосоме 12, и экспрессируются на производных мюллеровых протоков, клетках Сертоли яичка и гранулезных клетках яичника. Было идентифицировано несколько генов, регулирующих выработку АМГ, таких как *SF1, GATA1, WT1, DAX1* и *SOX9* [1].

АМГ оставался традиционно известен своей ролью в мужской половой дифференциации до конца 1990-х годов, когда он был впервые идентифицирован у женщин. АМГ получил свое название благодаря первой описанной его функции в эмбриональной дифференцировке половых органов по мужскому типу.

Ген этого гормона у человека находится на хромосоме 19 q13.3. Экспрессия АМГ ограничивается клетками Сертоли яичка у мужчин в эмбриональный и постнатальный период и гранулезными клетками яичников в преантральных и малых антральных фолликулах (АФ) в постнатальный период у женщин. Уровень АМГ коррелирует с числом растущих фолликулов, отражая овариальный резерв.

У людей генетический пол определяется в момент оплодотворения, однако эмбриональная половая дифференциация (гонадный пол) начинается на 6-й неделе внутриутробного развития. На ранних стадиях развития эмбрионы обоих полов имеют две пары протоков – мюллеровы и вольфовы (рис. 1) [2].

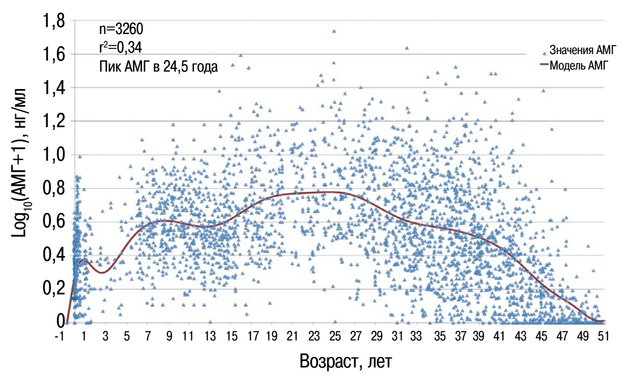
У эмбриона мужского пола клетки Сертоли яичек секретируют АМГ, а клетки Лейдига – андрогены. АМГ вызывает необратимую регрессию мюллерова протока, которая завершается к концу 9-й недели развития плода. Под воздействием андрогенов из вольфовых протоков формируются внутренние органы половой системы по мужскому типу. При дефиците АМГ у мальчиков даже в присутствии андрогенов яичек сохраняются мюллеровы протоки, которые развиваются в матку, маточные трубы и верхнюю часть влагалища.

У эмбрионов женского пола недостаток АМГ позволяет мюллерову протоку развиваться дальше, а недостаток андрогенов вызывает регрессию вольфовых протоков. У плодов женского пола на 32–36-й неделе внутриутробного развития отмечается постепенное увеличение секреции АМГ. Однако даже при рождении АМГ у девочек примерно в 35 раз ниже, чем у мальчиков. Постепенное нарастание секреции АМГ в дальнейшей жизни отражает неуклонный рост числа клеток гранулезы растущих фолликулов яичников [3, 4].

Значимая корреляция АМГ с количеством растущих фолликулов подтверждается тем фактом, что его уровень очень высок при опухолях яичников и поликистозных яичниках, в то время как уровни АМГ ниже порога определения наблюдаются у пациенток с синдромом Тернера. Умеренный пик наблюдается в период полового созревания, но самый высокий уровень секреции выявлен в возрасте 23–25 лет. Впоследствии эти уровни неуклонно снижаются до тех пор, пока гормон не становится неопределяемым, что соответствует менопаузе. Показатель уровня АМГ не зависит от рациона питания и образа жизни. В связи с изложенным исследователи выделили АМГ как достоверный маркер старения яичников (рис. 2).

Рис. 1. Половая дифференциация у эмбрионов человека.
Fig. 1. Sexual differentiation in human embryos.

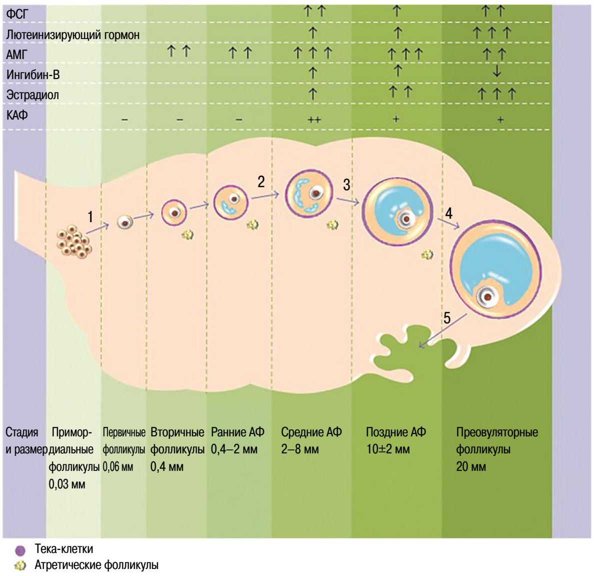
Рис. 2. Динамика уровня АМГ на протяжении жизни женщины [5].
Fig. 2. Dynamics of AMH levels throughout a woman's life span [5].



Девочки рождаются с 2 млн примордиальных фолликулов, ооциты в которых остановились в развитии на стадии диплотены профазы 1 мейоза. Количество и качество примордиальных фолликулов составляют резерв яичника, который постепенно истощается путем атрезии до 200–400 тыс. до момента инициации полового развития. Примордиальные фолликулы не секретируют АМГ, однако, как только они рекрутируются для развития в первичные, а затем переходят в стадию ранних полостных, сообщается об экспрессии и секреции АМГ. Иммуногистохимическое исследование показывает, что наибольшее количество АМГ экспрессирует АФ размером от 2 до 8 мм, что вызывает приостановку рекрутирования новых примордиальных фолликулов. Как только эти фолликулы вступают в гонадотропинзависимые стадии развития (размер от 8 мм и более), эта экспрессия утрачивается. АМГ секретируется всеми растущими фолликулами, но его уровень в сыворотке крови отражает только секрецию фолликулов, лежащих близко к сосудистому руслу.

Рис. 3. Схематическое изображение гормональных влияний в фолликулярной фазе овариального цикла [7]: 1 – начальное рекрутирование; 2 – циклическое рекрутирование; 3 – отбор; 4 – доминирование; 5 – овуляция.

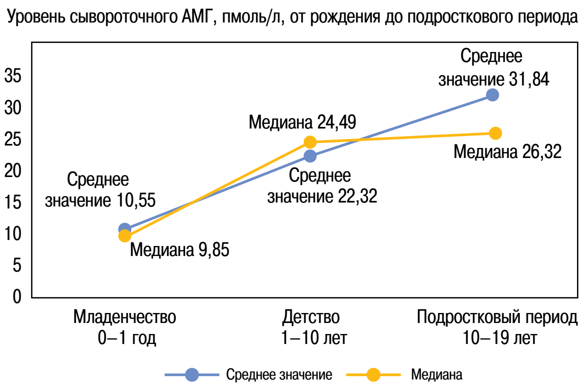
Fig. 3. Schematic representation of hormonal effects in the follicular phase of the ovarian cycle [7]: 1 – initial recruitment; 2 – cyclical recruiting; 3 – selection; 4 – dominance; 5 – ovulation.



Примечание: - – не визуализируется/плохо визуализируется, + – хорошо визуализируется.

Рис. 4. Динамика уровня АМГ от рождения до подросткового периода [8].

Fig. 4. Dynamics of the AMH levels from birth to adolescence period [8].



Это подтверждает роль АМГ как основного регулятора начального, а также циклического рекрутирования фолликулов путем поддержания их порога чувствительности к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ); рис. 3 [3, 6]. У AMH-null мышей, лишенных экспрессии АМГ, большее количество типов рекрутирования фолликулов приводит к выгоранию первичного пула в более раннем возрасте.

Уровень АМГ в фолликулярной жидкости лучше коррелирует с компетентностью ооцитов и, следовательно, может оказаться надежным маркером качества ооцитов и исходов переноса эмбрионов [4, 6].

Таким образом, продукция АМГ происходит преимущественно в преантральных и ранних АФ (размер менее 4 мм) и снижается в процессе финального созревания и лютеинизации. Физиологическая функция АМГ в постнатальном периоде состоит в первую очередь в селекции доминантного фолликула. Это реализуется посредством ингибирования перехода примордиальных фолликулов в первичные фолликулы, а также снижения чувствительности к ФСГ преантральных и малых АФ, что повышает чувствительность к ФСГ доминантного фолликула [6].

Достижения в лечении состояний и заболеваний, влияющих на функцию яичников (генетические нарушения и рак), продемонстрировали необходимость оценки овариального резерва в детском и подростковом возрасте с целью прогнозирования фертильности и подбора вариантов при решении сложных этических задач криоконсервации овариальной ткани. Оценка овариального резерва также остается важным инструментом для консультирования, если сохранение фертильности невозможно.

Уровень АМГ, количество АФ (КАФ) и сывороточный ингибин B являются маркерами, которые непосредственно отражают функцию яичников [4, 7]. ФСГ в сыворотке крови может рассматриваться как маркер функции гипофиза и, в лучшем случае, как косвенный показатель функции яичников в популяции взрослых женщин с регулярными менструальными циклами. Ингибин В вырабатывается гранулезными клетками в яичнике и также считается прямым маркером функции яичников. Однако его использование в клинической практике ограничено из-за циклической и интрациклической изменчивости под влиянием гонадотропинов и ограниченной доступности анализа. Поскольку АМГ производится почти исключительно небольшими АФ от 5 до 8 мм и отражает гонадотропин-независимый фолликулогенез, его уровни больше связаны с фолликулярным статусом, чем с циклическими циркулирующими уровнями гонадотропинов. Некоторые исследования сообщают, что уровни АМГ могут зависеть от стероидогенной гормональной среды. АМГ и КАФ могут использоваться взаимозаменяемо, так как они оба измеряют одну и ту же биологическую сущность и показывают сильную положительную корреляцию. Определение АМГ является более легким диагностическим тестом в детском и подростковом возрасте, так как КАФ измеряется с помощью трансвагинального ультразвукового исследования.

В 2019 г. опубликован систематический обзор, посвященный оценке овариального резерва посредством АМГ, КАФ и ингибина В у здорового женского населения от 0 до 19 лет [8]. Проанализированы 3097 исследований с 1996 по 2018 г. из 4 электронных баз данных, из которых в обзор включены 24 исследования. В 3 исследованиях сообщалось об очень низком (<0,28 нг/мл) уровне АМГ в пуповинной крови при рождении, в том числе у 54% участников определить уровень АМГ не представилось возможным. В 6 исследованиях, оценивших уровень АМГ в сыворотке крови в возрасте от 0 до 1 года, обозначено, что он не превысил 0,5 нг/мл. В 50% случаев было продемонстрировано резкое повышение уровня АМГ в сыворотке крови в первые 3 мес жизни (до 2,1 нг/мл) с ежемесячным увеличением на 31% [9]. В 16 исследованиях определен уровень АМГ в сыворотке крови у девочек в возрасте от 1 до 10 лет (рис. 4). Отмечены повышение уровня АМГ в детском возрасте с 1 до 8 лет (0,9–3,0 нг/мл) и значительное увеличение на 17% к началу пубертата по сравнению с препубертатным периодом. В 6 исследованиях описаны изменения маркеров овариального резерва на этапах пубертата (рис. 5). Сообщается о незначительном снижении уровня

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200779

АМГ в сыворотке крови в первые 2 года после начала полового созревания. В 25 исследованиях приведены уровни АМГ в сыворотке крови между 10 и 18 годами. После временного снижения в период полового созревания большинством авторов отмечен постоянный уровень сывороточного АМГ в подростковом периоде [9, 10]. Несколькими авторами описаны пиковые уровни АМГ в возрасте 15,8 года, 18 лет и 24,5 года [11].

Уровень АМГ в сыворотке крови снижается с увеличением хронологического возраста на 6–8% ежегодно и варьирует в течение менструального цикла, причем эта вариабельность зависит от возраста [13, 14]. В возрастной группе 18–30 лет, имеющей наиболее высокие уровни АМГ, отмечаются несущественные его изменения в течение менструального цикла. В возрастной группе 31–40 лет отмечается существенная вариабельность уровня АМГ в течение менструального цикла, что может быть связано с полиовуляцией в фолликулярную фазу и более продленным периодом роста доминантного фолликула. Наибольшая концентрация АМГ регистрируется в позднюю фолликулярную фазу. Уровень АМГ в лютеиновую фазу ниже, чем в фолликулярную. Наибольшие различия наблюдаются между поздней фолликулярной и ранней лютеиновой фазой (средняя разница уровней АМГ достигает 16%); рис. 6.

АМГ широко используется как маркер развития гонад и репродуктивных нарушений в педиатрической возрастной группе [16]. Наряду с тестостероном он играет важную роль в дифференцировке полов и нормальном развитии яичек. Его отсутствие или более низкие уровни у мужчин предполагают дисфункциональное яичко, в то время как у женщин его присутствие в более высокой концентрации указывает на наличие тестикулярной ткани. В настоящее время АМГ используется для определения наличия ткани яичек при неправильном строении гениталий, анорхизме или крипторхизме. При синдроме Клайнфельтера он указывает на тяжесть дисфункции яичек. У детей, получавших лечение по поводу овотестиса, АМГ потенциально может быть диагностическим маркером для выявления наличия ткани яичек до и после хирургического вмешательства.

Кроме того, АМГ может быть важным диагностическим инструментом при дифференциации между различными причинами вирилизации у девочки. Установлено, что АМГ повышается в гранулезно-клеточной опухоли или тканях яичек, индуцированных вирилизацией, в то время как он является нормальным при вирилизации, вызванной врожденной гиперплазией надпочечников. АМГ повышен у 76–93% пациенток с гранулезоклеточными опухолями и служит маркером эффективности хирургического лечения и химиотерапии при этих новообразованиях. Так, повышение уровня АМГ наблюдается за 16 мес до клинического рецидива самой опухоли, что позволяет предположить его как полезный маркер активности гранулезных клеток [17].

Пациенты с синдромом Тернера склонны подвергаться более высокому риску ускорения или потери овариального резерва, в связи с чем мониторинг АМГ в таких случаях является отличным показателем преждевременной недостаточности яичников, предполагая своевременное вмешательство [18].

В клинической практике АМГ используется как маркер нарушений полового созревания. Уровень АМГ снижается при продолжительной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и может служить для дифференциальной диагностики преждевременного изолированного телархе и центрального преждевременного полового развития [19]. Сниженный уровень АМГ может рассматриваться как маркер прогрессирования процесса у пациенток с преждевременным половым развитием [20].

Рис. 5. Пубертатные изменения уровня АМГ [8–10, 12].

Fig. 5. Pubertal changes in AMH levels [8–10, 12].

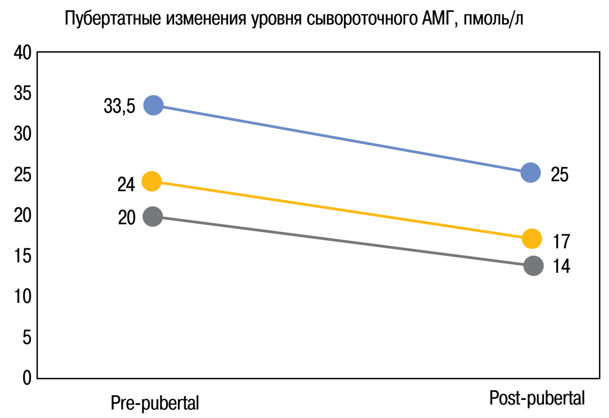
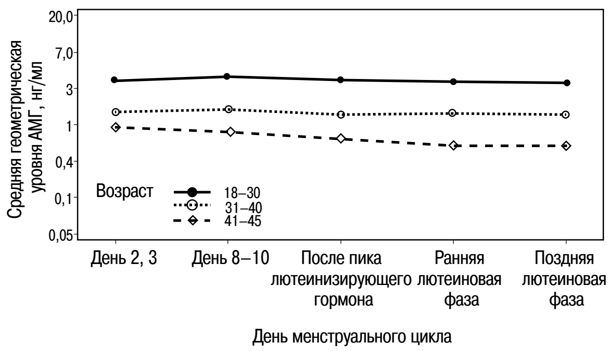


Рис. 6. Колебания уровня АМГ в течение менструального цикла [15].

Fig. 6. Fluctuations in AMH levels during menstruation cycle [15].



Увеличение продукции АМГ наблюдается у пациенток с синдромом поликистозных яичников до наступления менархе.

Снижение уровня АМГ является наилучшим показателем старения яичников в раннем репродуктивном возрасте, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имеют такую корреляцию только у пациенток старше 40 лет.

Сывороточный АМГ является автономным маркером, отражающим «ациклическую активность яичников». Сильная корреляция с числом фолликулов и точное предсказание продолжительности репродуктивной жизни делают его своевременным и надежным индикатором. В литературе имеются данные о спонтанных беременностях у пациенток с очень низким уровнем АМГ, что указывает на его неспособность влиять на качество яйцеклетки [21]. Дальнейшие исследования значимости различных уровней АМГ в фолликулярной жидкости могут проложить путь к установлению его в качестве маркера «качества ооцитов» помимо количества растущих фолликулов.

Таким образом, АМГ, первоначально рассматривавшийся как мужской гормон, в повседневной практике стал бесценным инструментом для оценки функции яичников у детей, подростков и взрослых женщин. Определение уровня АМГ важно, информативно и требует дальнейшего изучения в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Концепция – З.Х. Кумыкова, Е.В. Уварова; сбор и обработка материала – З.Х. Кумыкова, З.К. Батырова; написание текста – З.К. Кумыкова; редактирование – Е.В. Уварова, З.К. Батырова

Authors' contribution. Concept – Z.Kh. Kumykova, E.V. Uvarova; collection and processing of the material – Z.Kh. Kumykova, Z.K. Batyrova; writing a text – Z.Kh. Kumykova; editing – E.V. Uvarova, Z.K. Batyrova.

Литература/References

1. Watanabe K, Clarke TR, Lane AH, et al. Endogenous expression of Mullerian inhibiting substance in early postnatal rat Sertoli cells requires multiple steroidogenic factor-1 and GATA-4-binding sites. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2000;97(4):1624-9.
2. Lindhardt JM, Hagen CP, Johannsen TH, et al. Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013:198698.
3. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-MËullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(8):519-27.
4. Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of Hypothalamus-Pituitary Gonadal Axis and Minipuberty: An Ongoing Debate? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:187.
5. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas.* 2012;71(1):28-33.
6. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med.* 2013;5(185):185ra62.
7. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers.* 2016;2016:5246217.
8. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):563-72.
9. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27(3):861-6.
10. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating antimullerian hormone levels in girls. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2071-5.
11. Madison TO, Lauren C, McGrath JA, et al. AMH is Higher Across the Menstrual Cycle in Early Postmenarchal Girls than in Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1762-71.
12. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, et al. Circulating AMH reflects ovarian morphology by magnetic resonance imaging and 3D ultrasound in 121 healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):880-90.
13. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serumanti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;9712:4650-5.
14. Zhu J, Li T, Xing W, et al. Chronological age vs biological age: a retrospective analysis on age-specific serum anti-Müllerian hormone levels for 3280 females in reproductive center clinic. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):890-4.
15. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, et al. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2016;105(1):208-13.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.09.033
16. Savas-Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, et al. AMH levels in girls with various pubertal problems. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(3):333-5.
17. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones.* 2011;10(2):95-103.
18. Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, et al. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1899-907.
19. Sahin NM, Bayramoğlu E, Özcan HN, et al. Antimüllerian Hormone Levels of Infants with Premature Thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(3):287-92.
20. Chen T, Wu H, Xie R, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B as Potential Markers for Progressive Central Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(3):362-6.
21. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Mullerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(2):50-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200960

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний

Е.А. Минаева✉, Р.Г. Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены современные данные о профилактическом действии антиагрегантной и антикоагулянтной терапии плацента-ассоциированных заболеваний. Включена информация из зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 15 лет в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, Pubmed. В последние годы появились сообщения об эффективности низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактике плацента-ассоциированных осложнений (ПАО). M. Rodger и соавт. в своем исследовании (2016 г.) рассматривают влияние НМГ на развитие ПАО. Пациентки, предыдущая беременность которых осложнилась преэклампсией или задержкой роста плода, были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа беременных начала получать инъекции НМГ на раннем сроке беременности (до 12 нед), 2-я группа – не принимала. Таким образом, только у 19% женщин, получающих терапию НМГ, и у 43% женщин, не принимающих препарат, развились ПАО, что может свидетельствовать об эффективности НМГ. Представленные данные подтверждают актуальность проблемы ПАО, а разработка эффективных методов своевременно начатой профилактики этих заболеваний позволяет улучшить исходы беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, беременность, материнская смертность, неонатальная смертность, роды, низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, антикоагулянты, пренатальная диагностика

Для цитирования: Минаева Е.А., Шмаков Р.Г. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний. Гинекология. 2021; 23 (3): 236–240. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200960

REVIEW

Risk factors and prevention of placenta-associated diseases

Ekaterina A. Minaeva✉, Roman G. Shmakov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The review presents modern data on the preventive effect of antiplatelet and anticoagulant therapy of placenta-associated diseases. The review includes data from foreign and Russian articles published over the past 15 years on the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, Pubmed databases. In recent years, there have been reports of the effectiveness of low molecular weight heparins in the prevention of placenta-associated complications. M. Rodger et al. In their study (2016), report on the effect of low molecular weight heparins on the development of placenta-associated complications. Patients whose previous pregnancy was complicated by preeclampsia or fetal growth restriction were randomized into 2 groups. The first group of pregnant women began to receive injections of low molecular weight heparins at an early stage of pregnancy (before 12 weeks), the second group did not receive low molecular weight heparins. Thus, only 19% of women receiving low molecular weight heparin therapy and 43% of women not receiving it developed placenta-associated complications, which may indicate the effectiveness of low molecular weight heparins. This data shows the urgency of the problem of placenta-associated complications, and the development of effective methods of early prevention of these diseases can improve the outcomes of the pregnancy.

Keywords: preeclampsia, fetal growth restriction, pregnancy, maternal mortality, neonatal mortality, childbirth, low molecular weight heparins, acetylsalicylic acid, antiplatelet agents, anticoagulants, prenatal diagnosis

For citation: Minaeva EA, Shmakov RG. Risk factors and prevention of placenta-associated diseases. Gynecology. 2021; 23 (3): 236–240. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200960

Анализ данных научной литературы за последние 15 лет показал, что проблема профилактики и прогнозирования плацента-ассоциированных заболеваний является чрезвычайно актуальной. Установлено, что факторами риска развития этих заболеваний являются: возраст матери старше 35 лет [1], первые роды (риск преэклампсии у первородящих женщин увеличивается в 3 раза по сравнению с повторнородящими), короткие и длинные интервалы между беременностями [2].

Доказано, что использование вспомогательных репродуктивных технологий, применение эстрогенов, которые во время имплантации приводят к нарушению плацентации и снижению маточно-плацентарного кровообращения, могут способствовать развитию преэклампсии и как следствие этого – к задержке роста плода (ЗРП) [3]. Возникновение преэклампсии и/или эклампсии, HELLP-синдрома во время предыдущей беременности стимулирует повторное развитие данных заболеваний при последующей. В частности,

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Минаева Екатерина Алексеевна** – аспирант 1-го отд-ния патологии беременных ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: minaevakatya93@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-6670

Шмаков Роман Георгиевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», гл. внештатный специалист по акушерству Минздрава России.
E-mail: r_shmakov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2206-1002

✉**Ekaterina A. Minaeva** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: minaevakatya93@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-6670

Roman G. Shmakov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: r_shmakov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2206-1002

у дочерей или сестер женщин с преэклампсией этот риск повышается в 3–4 раза по сравнению с таковыми без отягощенного семейного анамнеза. Доказано, что хронические заболевания почек, индекс массы тела выше 30 увеличивают риск развития плацента-ассоциированных заболеваний в 2–4 раза [4]. Инфекционные заболевания во время беременности, наличие сосудистой и эндокринной патологий, заболевания сердца, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), афроамериканское и южноазиатское происхождение увеличивают риск возникновения преэклампсии и ЗРП. Кроме этого, наличие заболевания в анамнезе удваивает риск развития как ранней, так и поздней преэклампсии.

Несмотря на профилактику и применение различной терапии, к сожалению, до сих пор не удалось добиться снижения частоты развития преэклампсии и ЗРП. Это объясняет стремление исследователей к эффективному прогнозированию плацента-ассоциированных заболеваний, начиная с I триместра беременности, и выделению группы женщин высокого риска с целью раннего принятия необходимых мер для улучшения плацентации и предотвращения частоты развития плацента-ассоциированных заболеваний.

Известно, что ежегодно от последствий преэклампсии умирают 76 тыс. женщин и 500 тыс. младенцев. При этом установлено, что женщины в странах с низким уровнем жизни подвергаются большему риску развития заболевания по сравнению с женщинами из стран с высоким уровнем жизни [5, 6].

До настоящего времени патогенез развития преэклампсии остается до конца неясным. Предполагается 2-этапный процесс ее развития. Первая стадия вызвана неглубокой инвазией трофобласта, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. На втором этапе возникает дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что в целом и определяет клинические симптомы заболевания.

В последние годы выделяют 2 патогенетических варианта преэклампсии и ЗРП. Ранний тип развивается в 33–34-ю неделю беременности, поздний – после этого срока.

При этом известно, что ранний тип заболевания является наиболее тяжелым вариантом ее течения, развитие которого связано с дезадаптацией иммунной системы, нарушением плацентации. Он обусловлен ранней активацией симпатоадреналовой системы, повышением маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазией трофобласта и незавершенной трансформацией маточных артерий. Это приводит к ЗРП, развитию патологических плодово-маточных кровотоков, малому размеру плаценты. В этой связи у беременных высока частота преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности.

Для позднего типа преэклампсии характерно ее сочетание с экстрагенитальной патологией: хронической артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением и т.д. Женщины, перенесшие заболевание, могут столкнуться с дополнительными проблемами, связанными со здоровьем в более старшем возрасте. Существует повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни, инсульта, почечной недостаточности, метаболического синдрома и диабета. При этом доказано, что продолжительность жизни женщин, испытавших преэклампсию, снижается примерно на 10 лет. В долгосрочной перспективе нередко сказывается значительное влияние перенесенного заболевания на здоровье детей. У них может повышаться риск развития инсулинорезистентности, СД, ишемической болезни сердца и АГ. Безусловно, родоразрешение – это единственное эффективное средство лечения преэклампсии. Вместе с тем преждевременные роды связаны с большой частотой возникновения младенческой смертности и повышенной заболеваемости (некротический энтероколит, ретинопатия недоношенных, внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолегочная дисплазия, церебральный паралич и др.). Доказан повышенный риск развития различных хронических заболеваний у этих детей во взрослой жизни, особенно СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [6].

Установлено, что ЗРП встречается в 6–10% всех беременностей. Плоды с этим диагнозом имеют в 5–10 раз больший риск антенатальной смерти и перинатальных заболеваний [7]. ЗРП так же, как и преэклампсия, имеет 2 патогенетических механизма. Ранний тип ЗРП (30% от всех беременностей) диагностируется до 33–34-й недели беременности и характеризуется уменьшением окружности живота плода или веса плода менее 3-го процентиля, нарушением кровотока в артериях пуповины.

Доказано, что раннее начало ЗРП связано с редукцией площади ворсинчатой поверхности плаценты и нарушением инвазии трофобласта наряду с повышением сопротивления в пупочной артерии, развитием гипоксии. Чаще всего это сочетается с ранней преэклампсией. Изменения допплерометрии в артериях маточной, средней мозговой пуповины – маркеры раннего типа ЗРП и могут диагностироваться в течение многих недель [8, 9]. Поздний тип заболевания ЗРП наблюдается после 33–34-й недели беременности, в основе его патогенеза лежит нарушение созревания ворсин хориона, при этом кровоток в пупочной артерии не нарушен. У плода происходит нарушение обмена питательных веществ и газообмена, развивается гипоксия. Вследствие этого происходят нарушение адаптации новорожденных в неонатальном периоде, задержка психомоторного развития детей, формирование ментальных и когнитивных дисфункций [10].

Выделяют 3 основные группы причин ЗРП: материнские, фетальные и плацентарные.

Под фетальным фактором подразумевают хромосомные аномалии плода (7–19% из общего числа новорожденных с ЗРП). Наиболее частые хромосомные аномалии – трисомии 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна). R. Snijders и соавт. определили, что наиболее распространенным хромосомным дефектом в группе женщин до 26 нед беременности является триплоидия, в более поздние сроки – трисомия 18 [11–13].

Врожденные пороки развития составляют примерно 1–2% среди причин ЗРП. Ряд исследований показывает, что частота ЗРП среди новорожденных с пороками развития составляет 22,3% [14].

Следует отметить, что внутриутробным инфекциям принадлежит 5–10% случаев от общего числа случаев ЗРП. К ним относятся токсоплазмоз и цитомегаловирус [15]. В развивающихся странах распространенными инфекциями являются малярия, врожденная ВИЧ-инфекция, сифилис. Малярия, как одна из главных причин, встречается в Африке, Юго-Восточной Азии. На фоне иммуноопосредованного воспалительного процесса активируются тромбоциты, что приводит к тромбозу сосудов и нарушению питания плода и задержке его роста [16].

Примерно 3% случаев ЗРП обусловлено многоплодной беременностью. Чаще всего это наблюдается у монохориальных двоен. Дискордантность роста плодов на 15% или больше встречается примерно в 30% случаев беременностей двойней [17].

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200960

Доказано, что плацентарные биомаркеры могут играть потенциальную роль в скрининге, диагностике плацента-ассоциированных заболеваний, связанных с гипертензивными расстройствами при беременности и/или ЗРП [18]. В этой связи исследовано несколько плацентарных факторов, включая плацентарные белки и микро-РНК. Некоторые плацентарные белки, такие как ассоциированный с беременностью плазменный белок А, являются биомаркерами плацентарной функции в I триместре беременности [19, 20]. Так, отношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) к фактору роста плаценты (PlGF) было предложено в качестве предиктора для исключения преэклампсии у женщин с подозрением на это заболевание [21–23].

Согласно данным международных исследований, еще одним биомаркером ЗРП можно считать мелатонин. Он широко известен как антиоксидант и уменьшает повреждение тканей, вызванное гипоксией. Мелатонин (5-метокси-N-ацетилтриптамин) вырабатывается эпифизом, по химическому составу относится к классу индолов и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Он участвует в успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, влияет на процесс родов, снижает окислительный стресс при беременности, особенно при преэклампсии. В более раннем исследовании A. Berbets и соавт. (2019 г.) установили, что мелатонин снижается в крови беременных женщин при задержке внутриутробного развития плода [24]. Взаимодействие шишковидной железы и трофобласта плаценты между продуцентами мелатонина до сих пор неясно. Но было признано, что мелатонин можно рассматривать как один из биохимических маркеров, который отражает состояние ткани плаценты. В статье 2020 г. A. Berbets и соавт. показали, что при исследовании пуповинной крови, взятой в III периоде родов у пациенток с ЗРП (n=14), уровень мелатонина был ниже по сравнению с пуповинной кровью, полученной у здоровых беременных (n=13) [25].

Таким образом, основываясь на упомянутых фактах, можно сделать основной вывод, что изменения уровня мелатонина в плазме и пуповинной крови беременных женщин может иметь значение для диагностики ЗРП.

На развитие роста плода также влияют такие гормоны, как инсулин, гормоны щитовидной железы, надпочечников и гипофиза, способствуя росту и развитию плода в утробе матери, изменяя его метаболизм и экспрессию генов в тканях.

Следует отметить, что инсулин оказывает прямое действие на развитие клеток и таким образом контролирует их количество, способствуя усвоению глюкозы, в частности в мышцах, ограничивая распад белка. Инсулин действует как сигнал о доступности питательных веществ, а его дефицит приводит к замедлению роста плода [26]. При агенезии поджелудочной железы эмбриона возникает его гипергликемия, которая приводит к вторичному снижению градиента концентрации глюкозы у матери и плода. Снижается транспорт глюкозы к эмбриону, приводя к задержке его роста [27]. Концентрация инсулина в венозной пуповинной крови значительно ниже у новорожденных с ЗРП. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) положительно регулируется путем поступления глюкозы в организм эмбриона. IGF-1 индуцирует рост и пролиферацию соматических клеток и влияет на транспорт глюкозы и аминокислот через плаценту. Снижение его экспрессии приводит к значительному уменьшению скорости роста плода. IGF-1 стимулирует увеличение олигодендроцитов и числа нейронов (с усилением ветвления дендритов и концевых полей аксонов) [28]. Дефицит гормона щитовидной железы плода является причиной аномалии развития в определенных тканях. Как правило, гипотиреоз плода снижает усвоение кислорода и окисление глюкозы и таким образом сокращает его снабжение энергией для роста. Глюкокортикоиды важны для развития и созревания органов эмбриона до рождения, хотя они и не оказывают должного влияния на скорость роста плода [29].

К материнским факторам риска ЗРП относятся: возраст женщин старше 35 лет, социально-экономический статус, расово-этнические, конституциональные, генетические особенности, рост и масса тела при рождении. Кроме того, имеют значение и заболевания матери: АГ, аутоиммунные болезни, анемия, хронические сердечно-легочные и заболевания почек, диабет с сосудистыми осложнениями, тромбофилические и аутоиммунные нарушения у матери, в частности антифосфолипидный синдром. Неадекватное питание, употребление терратогенных лекарственных препаратов, психоактивных веществ, курение, прием алкоголя, наркотических веществ – отягощают факторы риска.

Множество исследований посвящено роли материнского питания во время беременности, в частности крайне низкое потребление белка и ограничение калорийности пищи менее 600–900 ккал в день способствует умеренному снижению массы тела новорожденного.

Однако нет достаточных доказательств, позволяющих предположить, что дополнительный прием питательных веществ увеличивает вес плода или улучшает исходы беременности в отношении задержки его роста.

К 3-й группе факторов риска ЗРП относятся нарушения развития плаценты и аномалии пуповины. Аномальная плацентация приводит к плохой перфузии плаценты и, следовательно, к плацентарной недостаточности.

В настоящее время актуальна проблема возможной профилактики плацента-ассоциированных осложнений (ПАО) у женщин, перенесших преэклампсию с ЗРП во время предыдущих беременностей. В таких случаях риск возникновения ПАО при последующих беременностях очень велик. В этой связи необходимо раннее выявление беременных, входящих в группу риска по преэклампсии и ЗРП, несмотря на то что до сих пор эффективных стратегий для предотвращения риска этих осложнений не разработано.

Вместе с тем ретроспективный анализ показал, что назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 150 мг/сут при сроке беременности 11–14 нед значительно снижает риск рождения маловесного плода. Средняя масса новорожденных при рождении в группе женщин, принимающих АСК, составила 3252,2 г, а в контрольной группе – менее 2335 г. Данные о возможной профилактике других ПАО достаточно противоречивы. Так, метаанализ, оценивающий эффективность низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики и снижения риска ПАО, не показал значимой разницы по сравнению с группой контроля [30, 31].

Однако в последние годы в ряде исследований появились сообщения о возможной эффективности НМГ в профилактике ПАО. A. Rodger и соавт. в своем исследовании (2016 г.) сообщают о влиянии НМГ на развитие ПАО. Пациентки, предыдущая беременность которых осложнилась преэклампсией или ЗРП, были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа беременных начала получать инъекции НМГ на раннем сроке беременности (до 12 нед); 2-я группа – их не принимала. Таким образом, только у 19% женщин, получающих терапию НМГ, и у 43% женщин, не принимавших препарат, развились ПАО, что может свидетельствовать об эффективности НМГ.

Своевременно начатая профилактика антикоагулянтами, такими как НМГ, может дополнительно улучшить профилактический эффект [32].

G. Mello и соавт. (2005 г.) в своем исследовании анализируют влияние низкомалекулярных гепаринов на развитие ранней преэклампсии. В исследование была включена 81 беременная женщина с преэкслампсией в анамнезе. Женщины были рандомизированы на 2 группы: 1-я (41) – получала инъекции НМГ в профилактической дозе и 2-я (39) – их не получала (контрольная группа). Женщины подвергались 24-часовому автоматическому мониторингу артериального давления в период до зачатия и каждые 2 нед с 8-й по 36-ю, также им проводили допплерометрии на 16, 20 и 24-й неделях. Отмечено снижение случаев развития преэклампсии на 74,1% и ЗРП на 77,5% [33]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение НМГ в профилактической дозе не только снижает риск развития преэклампсии и ЗРП, но и влияет на тяжесть течения данных заболеваний.

B. Haddad и соавт. (2016 г.) в рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении 2 групп пациентов с плацента-ассоциированными заболеваниями в анамнезе получили противоречивые результаты. Не было выявлено существенной разницы между группами по первичному результату применения эноксапарина совместно с АСК. Таким образом, симптоматика преэклампсии развилась у 42 (34,4%) беременных женщин из 122, тогда как при применении одной АСК – у 50 (41%). Частота осложнений не различалась между 2 группами женщин, получающих АСК в низких дозах (в анамнезе тяжелая преэклампсия, развившаяся до 34-й недели беременности), введение ежедневной профилактической дозы эноксапарина не приводит к значительному снижению осложнений, опосредованных плацентой [34].

Считается, что использование НМГ совместно с АСК для профилактики преэклампсии представляет бо́льшую потенциальную опасность, чем использование только одной АСК. Однако риски кровотечения и гепарининдуцированной тромбоцитопении были минимальными [30, 35].

Помимо АСК и НМГ изучены другие методы профилактики и лечения преэклампсии. К ним относятся антиоксиданты (витамины С и Е), препараты кальция, рыбий жир, оксид азота, фолиевая кислота, снижение массы тела, гипотензивные средства и физическая активность. К сожалению, ни один из этих методов не подтвердил ожидаемых результатов. Вместе с тем недавние исследования показали, что терапия статинами может быть потенциально полезной [36].

Известно, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с развитием преэклампсии, но достоверных сведений о влиянии витамина D на профилактику данного заболевания нет. В своей статье C. Yu и соавт. (2009 г.) доказали, что применение витамина D во время беременности повышало его уровень в сыворотке, но не влияло на риск развития преэклампсии [37].

Поскольку микронутриенты играют ключевую роль в обеспечении функции эндотелия плаценты, для снижения риска преэклампсии было предложено пероральное введение микронутриентов в периконцепционный период. Однако недавние исследования показали, что прием кальция (>1 г/сут) может снизить риск заболевания у женщин с низким содержанием кальция. Данные Кокрановских обзоров не подтвердили эффективность приема витаминов С, Е или D для профилактики или лечения преэклампсии. Недостаточно доказательств и эффекта от приема препаратов цинка или фолиевой кислоты для предупреждения заболевания [38].

Полагают, что благодаря антиоксидантным, противовоспалительным или вазоактивным свойствам микронутриенты являются хорошими кандидатами для профилактики преэклампсии. Добавки кальция рекомендуются для предотвращения заболевания у женщин с низким его содержанием. Несмотря на положительные клинические результаты и данные in vitro, убедительных доказательств пользы приема других микроэлементов для снижения риска преэклампсии не получено. Необходимы дальнейшие исследования по оценке пользы пищевых добавок, например, таких как шоколад и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты [39].

Во многих руководствах и исследованиях в качестве профилактики развития преэклампсии рекомендуют сульфат магния для нейрозащиты плодов с задержкой роста. Однако в настоящее время также нет убедительных доказательств относительно оптимального гестационного возраста для приема этого вещества [40, 41].

Заключение

Следует подчеркнуть, что ранняя диагностика, тщательное наблюдение и своевременное родоразрешение беременных с преэклампсией и ЗРП имеют решающее значение для перинатального исхода, а разработка эффективных методов профилактики этих заболеваний во время беременности является крайне актуальной и требующей решения проблемой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104-10.
2. Rousso D, Panidis D, Gkoutzioulis F, et al. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(1):4-6.
3. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, et al. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J.* 2016;20(10):2050-6.
4. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy Weight and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 1998;338(3):147-52.
5. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk women: A randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120(1):64-74.
6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl. 1(Suppl. 1):1-33.
7. Miranda J, Simões RV, Paules C, et al. Metabolic profiling and targeted lipidomics reveals a disturbed lipid profile in mothers and fetuses with intrauterine growth restriction. *Sci Rep.* 2018;8(1):13614.
8. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-6.
9. Baschat AA, Kush M, Berg C, et al. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):66-72.
10. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):655-9.

11. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):547-55.
12. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, et al. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22(4):365-70.
13. Soong YK, Wang TH, Lee YS, Chen CP. Genome-Wide Detection of Uniparental Disomy in a Fetus with Intrauterine Growth Restriction Using Genotyping Microarrays. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):152-8.
14. ACOG Practice Bullettin No 204: Fetal growth restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society forMaternal-FetalMedicin. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
15. Khan NA, Kazzi J. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):131-5.
16. Walker PG, ter Kuile FO, Garske T, et al. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to Plasmodium falciparum malaria in Africa in 2010: A modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8):e460-7.
17. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):511.e1-7.
18. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, et al. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta.* 2019;84:28-31.
19. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:191.
20. Proctor LK, Toal M, Keating S, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):274-82.
21. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):569-81.
22. Method for predicting the risk of development of pre-eclampsia in women of different somatotypes 2018;19:1-16.
23. Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М., и др. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2019;25(1):87-96 [Navolotskaia VK, Liashko ES, Shifman EM, et al. Vozmozhnosti prognozirovaniia oslozhnenii preeklampsii (obzor literatury). *Problemy reproduktsii.* 2019;25(1):87-96 (in Russian)].
24. Berbets A, Koval H, Barbe A, et al. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Neonatal Med.* 2021;34(3):373-8.
25. Berbets A, Barbe AM, Andriiets OA, et al. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *Med Life.* 2020;13(4):548-53.
26. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127(5):515-26.
27. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, et al. Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res.* 1995;38(5):754-62.
28. Hill JM, Agoston DV, Gressens P, McCune SK. Distribution of VIP mRNA and two distinct VIP binding sites in the developing rat brain: Relation to ontogenic events. *J Comp Neurol.* 1994;342(2):186-205.
29. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69.
30. Wat JM, Audette MC, Kingdom JC. Molecular actions of heparin and their implications in preventing pre-eclampsia. *J Thromb Haemost.* 2018;16(8):1510-22.
31. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Possibilities of preeclampsia prevention. Modern problems of science and education. 2017;2.
32. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629-41.
33. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45(1):86-91.
34. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared with Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-63.
35. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14.
36. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):349-53.
37. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-90.
38. Owens NJ. Vitamin D supplementation for women during pregnancy: Summary of a Cochrane review. *Explore (NY).* 2020;16(1):73-4.
39. Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional approach to preeclampsia prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):168-73.
40. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(1):17-28.
41. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, et al. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):606.e1-606.e8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200940

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Структура болезней шейки матки у женщин, страдающих несостоятельностью мышц тазового дна

М.Р. Оразов[1], Л.Р. Токтар[1], Г.А. Каримова[1], Д.Г. Арютин[2], О.М. Апата[2], И.А. Муллина✉[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Распространенность несостоятельности мышц тазового дна (НМТД) неуклонно растет. Выход шейки матки за пределы половой щели при воздействии факторов внешней среды может приводить к развитию атрофических, воспалительных, неопластических процессов, а также к формированию гиперкератоза шейки матки, что опосредовано изменением pH и биоценоза влагалища и влиянием внешних факторов.

Цель. Изучить структуру болезней шейки матки (БШМ) у пациенток, страдающих НМТД.

Материалы и методы. Дизайн исследования – открытое проспективное наблюдательное исследование. В исследование были включены 40 пациенток репродуктивного возраста: 26 пациенток с БШМ, страдающих НМТД (группа НМТД), 14 пациенток аналогичного возраста без БШМ и НМТД.

Результаты. Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. При анализе показателей мазка на флору выявлено, что среднее количество лейкоцитов значительно выше у пациенток с НМТД, чем у пациенток без НМТД, – 5,5 (1,5–20,0) и 1,5 (1,5–6,5) соответственно (p=0,040). При анализе результатов мазка на онкоцитологию обращает на себя внимание высокая распространенность паракератоза и гиперкератоза (15%), ASCUS (15%), LSIL (23%) и HSIL (8%). Преобладающим типом вируса папилломы человека у пациенток с НМТД был 16-й тип вируса. В группе пациенток с НМТД выявлена высокая распространенность следующих состояний: лейкоплакия шейки матки (15%), цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) 1 (38,5%), CIN2 (8%), хронический цервицит (38,5%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития БШМ у пациенток с НМТД.

Ключевые слова: несостоятельность мышц тазового дна, болезни шейки матки, биоценоз влагалища

Для цитирования: Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Каримова Г.А., Арютин Д.Г., Апата О.М., Муллина И.А. Структура болезней шейки матки у женщин, страдающих несостоятельностью мышц тазового дна. Гинекология. 2021; 23 (3): 241–244. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200940

ORIGINAL ARTICLE

The structure of cervical diseases in women suffering from pelvic floor dysfunction

Mekan R. Orazov[1], Liliia R. Toktar[1], Gulirano A. Karimova[1], Dmitrii G. Aryutin[2], O'Tosin M. Apata[2], Irina A. Mullina✉[1]

[1]People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

[2]Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia

Abstract

Background. The prevalence of pelvic floor dysfunction (PFD) is soaring steadily. The protrusion of the cervix beyond vaginal opening when exposed to environmental factors can lead to the development of dystrophic, sclerotic and neoplastic processes of the cervix, which are mediated by changes in the pH, biocenosis of the vagina and environmental factors.

Aim. To study the pathogenesis of cervical diseases in patients with PFD.

Materials and methods. The study design is an open-label prospective observational study. The study included 40 patients of reproductive age: 26 patients with cervical disease with PFD (PFD group), 14 patients without cervical disease and PFD made up the second group.

Results. The patients included in the study were comparable in terms of age and body mass index. Pap smear analysis revealed that the average number of leukocytes is significantly higher in patients with PFD compared to patients in the group without PFD – 5.5 (1.5–20.0) and 1.5 (1.5–6.5) respectively (p=0.040). In PFD group, a high prevalence of the following conditions was observed: cervical leukoplakia (15%), CIN1 (38.5%), CIN2 (8%), chronic cervicitis (38.5%). Onco-cytological test results reviewed where the high prevalence of parakeratosis and hyperkeratosis (15%), ASCUS (15%), LSIL (23%) and HSIL (8%) were also noteworthy. It was observed that human papillomavirus type 16 was predominant in PFD patient group.

Conclusion. The data obtained indicates an increased risk of developing cervical diseases in patients with PFD.

Keywords: pelvic floor dysfunction, uterine cervix pathologies, biocenosis of vagina

For citation: Orazov MR, Toktar LR, Karimova GA, Aryutin DG, Apata OM, Mullina IA. The structure of cervical diseases in women suffering from pelvic floor dysfunction. Gynecology. 2021; 23 (3): 241–244. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200940

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Муллина Ирина Александровна** – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Каримова Гулирано Алавитдиновна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: guliranon@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7074-285X

✉**Irina A. Mullina** – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Liliia R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Gulirano A. Karimova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: guliranon@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7074-285X

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200940

Введение

Несостоятельность мышц тазового дна (НМТД) – важная медико-социальная проблема, приводящая к снижению качества жизни пациенток [1, 2]. Частота НМТД значительно увеличивается с возрастом [3]. Ожидается, что с увеличением продолжительности жизни и демографической группы женщин старше 65 лет в ближайшем будущем НМТД станет серьезной проблемой для здоровья и здравоохранения [4]. В России частота НМТД также значительно варьирует и, по разным данным, составляет от 3 до 50% [5].

В последние годы вопрос состояния шейки матки (ШМ) у пациенток с НМТД становится наиболее актуальным. Нарушение анатомии органов малого таза у пациенток с НМТД может приводить к выходу ШМ за пределы половой щели и взаимодействию с факторами внешней среды, для которых она в норме недоступна. Это, в свою очередь, приводит к нарушению pH, изменению биоценоза влагалища, развитию дистрофических и неопластических процессов ШМ [6]. Данные нарушения оказывают значительное влияние на репродуктивное здоровье пациенток с НМТД.

Цель исследования – изучить структуру болезней шейки матки (БШМ) у пациенток, страдающих НМТД.

Материалы и методы

Дизайн исследования – открытое проспективное наблюдательное исследование.

Исследование проведено на базе отделения гинекологии и репродуктивной хирургии ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» (главный врач – канд. мед. наук Н.М. Шапкин, заведующий отделением – канд. мед. наук Д.Г. Арютин) с октября 2020 по март 2021 г. В исследование были включены 40 пациенток репродуктивного возраста: 26 пациенток с БШМ, страдающих НМТД (группа НМТД), 14 пациенток аналогичного возраста без БШМ и НМТД.

Критерии включения: возраст от 25 до 44 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании; верифицированная НМТД (для основной группы) на основании комплексного перинеологического и сонографического исследования.

Критерии исключения: постменопауза; наличие гистерэктомии в анамнезе; онкологические заболевания на момент госпитализации; отказ от участия в исследовании.

Демографические характеристики, верификация НМТД (для основной группы), комплексное перинеологическое и сонографическое исследование регистрировались для каждой группы. У пациенток каждой группы были проведены микроскопия мазка, жидкостная онкоцитология, полимеразная цепная реакция на вирус папилломы человека (ВПЧ), кольпоскопия с последующими прицельной биопсией или радиоволновой конизацией ШМ (в зависимости от зоны трансформации и результата цитологического исследования) и гистологической верификацией биоптата. Для управления данными и статистического анализа использовалась версия SPSS 11.0.1 для Windows (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс).

Для сравнения качественных значений двух выборок был использован точный тест Фишера. Для сравнения количественных значений двух выборок в зависимости от нормальности распределения был применен статистический метод – критерий Стьюдента или тест Манна–Уитни.

Результаты

Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Средний возраст пациенток составил 40,7±4,9 года в группе НМТД и 41,4±3,3 года в группе без НМТД (p=0,669). Индекс массы тела – 25,5±3,8 и 24,4±4,2 кг/м^2 соответственно (p=0,387).

При анализе показателей микроскопии мазка выявлено, что среднее количество лейкоцитов значительно выше у пациенток с НМТД, чем у пациенток группы без НМТД. Оно составило 5,5 (1,5–20,0) и 1,5 (1,5–6,5) соответственно (p=0,040). Анализ вагинальной флоры пациенток, включенных в исследование, представлен в табл. 1. Статистически значимых различий выявлено не было. Ключевые клетки не обнаружены ни у одной из пациенток, включенных в исследование. У 3 (11,5%) пациенток в группе НМТД обнаружена грибковая флора (p=0,263). pH вагинальной жидкости также не различался в группах сравнения. Он составил 4,5±0,3 в группе НМТД и 4,5±0,2 в группе контроля (p=0,881).

Результаты цитологического исследования представлены на рис. 1. Обращает на себя внимание высокая распространенность у пациенток с НМТД БШМ: ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance – атипические плоские клетки неясного значения) – 15%; LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) – 23%; HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) – 8%; гиперкератоз, паракератоз – 15%; воспаление – 39%.

Кроме того, всем пациенткам было проведено ВПЧ-типирование. Результаты представлены в табл. 2. Важно отметить, что в контрольной группе ВПЧ не был выявлен ни у одной из пациенток. Также у 10 (37%) пациенток ВПЧ-исследование имело отрицательный результат.

Всем пациенткам проводилась расширенная кольпоскопия (табл. 3). Для оценки кольпоскопических картин использовали принятую в РФ кольпоскопическую терминологию (утверждена в 2011 г., пересмотрена в 2014 г.), предложенную Международной федерацией патологии шейки

Таблица 1. Состав флоры влагалища пациенток, включенных в исследование

Table 1. Vaginal flora in study group patients

Флора	Группа		p*
	НМТД с БШМ (n=26), абс. (%)	без НМТД и БШМ (n=14), абс. (%)	
Палочковидная	20 (76,9)	10 (71,5)	0,492
Кокки	0	1 (7,1)	0,350
Смешенная	4 (15,4)	1 (7,1)	0,418
Отсутствует	2 (7,7)	2 (14,3)	0,438

*Абсолютное значение (%), точный тест Фишера.

Арютин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологии ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5747-9583

Dmitrii G. Aryutin – Cand. Sci. (Med.), Bauman City Clinical Hospital №29. E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5747-9583

Апата Олуватосин Моракинйо – врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: tosinonyx@icloud.com; ORCID: 0000-0002-4395-9655

O'Tosin M. Apata – obstetrician-gynecologist, Bauman City Clinical Hospital №29. E-mail: tosinonyx@icloud.com; ORCID: 0000-0002-4395-9655

Рис. 1. Результаты обследования пациенток с НМТД и БШМ по данным цитологического исследования.

Fig. 1. Cytological examination in patients with PFD and cervical diseases.

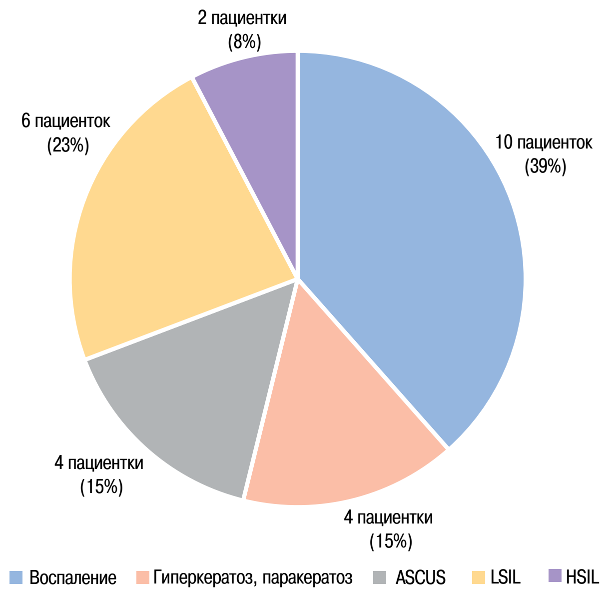


Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптатов пациенток с НМДТ.

Fig. 2. Histological test results in patients with PFD.

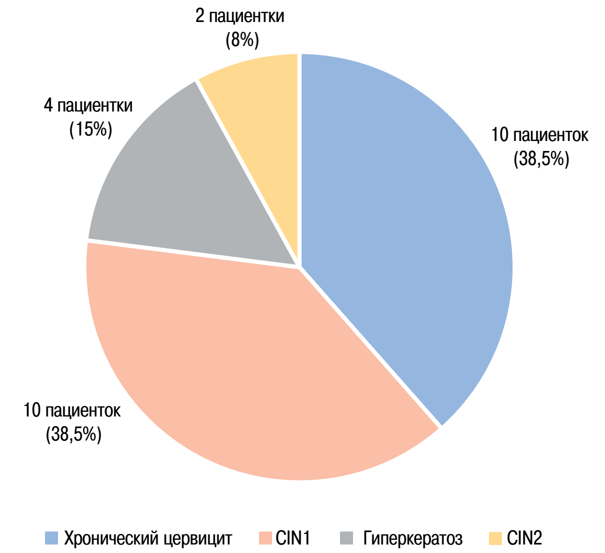


Таблица 2. Спектр вирусных типов у пациенток с НМТД, инфицированных ВПЧ

Table 2. Spectrum of virus types in patients with PFD with HIV infection

Тип ВПЧ	Число пациенток с НМТД (n=26), абс. (%)
11	1 (4)
16	7 (27)
18	2 (8)
31	1 (4)
33	2 (8)
39	1 (4)
51	2 (8)

матки и кольпоскопии. Данная классификация позволяет идентифицировать выраженность поражений эктоцервикса и определять их распространенность и локализацию.

Структура выявленных изменений ШМ у пациенток с НМТД представлена на рис. 2. Гиперкератоз ШМ имел место у 15% пациенток, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) 1 – у 39%, CIN2 – у 8%, хронический цервицит – у 38% пациенток.

Также всем пациенткам проведено трансперинеальное ультразвуковое исследование. Результаты оценки высоты сухожильного центра, толщины m. bulbocavernosus и m. puborectalis представлены в табл. 4. Толщина m. bulbocavernosus в группе НМТД значимо снижена по сравнению с пациентками контрольной группы, тогда как остальные показатели значимо не различались.

Результаты функциональных тестов, которые выполнены при помощи ручной и электронной манометрии, представлены в табл. 5. Результаты электронной манометрии у пациенток с НМТД достоверно снижены по сравнению с группой контроля, однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,089). Результаты ручной манометрии были сопоставимы в группах сравнения.

Таблица 3. Результаты кольпоскопического исследования пациенток с НМТД

Table 3. Colposcopy examination results in patients with PFD

Показатель	Число пациенток с НМТД (n=26), абс. (%)
Нормальная кольпоскопическая картина	0
1-я степень изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины)	13 (50)
2-я степень изменений (выраженные аномальные кольпоскопические картины)	6 (23)
Другие кольпоскопические картины (воспаление)	7 (27)

Таблица 4. Результаты ультразвукового исследования пациенток, включенных в исследование

Table 4. Ultrasound examination in patients of study groups

Показатель, см	Группа		p*
	НМТД с БШМ (n=26), абс. (%)	без НМТД и БШМ (n=14), абс. (%)	
Высота сухожильного центра	0,6 (0,5–0,7)	0,6 (0,6–0,7)	0,155
Толщина			
m. bulbocavernosus	0,7 (0,6–0,7)	0,8 (0,7–3,1)	0,001
m. puborectalis	0,7 (0,6–0,8)	0,7 (0,6–0,8)	0,795

*Медиана, интерквартильный размах, тест Манна–Уитни.

Обсуждение

В результате проведенного исследования мы выявили ряд особенностей состояния ШМ, характерных для пациенток, страдающих НМТД. Согласно полученным данным, для группы пациенток характерна высокая распространенность патологических состояний ШМ, выявленных в ходе цитологического и кольпоскопического исследований. Безусловно, в данном контексте стоит отметить необходимость

Таблица 5. Результаты манометрии пациенток, включенных в исследование
Table 5. Manometry results in patients of study groups

Вид манометрии, мм рт. ст.	Группа		p*
	НМТД с БШМ (n=26), абс. (%)	без НМТД и БШМ (n=14), абс. (%)	
Ручная	34,4±7,8	36,3±9,9	0,517
Электронная	69,5±7,0	74,3±10,4	0,089

*Среднее значение, стандартное отклонение, критерий Стьюдента.

использования обоих методов в комбинации для ранней диагностики БШМ у пациенток репродуктивного возраста. Сходные данные получены зарубежными исследователями. Так, в пользу необходимости повышенной онкологической настороженности у пациенток с НМТД свидетельствуют исследования G. Mahajan и соавт. (2011 г.) [7] и T. Grigoriadis и соавт. (2015 г.) [8]. В обоих исследованиях показана повышенная вероятность выявления предраковых состояний ШМ у пациенток с НМТД.

Важную роль у пациенток с НМТД играет ВПЧ-типирование. Несмотря на то что в исследовании не было выявлено изменений результатов обследования, связанных с наличием ВПЧ-инфекции, стоит помнить о возможном потенцировании онкогенного действия ВПЧ у пациенток с НМТД. На основании изложенного можно заключить, что наличие высокоонкогенных типов ВПЧ у пациенток с НМТД свидетельствует о необходимости более частого скрининга и углубленного обследования, направленного на предикцию и раннюю диагностику предраковых состояний и рака ШМ.

Кроме того, обращает на себя внимание активация провоспалительного компонента иммунной системы у пациенток с НМТД, о чем свидетельствует значительное повышение количества лейкоцитов. Это в первую очередь может быть связано с нарушением естественных барьерных функций репродуктивного тракта женщины, вызванным непосредственно НМТД – выходом внутренних локусов репродуктивной системы за пределы половой щели и их взаимодействием с внешними факторами. Все перечисленное способствует нарушению микрофлоры у пациенток данной группы [9], однако для оценки выраженности таких нарушений требуется проведение более углубленного микробиологического исследования.

Заключение

В результате проведенного исследования получены данные, убедительно свидетельствующие о повышенном риске развития БШМ у пациенток с НМТД. Таким образом, становится целесообразным изучение факторов риска развития возможных патологических состояний, в том числе предраковых, с целью выделения пациенток группы риска, для ранней диагностики и соответствующего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
2. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013;24(11):1783-90. DOI:10.1007/s00192-013-2169-9
3. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):141-8. DOI:10.1097/AOG.0000000000000057
4. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1278-83. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96
5. Камоева С.В. Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов. Дис. … д-ра мед. наук. 2015 [Kamoeva SV. Pathogenetic aspects of prognosis, diagnosis and treatment of pelvic organ prolapse. Dis. … dr. med. sciences. 2015 (in Russian)].
6. Fang G, Hong L, Liu C, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3293-302. DOI:10.3892/etm.2018.6633
7. Mahajan G, Kotru M, Batra M, et al. Usefulness of histopathological examination in uterine prolapse specimens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(5):403-5. DOI:10.1111/j.1479-828X.2011.01337.x
8. Grigoriadis T, Valla A, Zacharakis D, et al. Vaginal hysterectomy for uterovaginal prolapse: what is the incidence of concurrent gynecological malignancy? *Int Urogynecol J.* 2015;26(3):421-5. DOI:10.1007/s00192-014-2516-5
9. de Castro EB, Brito LGO, Giraldo PC, Teatin Juliato CR. Does the Vaginal Flora Modify When a Synthetic Mesh is Used for Genital Prolapse Repair in Postmenopausal Women? A Pilot, Randomized Controlled Study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(4):284-8. DOI:10.1097/SPV.0000000000000539

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200951

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности ведения девочек с аномалиями развития мочеполовой системы

Е.С. Ахапкина[1], З.К. Батырова✉[1], В.Д. Чупрынин[1], Е.В. Уварова[1,2], З.Х. Кумыкова[1], Д.А. Кругляк[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клинико-анамнестические и хирургические особенности пациенток с пороками мочеполовой системы.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных 252 историй болезней пациенток с пороками развития мочеполовой системы, поступивших на обследование и лечение в отделение гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2012 по 2019 г. В процессе анализа особое внимание уделялось данным хирургического лечения, клинико-анамнестическим данным и интраоперационной картине.

Результаты. Аномалии развития половой системы сочетаются с пороками мочевой системы в 21,1% наблюдений. Пороки развития половых органов у девочек-подростков характеризуются высокой частотой разных осложнений: гематокольпоса (53,6%), гематоцервикса (30%), гематометры (26,2%), гематосальпинкса (15,1%), эндометриоза (19,2%), объемных образований (16,4%) и спаечного процесса (25,4%).

Заключение. Пороки половой системы часто ассоциированы с аномалиями мочевой системы и характеризуются высоким риском осложнений, в связи с этим крайне важным представляется своевременное выявление и мультидисциплинарное ведение таких пациенток с раннего возраста.

Ключевые слова: гинекологическая патология, пороки развития матки и влагалища, аплазия матки и влагалища, осложнения, девочки, подростки, детская гинекология

Для цитирования: Ахапкина Е.С., Батырова З.К., Чупрынин В.Д., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Кругляк Д.А. Особенности ведения девочек с аномалиями развития мочеполовой системы. Гинекология. 2021; 23 (3): 245–249. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200951

ORIGINAL ARTICLE

Features of the management of girls with anomalies of the genitourinary system

Elena S. Akhapkina[1], Zalina K. Batyrova✉[1], Vladimir D. Chuprynin[1], Elena V. Uvarova[1,2], Zaira Kh. Kumykova[1], Diana A. Kruglyak[1]

[1]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical and anamnestic, and surgical features of patients with genitourinary system malformations.

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 252 medical records of patients with genitourinary system malformations who were admitted for examination and treatment to the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2012 to 2019. During analysis, special attention was paid to the data of surgical treatment, clinical and anamnestic data and the intraoperative picture.

Results. Developmental anomalies of the genital system are combined with urinary system malformations in 21.1% of cases. Genital malformations in adolescent girls are

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Батырова Залина Кимовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Ахапкина Елена Сергеевна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: elena.akhapkins@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5874-0082

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, рук. отд. оперативной гинекологии и общей хирургии, зав. хирургическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов». E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

✉**Zalina K. Batyrova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Elena S. Akhapkina – Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: elena.akhapkins@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5874-0082

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

characterized by a high rate of various complications: hematocolpos (53.6), hematocervix (30%), hematometra (26.2%), hematosalpinx (15.1%), endometriosis (19.2%), masses (16.4%) and adhesions (25.4%).
Conclusion. Genital system malformations are often associated with anomalies of the urinary system and are characterized by a high risk of complications, therefore, timely identification and multidisciplinary management of such patients from an early age is extremely important.

Keywords: gynecological pathology, malformations of the uterus and vagina, aplasia of the uterus and vagina, complications, girls, adolescents, pediatric gynecology
For citation: Akhapkina ES, Batyrova ZK, Chuprynin VD, Uvarova EV, Kumykova ZKh, Kruglyak DA. Features of the management of girls with anomalies of the genitourinary system. Gynecology. 2021; 23 (3): 245–249. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200951

Введение

Частота развития мюллеровых аномалий составляет 0,2–0,4% среди населения в целом и 3–13% среди пациенток с бесплодием [1].

В большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно до наступления менархе [2], в связи с чем диагностика пороков развития матки и влагалища затруднена и отсрочена. Как правило, причиной обращения на прием к гинекологу являются отсутствие менструаций и/или боли в животе из-за нарушенного оттока менструальной крови, иногда приобретающие картину «острого живота», требующего проведение экстренного вмешательства, что повышает риск разных осложнений: формирования стриктур, рубцовых деформаций нормально функционирующего влагалища, нагноения замкнутого влагалища и возникновения хронического воспалительного процесса в органах малого таза [3, 4].

В настоящее время достижения в области медицины позволяют реализовать репродуктивную функцию пациенток даже с абсолютным бесплодием при помощи суррогатного материнства или трансплантации органа [5–7]. Однако прогноз репродуктивных исходов и общее здоровье девочек при аномалиях половых органов зависят не только от типа порока, но и от сопутствующей патологии, а также возникшего осложнения [7–9]. Не вызывает сомнения тот факт, что вовремя диагностированная патология и выполненное хирургическое вмешательство могут предотвратить осложнения, нарушающие фертильность у таких пациенток.

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические и хирургические особенности у пациенток с пороками мочеполовой системы.

Материалы и методы

В соответствии с целью и задачами настоящей работы проведено ретроспективное исследование, в практической части которого были отобраны 252 истории болезней пациенток с пороками развития мочеполовой системы, поступивших на обследование и лечение в отделение гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих) с 2012 по 2019 г.

Критериями включения являлись:

1) возраст от 11 до 18 лет включительно;
2) кариотип 46XX;
3) один из установленных диагнозов: «Аплазия влагалища» (Q52.0), «Аплазия матки и влагалища» (Q51.1; Q51.2; Q51.3), «Удвоение матки» (Q51.1; Q51.2; Q51.3);
4) проведенное хирургическое лечение на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

В процессе анализа историй болезни пациенток особое внимание уделялось клинико-анамнестическим данным с уточнением информации о перенесенных оперативных вмешательствах, травмах, наличии сопутствующих патологий; данным хирургического лечения и интраоперационной картине: объем операции, выявленные во время операции патологические образования и осложнения.

Выделенные качественные и количественные параметры из анализируемой медицинской документации заносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с помощью раздела «Анализ данных», подраздела «Описательная статистика» в Microsoft Excel 2013 и программного пакета TIBCO Software Inc. (2017) Statistica 13.3.

При анализе качественных или полуколичественных признаков (данные по наличию или выраженности клинических симптомов и т.п.) оценивали частоту встречаемости в процентах и распределение по стратам. Значимость различий в данном случае рассчитывали с помощью критерия χ^2. Если число ожидаемого явления от 5 до 10, для подсчета использовалась поправка Йейтса.

Результаты

При анализе клинико-анамнестических данных отобранных пациенток оказалось, что средний возраст обращения девочек составил 14,2 года. Основной причиной, потребовавшей консультации 64,1% пациенток у гинеколога детского и юношеского возраста, было отсутствие менструаций, также 1/2 (53,3%) всех девочек предъявляла жалобы на периодические тянущие боли в животе, еще 16,2% при расспросе указывали на беспокойство по причине отсутствия влагалища.

Интересно, что до обращения к гинекологу у 56 (22,2%) уже были выявлены сочетанные аномалии развития мочевой, сердечно-сосудистой или костной систем в раннем возрасте. Лидирующее место занимали пороки мочевой системы – у 44 (17,5%) из 252 пациенток: 38 случаев с удвоением матки, 2 случая с аплазией влагалища при функционирующей матке и 4 случая с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (МРКХ).

Кумыкова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Кругляк Диана Анатольевна – врач 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1367-2530

Zaira Kh. Kumykova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Diana A. Kruglyak – doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1367-2530

Таблица 1. Сравнение возникновения осложнений в виде скопления крови при разных уровнях аплазии влагалища

Table 1. Comparison of the occurrence of complications such as blood accumulation at different levels of vaginal aplasia

	Количество случаев		*p*
	дистальная аплазия (n=73)	аплазия проксимальная или полная (n=68)	
Гематосальпинкс	10	28	0,00049*
Гематометра	17	49	0,00005

Здесь и далее в табл. 2: значимость сравнения рассчитывали с помощью критерия χ^2; *число ожидаемого явления – от 5 до 10, для подсчета использовалась поправка Йейтса.

Таблица 2. Встречаемость эндометриоза при разных пороках мочеполовой системы

Table 2. The incidence of endometriosis at different defects of the genitourinary system

	Аплазия влагалища при функционирующей матке (n=97)	Удвоение матки (n=114)	Синдром МРКХ (n=39)	*p*
Очаги эндометриоза	11	28	9	0,04174*

У девочек с удвоением матки встречаемость сочетанных пороков мочевой системы составила 33,3%, а у девочек с синдромом МРКХ – 9,7%. Данная разница оказалась значима при подсчете с помощью критерия χ^2 (p=0,00037). Эти показатели могут указывать на наличие у девочек с удвоением матки синдрома Херлина–Вернера–Вундерлиха (OHVIRA), при котором аплазия почки на одной стороне сочетается с удвоением матки и аплазией одного из влагалищ [4].

Согласно выборке нашего исследования, 114 (45,2%) девочек получили оперативное лечение по поводу удвоения матки и аплазии одного из влагалищ, 97 (38,5%) – в связи с аплазией влагалища при функционирующей матке и 41 (16,2%) прооперированная девочка с синдромом МРКХ – в связи с появлением признаков функционирования замкнутых маточных рудиментов, сопровождающихся болевым синдромом.

Хирургическое лечение выполнено впервые в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» 229 (91%) из 252 девочек. Повторное вмешательство, согласно записям анамнеза, проведено 23 пациенткам, из них: 12 (4,8%) – с аплазией влагалища при функционирующей матке и у 11 (4,4%) – удвоение матки. У каждой второй пациентки, которой потребовалось повторное вмешательство, встречались такие осложнения, как стриктура сформированного влагалища, деформация «здорового» влагалища, гнойные осложнения и развитие хронического аппендицита, технически усложняя хирургическое лечение и повышая риски послеоперационного периода.

Интраоперационная картина 177 (70,2%) пациенток характеризовалась наличием типичных для обструктивных пороков осложнений: гематосальпинкса – у 15,1%, гематометры – у 26,2%, гематоцервикса – у 30%, гематокольпоса – у 53,3%. Притом, чем выше был уровень аплазии влагалища, тем чаще формировались гематометра (p=0,00005) и гематосальпинксы (p=0,00049); табл. 1.

Также обнаружена гинекологическая патология, способствующая нарушению фертильности [10, 11], – эндометриоидное поражение внутренних половых органов, которое выявлено

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200951

Рис. 1. Больная Д., 11 лет: *а* – конгломерат в области правых придатков: расширенная маточная труба и аппендикулярный отросток с признаками воспаления; *б* – правая матка с гематокольпосом.

Fig. 1. Patient D., 11 years old: *a* – conglomerate in the right appendages: dilated fallopian tube and appendicular process with signs of inflammation; *b* – right uterus with hematocolpos.

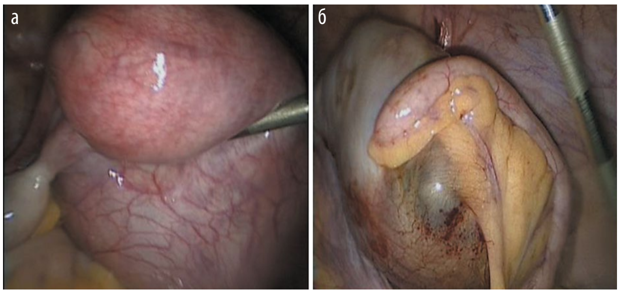
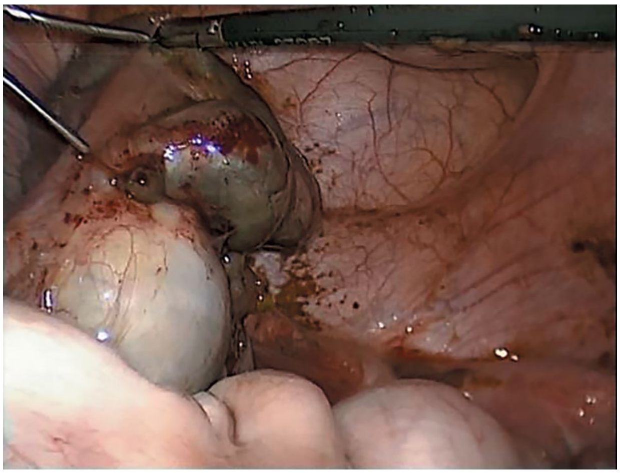


Рис. 2. Лапароскопическая картина конгломерата, представленного расширенной маточной трубой с запаянным ампулярным отделом и яичником слева.

Fig. 2. Laparoscopy of the conglomerate which is represented by a dilated fallopian tube with a sealed ampullary section and an ovary on the left.



у 48 (19%) пациенток с изучаемыми вариантами аномалий и лишь у 9 из их числа подозревалось на дооперационном этапе. Интересно, что эндометриоз встречался в 2 раза чаще при пороках, сопровождающихся аномалиями тела матки в сочетании с аплазией влагалища (p=0,04174); табл. 2.

Кроме того, у девочек с аномалиями развития встречались и доброкачественные объемные образования органов малого таза: парамезонефральные образования и простые кисты яичников. Объемные образования яичников доброкачественного характера в когорте выделенных пациенток встречались в 4 раза реже, чем эмбриональные кисты широкой связки (p=0,03428), генез которых ассоциирован с нарушениями клеточной дифференцировки в эмбриональном периоде.

Спаечный процесс был отмечен у 64 (25,4%) девочек как осложнение после предыдущего вмешательства: у 4 пациенток с аплазией влагалища при функционирующей матке и у 5 с удвоением тела матки. В остальных случаях причиной, вероятнее всего, являлось наличие длительного воспалительного процесса в брюшной полости. Значимо чаще оно встречалось при сочетании аплазии влагалища и аномалии тела матки: удвоении или аплазии в 41 случае против 7 случаев с аплазией влагалища при функционирующей матке (p=0,00025).

Клиническое наблюдение 1

Больная Д., 11 лет. Жалобы на болезненность в менструальные дни.

Из анамнеза: порок развития мочевой системы – аплазия правой почки диагностирована в раннем возрасте. Интересно, что ребенку не рекомендовали проведение ультразвукового исследования органов малого таза, и даже раннее менархе (10 лет) не стало поводом для консультации у специалиста. Лишь через год выраженная дисменорея стала причиной обращения. При ультразвуковом исследовании органов малого таза заподозрено образование яичника больших размеров, в связи с чем выполнено магнитно-резонансное исследование, по данным которого обнаружен порок половых органов. Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» как в учреждение 3-го уровня для оказания медицинской помощи.

При поступлении в стационар проведен гинекологический осмотр: строение наружных половых органов без особенностей. С целью определения дальнейшей тактики проведена жидкостная вагиноскопия – выбухание правой стенки влагалища привело к выраженному сужению влагалища. При ректо-абдоминальном исследовании пальпировалось тугоэластическое образование более 11 см. Пересмотр представленного диска с данными магнитно-резонансной томографии позволил определить объем необходимого лечения. Лапароскопическая картина: две матки однорогой формы, левая матка смещена от средней линии, овальной формы, обычных размеров, правая – шаровидной формы, размерами 6,0×5,5 см. В области правых придатков визуализируется конгломерат, представленный правой маточной трубой, расширенной до 6,0 см, с увеличенным в объеме и признаками воспаления аппендикулярным отростком (рис. 1, *а*). Конгломерат был фиксирован спайками к правой боковой стенке таза. Под правой маткой определялось образование с плотными стенками более 10 см в диаметре – гематокольпос (рис. 1, *б*).

Произведены лапароскопическая тубэктомия справа, пластика влагалища. Послеоперационный период протекал гладко. После выписки пациентка наблюдается по месту жительства с диагнозом: удвоение матки и влагалища; аплазия нижней трети правого влагалища; аплазия правой почки (синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха).

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 11 лет. Жалобы на аномальное маточное кровотечение в течение 1 мес.

Из анамнеза: несмотря на хирургическую коррекцию мочеточникового рефлюкса единственной правой почки в 7 лет, оценка состояния полового аппарата не проводилась.

В возрасте 10,5 года в связи с появлением признаков «острого живота» госпитализирована по месту жительства, где произведено надлобковое чревосечение. Интраоперационной находкой стало полное удвоение матки, гематоцервикс, гематокольпос. Выполнена попытка вскрытия замкнутого влагалища. После выписки девочка постоянно отмечала наличие скудных кровяных выделений из половых путей.

При проведении вагиноскопии выявлена стриктура влагалища в средней трети. Документы ребенка направлены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для решения вопроса о возможности лечения в условиях учреждения 3-го уровня.

При поступлении в отделение центра проведен общий и гинекологический осмотр – без отклонений от возрастной нормы. При ректальном осмотре пальпировалось два тела матки. В малом тазу слева определялось тугоэластической консистенции образование до 7,0 см в диаметре – гематокольпос. Учитывая наличие порока развития мочеполовых органов и проведение оперативного лечения в анамнезе, выполнена магнитно-резонансная томография. Подтверждены удвоение матки и влагалища, аплазия нижней трети левого влагалища. Гематокольпос, гематоцервикс, гематосальпинкс слева.

Во время лапароскопии визуализировано две матки однорогой формы. Левая – шаровидной формы, несколько увеличена в размерах. Левая маточная труба расширена, фимбриальный отдел не визуализируется, в спаечном конгломерате с яичником (рис. 2). В полость малого таза выступает образование 5,0×4,5 см – гематокольпос.

Выполнены лапароскопическая тубэктомия и пластика влагалища с иссечением рубцово-измененных тканей. После выписки из стационара направлена под наблюдение к гинекологу детского и юношеского возраста, нефрологу, педиатру.

Клиническое наблюдение 3

Больная В., 17 лет. Жалобы на сукровичные выделения из половых путей.

Из анамнеза: через 8 мес после наступления первой менструации пациентка была прооперирована по экстренным показаниям в связи с острым серозно-геморрагическим пельвиоперитонитом. Во время лапароскопии обнаружено удвоение матки, пиокольпос справа. Через 30 дней после вмешательства выполнена попытка коррекции порока влагалища. В течение 5 лет после проведенного лечения менструальная функция пациентки была регулярной, однако менструации продолжались до 10–14 дней ежемесячно. Лишь в возрасте 17 лет в связи с появлением острой боли внизу живота девочка обратилась к гинекологу, где выявлены признаки нарушения оттока менструальной крови из правой матки. Направлена в центр для проведения лечения.

При поступлении проведен общий и гинекологический осмотр. Визуализированы одна шейка матки и свищевой ход до 5 мм в диаметре справа от нее.

Учитывая наличие порока развития половых органов и оперативное вмешательство в анамнезе, выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза. Определено удвоение полового аппарата. Левое влагалище без особенностей. Правое расширено неоднородным содержимым геморрагического характера; в дистальных отделах – тесно прилежит к передней стенке левого влагалища, заканчивается слепо, на расстоянии 3,2 см определяются рубцовые изменения.

Выполнены: оперативное лечение; диагностическая лапароскопия; вскрытие гематокольпоса, иссечение рубцовой ткани правого влагалища, пластика.

В послеоперационном периоде проводилась профилактика стеноза сформированного влагалища. Девочка выписана домой под наблюдение специалистов с рекомендацией обязательного контроля. Признаков стриктуры вновь созданного влагалища и иных осложнений не выявлено.

Заключение

Аномалии развития половых органов зачастую представляют собой пороки-ассоциации и требуют мультидисциплинарного ведения с раннего возраста. Несвоевременно выявленная патология, как правило, приводит к экстренным оперативным вмешательствам, сопровождаясь осложнениями у каждой второй пациентки. Кроме того, длительно существующий воспалительный процесс на фоне нарушения оттока менструальной крови влечет за собой развитие разнообразных гинекологических и хирургических патологий, негативно влияющих на фертильность и общее здоровье таких девочек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Концепция – З.К. Батырова, Е.В. Уварова, В.Д. Чупрынин; сбор и обработка материала – Е.С. Ахапкина, В.Д. Чупрынин, З.К. Батырова, З.Х. Кумыкова, Д.А. Кругляк; написание текста – Е.С. Ахапкина; редактирование – Е.В. Уварова, З.К. Батырова.

Источник финансирования отсутствует.

Литература/References

1. Schöller D, Hölting M, Stefanescu D, et al. Female genital tract congenital malformations and the applicability of the ESHRE/ESGE classification: a systematic retrospective analysis of 920 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(6):1473-81.
2. Rezai S, Bisram P, Lora Alcantara I, et al. Didelphys Uterus: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:1-5.
3. Kamio M, Nagata C, Sameshima H, et al. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome with septic shock: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(7):1326-9.
4. Tan YG, Laksmi NK, Yap TL, et al. Preventing the O in OHVIRA (Obstructed Hemivagina Ipsilateral Renal Agenesis): Early Diagnosis and Management of Asymptomatic Herlyn–Werner–Wunderlich Syndrome. *J Pediatr Surg.* 2019;2017:2017-20.
5. Testa G, Johannesson L. The ethical challenges of uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(6):593-7.
6. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. *Medizinische Genet.* 2018;30(1):3-11.
7. Abdull Gaffar B. Hematosalpinx: A Rare Yet Important Sign to Recognize. *Int J Surg Pathol.* 2019:4-5.
8. Howard LA, Mancuso AC, Ryan GL. Müllerian Aplasia with Severe Hematometra: A Case Report of Diagnosis and Management in a Low Resource Setting. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(2):189-92.
9. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н., и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. *Журн. для непрерывного медицинского образования врачей.* 2015;4:36-40 [Adamian LV, Sibirskaia EV, Arslanian KN, et al. Patologiia razvitiia matki i vlagalishcha u devochek i devushek s narusheniem ottoka menstrual'noi krovi. *Zhurn. dlia nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniia vrachei.* 2015;4:36-40 (in Russian)].
10. Skinner B, Quint EH. Obstructive Reproductive Tract Anomalies: A Review of Surgical Management. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(6):901-8.
11. Gould SW, Epelman M. Magnetic Resonance Imaging of Developmental Anomalies of the Uterus and the Vagina in Pediatric Patients. Semin Ultrasound, CT MRI. 2015;36(4):332-47.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200878

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями

С.А. Мартынов✉, Л.В. Адамян, А.С. Аракелян, Т.А. Федорова, О.В. Быстрых

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Повысить эффективность комплексного лечения женщин с внутриматочными синехиями (ВС) посредством внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов комплексного лечения 60 женщин с ВС II–III степени: 20 пациенткам основной группы после гистероскопического разрушения ВС интраоперационно проводилось субэндометриальное введение ОТП с последующим орошением полости матки ОТП на 2 и 3-и сутки после операции наряду с комплексным послеоперационным лечением (антибактериальная, циклическая гормональная терапия, физиотерапия); 40 пациенткам группы сравнения проводилось только комплексное послеоперационное лечение без введения ОТП. Проведена сравнительная оценка менструальной функции, толщины эндометрия и состояния полости матки при контрольной гистероскопии.

Результаты. Через 2 мес после проведенного лечения установлено статистически более значимое увеличение толщины эндометрия при использовании ОТП по сравнению с больными, получавшими лечение без ОТП (p=0,03 и 0,04). Достоверно более значимые изменения состояния полости матки выявлены при использовании ОТП в группе больных со II степенью тяжести процесса (p=0,00005), тогда как у больных с III степенью тяжести процесса (синдромом Ашермана) статистически значимых различий в зависимости от применяемого метода лечения выявлено не было. Подтверждены высокая безопасность метода и отсутствие побочных реакций на парентеральное и внутриполостное введение аутологичной ОТП.

Заключение. Исследование подтвердило приемлемость и перспективность использования ОТП в качестве этапа комплексного лечения больных с ВС.

Ключевые слова: внутриматочные синехии, синдром Ашермана, обогащенная тромбоцитами плазма

Для цитирования: Мартынов С.А., Адамян Л.В., Аракелян А.С., Федорова Т.А., Быстрых О.В. Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями. Гинекология. 2021; 23 (3): 250–254. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200878

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of using platelet-rich autoplasm in the complex treatment of patients with intrauterine synechiae

Sergey A. Martynov✉, Leyla V. Adamyan, Alek S. Arakelyan, Tatyana A. Fyodorova, Oksana A. Bystrykh

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To increase the effectiveness of complex treatment of women with intrauterine synechiae (IS) through intrauterine administration of platelet-rich plasma (PRP).

Materials and methods. The authors studied the complex treatment results of 60 women with second and third degree intrauterine synechiae: 20 patients in the active treatment group, after hysteroscopic destruction of intrauterine synechiae, underwent intraoperative subendometrial administration of PRP followed by irrigating the uterine cavity with PRP on the 2nd and 3rd days after the operation, along with complex postoperative treatment (antibacteria and cyclic hormone therapy, physiotherapy); 40 patients in the comparison group underwent only complex postoperative treatment without PRP administration. The authors conducted comparative assessments of menstrual function, endometrial thickness and uterine cavity during check-up hysteroscopy procedure.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Мартынов Сергей Александрович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_martynov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1033

Адамян Лейла Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_adamyan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-3253-4512

Аракелян Алек Сейранович – канд. мед. наук, науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: A_arakelyan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-3217-1141

Федорова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_fyodorova1@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6883-4456

Быстрых Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием трансфузиологической иммунологии и заготовки компонентов крови ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_bystrykh@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-7472-4683

✉**Sergey A. Martynov** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_martynov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1033

Leyla V. Adamyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_adamyan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-3253-4512

Alek S. Arakelyan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: A_arakelyan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-3217-1141

Tatyana A. Fyodorova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_fyodorova1@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6883-4456

Oksana A. Bystrykh – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o_bystrykh@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-7472-4683

Results. Two months after the treatment, a statistically more significant increase in the thickness of endometrial tissue was found with the use of PRP compared with patients treated without PRP (p=0.03 and 0.04). Statistically more significant changes in the state of the uterine cavity were revealed when using PRP in the group of patients with the second-degree process severity (p=0.00005), while in patients with the third-degree process severity there were no statistically significant differences identified depending on the method of treatment used. The authors confirm high safety and reliability of the method as well as no adverse reactions to parenteral and intracavitary administration of autologous PRP.
Conclusion. The study confirmed applicability and prospects of using PRP as a stage in complex treatment of IS patients.

Keywords: intrauterine synechiae, Asherman syndrome, platelet-rich plasma
For citation: Martynov SA, Adamyan LV, Arakelyan AS, Fyodorova TA, Bystrykh OA. Possibilities of using platelet-rich autoplasm in the complex treatment of patients with intrauterine synechiae. Gynecology. 2021; 23 (3): 250–254. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200878

Внутриматочные синехии (ВС) занимают одно из важных мест в структуре патологии эндометрия в связи с высокой частотой нарушений менструальной функции в виде гипоменореи, аменореи, а также расстройств репродуктивной функции, таких как невынашивание беременности и бесплодие [1]. Одним из главных этиологических факторов возникновения ВС считается ятрогенный – травма эндометрия в результате выскабливания в послеродовом периоде или при прерывании беременности, а также при операциях, сопровождающихся вскрытием полости матки [2]. Несмотря на достаточно длительную историю изучения данной патологии, арсенал методов лечения ограничен и остается неизменным уже в течение длительного времени. Основным методом лечения является хирургический адгезиолизис гистероскопическим доступом с использованием разных видов энергии [1]. Однако эффективность лечения тяжелых форм ВС (синдрома Ашермана) остается низкой, при этом частота рецидива заболевания может достигать 62%, что обусловливает высокую актуальность рассматриваемой проблемы [1, 3–5].

Наряду с этим в последние годы возрос интерес к применению обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) за счет ее регенераторных свойств. ОТП используется в травматологии и ортопедии, дерматологии и косметологии, стоматологии и комбустиологии [6–9]. В акушерстве и гинекологии ОТП в основном используется в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью подготовки к переносу эмбрионов женщин с «тонким» эндометрием. Имеется ряд публикаций, свидетельствующих о положительном эффекте ОТП на частоту имплантации и наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона [10–14]. Также имеются публикации об использовании ОТП при кесаревом сечении с целью улучшения репарации тканей в зоне шва на матке [15]. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой регенераторной активности ОТП наряду с хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

Цель исследования – повысить эффективность комплексного лечения женщин с ВС посредством внутриматочного введения ОТП.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования и поставленными для ее решения задачами в отделении оперативной гинекологии (руководитель – акад. РАН, д-р мед. наук Л.В. Адамян) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – акад. РАН, д-р мед. наук Г.Т. Сухих) обследованы 60 женщин репродуктивного возраста с диагнозом «внутриматочные синехии». Критериями включения в исследование являлись возраст 18–45 лет, наличие рецидива ВС II–III степени тяжести (согласно классификации ВС, предложенной Американским обществом фертильности – АОФ; табл. 1, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациентки моложе 18 и старше 45 лет, прием гормональных препаратов на момент обращения, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, злокачественных новообразований, острые воспалительные заболевания органов малого таза, тромбозы в анамнезе, противопоказания для приема гормональных препаратов.

Первую группу составили 40 женщин (группа 1а – 20 женщин с ВС II степени, группа 1б – 20 женщин с ВС III степени), получивших после адгезиолизиса только медикаментозную терапию и физиотерапию. Вторую группу составили 20 женщин (группа 2а – 10 женщин с ВС II степени, группа 2б – 10 женщин с ВС III степени), которым после разрушения ВС интраоперационно проводилось субэндометриальное введение ОТП с последующим орошением полости матки ОТП на 2 и 3-и сутки после операции наряду с комплексным послеоперационным лечением (аналогично 1-й группе).

Адгезиолизис выполняли посредством хирургической гистероскопии с использованием микроножниц (Hopkins II, Karl Storz GmbH & Co., Германия) по стандартной методике в условиях внутривенной анестезии. Средой для растяжения полости матки служил стерильный изотонический раствор натрия хлорида.

Введение ОТП проводили по собственной методике [16] с использованием полужесткой иглы для хирургического канала гистероскопа в 14 точках вкола (по 2 точки в области дна и боковых стенок матки, по 4 точки в области передней и задней стенок матки) по 0,2 мл на каждый вкол. Орошение полости матки проводили с использованием катетера для внутриматочной инсеминации ОТП в объеме 15 мл в течение 5 мин без создания избыточного давления.

Послеоперационная комплексная терапия включала в себя антибактериальную терапию (полусинтетические пенициллины в комбинации с клавулановой кислотой либо цефалоспорины в комбинации с метронидазолом) в течение 7 дней после операции, восстановительную физиотерапию (магнитолазеротерапию) со 2-х суток послеоперационного периода и в следующем менструальном цикле, а также высокодозную циклическую гормональную терапию конъюгированным эстрадиола валератом в дозе 2 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней с добавлением микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки в течение последних 14 дней терапии эстрогенами. Гормональная терапия назначалась непосредственно после хирургического вмешательства и в следующем менструальном цикле.

Оценка эффективности комплексной терапии основывалась на измерении толщины эндометрия на 5–7-й день менструального цикла по данным ультразвукового исследования в цикле, когда проводился хирургический адгезиолизис

Таблица 1. Классификация степени тяжести ВС, предложенная АОФ
Table 1. Classification of the severity of IS, proposed by AFS

Показатель	Баллы		
Степень вовлеченности полости матки	<1/3 – 1	1/3–2/3 – 2	>2/3 – 4
Тип спаек	Тонкие, пленчатые – 1	Тонкие и плотные – 2	Плотные – 4
Менструальная функция	Нормальная – 0	Гипоменорея– 2	Аменорея – 4

Примечание. I (легкая) степень – 1–4 балла; II (средняя) степень – 5–8 баллов; III (тяжелая) степень – 9–12 баллов.

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200878

Таблица 2. Результаты проведенного лечения
Table 2. Treatment outcomes

	Группа 1а (n=20)		Группа 2а (n=10)		*p*	Группа 1б (n=20)		Группа 2б (n=10)		*p*
	до операции	после операции	до операции	после операции		до операции	после операции	до операции	после операции	
Гипоменорея, n (%)	9 (45)	3 (15)	6 (60)	1 (10)	0,09	15 (75)	6 (30)	8 (80)	3 (30)	1,0
Аменорея, n (%)	1 (5)	0	0	0	1,0	2 (10)	0	2 (20)	1 (10)	0,09
Альгоменорея, n (%)	2 (10)	0	3 (30)	0	1,0	3 (15)	1 (5)	2 (20)	0	1,0
Толщина эндометрия, мм	4,2±1,4	6,2±1,0	4,0±1,1	7,0±0,8	0,03	3,2±1,4	5,6±0,7	3,3±0,7	6,2±0,8	0,04
Оценка степени тяжести процесса, баллы согласно АОФ	8,0 (7,0–8,0)	4,0 (4,0–4,0)	7,0 (6,0–7,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,00005	10,0 (10,0–11,0)	6,0 (5,0–7,0)	10,0 (9,0–10,0)	5,0 (5,0–6,0)	0,69

и через 2 мес после оперативного вмешательства, сопоставлении балльной оценки степени тяжести процесса в полости матки при первой и контрольной гистероскопии через 2 мес по классификации АОФ, характеристике менструальной функции до и после лечения. Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли на аппаратах Aloka ProSound Alpha 10, Toshiba Xario (Япония) с использованием трансвагинального и трансабдоминального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 10, с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Для качественных данных рассчитывалась частота (%). Для количественных данных определяли среднее значение со стандартным отклонением. Для описания количественных данных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали медиану и интерквартильный размах. Для сравнения качественных показателей и установления значимых различий между ними в двух группах использовали χ^2-тест с построением таблиц сопряженности. Различия между количественными данными рассчитывались с помощью критерия Стьюдента для независимых переменных, в случае порядковой шкалы – с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты

Анализ данных анамнеза показал, что исследуемые группы пациенток сопоставимы по возрасту, паритету, экстрагенитальной и гинекологической патологии. Следует отметить высокую частоту хронического эндометрита в исследуемых группах (35–40% при ВС II степени тяжести и 55–60% при ВС III степени тяжести), что согласуется с данными литературы [17]. Оценка перенесенных оперативных вмешательств выявила высокую частоту выскабливаний слизистой тела матки в послеродовом периоде в анамнезе (40–45% при ВС II степени тяжести и 50–60% при ВС III степени тяжести). У 10 пациенток ВС II степени выявлены после проводившегося ранее рассечения внутриматочной перегородки.

Основные результаты проведенного лечения представлены в табл. 2.

Выраженность клинических проявлений ВС коррелировала со степенью тяжести процесса. Жалобы на гипоменорею выявлены у 45–60% больных при II степени и у 75–80% – при III степени. Аменорея выявлена у 1 (5%) пациентки со II степенью и у 10 и 20% больных с III степенью тяжести процесса. Альгоменорея выявлена у 10 и 30% больных при II степени и у 15 и 20% больных при III степени соответственно.

В результате лечения отмечено значительное уменьшение степени выраженности клинических проявлений во всех группах вне зависимости от используемого метода. Также стоит обратить внимание на устранение симптомов аменореи во всех случаях при II степени тяжести ВС, в том числе у пациенток с длительным анамнезом данного состояния.

Особое внимание мы уделяли оценке толщины эндометрия и состояния полости матки после проведенного лечения на основании ультразвукового исследования и контрольной гистероскопии. Через 2 мес после проведенного лечения толщина эндометрия составляла 6,2±1,0 и 7,0±0,8 мм в группах со II степенью тяжести ВС и 5,6±0,7 и 6,2±0,8 мм в группах с III степенью тяжести ВС соответственно. При этом нами установлено статистически более значимое увеличение толщины эндометрия при использовании ОТП по сравнению с больными, получавшими лечение без ОТП (p=0,03 и 0,04). Оценка степени тяжести спаечного процесса в полости матки выявила уменьшение количества ВС и доли площади полости матки, вовлеченной в спаечный процесс, а также значительное изменение характеристик самих спаек, которые становились более тонкими, мягкими, рыхлыми, что облегчало их повторное разрушение при контрольной гистероскопии. При этом достоверно более значимые изменения состояния полости матки выявлены при использовании ОТП в группе больных со II степенью тяжести процесса (p=0,00005), тогда как у больных с III степенью тяжести процесса статистически значимых различий в зависимости от применяемого метода лечения выявлено не было.

Наиболее сложной категорией больных, характеризующейся торпидным течением заболевания и низкой эффективностью лечения, являлись пациентки, у которых ВС возникли вслед за проведенной эмболизацией маточных артерий (ЭМА). У 2 пациенток после ЭМА, выполненной по поводу множественной миомы матки и шеечной беременности, выявлена крайняя степень поражения полости матки (синдром Ашермана), вплоть до полной ее облитерации грубыми плотными спайками, плохо поддающимися разрушению, с формированием стойкой аменореи. Восстановление менструальной функции оказалось возможным в одном случае из двух, при этом толщина эндометрия в восстановленной части полости матки оставалась менее 3 мм.

Обсуждение

Ятрогенный характер причин возникновения ВС подтвержден многочисленными исследованиями [1–5]. Травма эндометрия и возникающий вслед за ней каскад локальных и общих иммунных реакций приводят к искажению процессов регенерации, преобладанию процессов воспаления и фиброза с образованием спаек различной степени выраженности, приводящих к нарушению анатомической целостности полости матки и ее функции. При этом большое популяционное исследование J. Schenker, анализирующее 1856 случаев ВС, выявило, что в 88,2% случаев ВС образуются в результате выскабливания, проведенного в сроки 1–4 нед после родов, или аборта [18]. Именно в этих случаях эндометрий наиболее чувствителен к травматическим воздействиям, которые приводят к повреждению его базального слоя и формированию спаек в последующем. Немаловажным является факт прямо пропорциональной зависимости ВС от количества внутриматочных вмешательств в анамнезе, подтвержденный многочисленными исследованиями [1–5, 18]. Внутриматочные вмешательства при пороках развития также могут быть фактором риска образования синехий [19]. Кроме того, нами подтвержден еще один ятрогенный фактор риска – ЭМА, который за счет уменьшения интенсивности кровотока в матке в ряде случаев приводит к выраженному стойкому нарушению функции эндометрия в виде полной облитерации полости матки (синдром Ашермана).

В связи с этим следует еще раз подчеркнуть важность профилактики травматичных внутриматочных вмешательств, особенно в послеродовом периоде, а также обратить пристальное внимание на тщательный отбор больных для ЭМА, с минимализацией использования этого метода лечения у женщин, планирующих в последующем беременность.

На современном этапе развития репродуктивной хирургии гистероскопический адгезиолизис по праву считается основным этапом лечения ВС [1, 3–5, 18]. При этом в последнее время предпочтение отдается использованию именно механической энергии с целью минимизации термического поражения эндометрия [17]. Несмотря на значительные успехи малоинвазивных хирургических методов, частота рецидива заболевания, особенно при значительном поражении полости матки, остается высокой. Так, при средней степени тяжести ВС частота рецидива достигает 23,5%, а при тяжелой – 62,5% [1, 5, 18]. Это обусловливает необходимость разработки и применения эффективных вариантов комплексного лечения и профилактики рецидивов.

Несмотря на большое количество предложенных вариантов лечения, единого мнения относительно ведения послеоперационного периода после хирургического адгезиолизиса нет. Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости проведения гормональной терапии, при этом предпочтение отдается назначению более высоких доз эстрогенов в комбинации с гестагенами [17, 18, 20]. Имеются сообщения об использовании силденафила цитрата, механизм действия которого основан на положительном влиянии на изоформы синтазы оксида азота в матке и усилении сосудорасширяющего эффекта [21]. С этой же целью применяют разные варианты физиотерапии [22]. В качестве методов профилактики повторного образования ВС используются внутриматочные спирали и баллоны, противоспаечные гели на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы [23–25]. Предпринимаются попытки использования имплантатов, изготовленных из амниотической оболочки, с целью снижения риска образования ВС [26, 27]. Имеется ограниченное число публикаций, свидетельствующих о благоприятном влиянии на регенерацию эндометрия субэндометриального введения стволовых мезенхимальных или эмбриональных клеток у животных, а также стволовых мезенхимальных клеток у человека [28, 29]. Также в последнее время появляются сообщения о стволовых клетках, полученных из менструальной крови, и их роли в регенеративной медицине [30]. Однако применение стволовых клеток во многих странах запрещено законом, а методы получения таких биологических препаратов весьма затратные.

Использование ОТП в лечении больных с ВС представляется достаточно перспективным. Безопасность применения ОТП хорошо доказана в разных направлениях медицины (травматологии, дерматологии, косметологии, стоматологии, комбустиологии) [6–9]. В акушерстве и гинекологии, несмотря на достаточно большое число публикаций о применении ОТП в подготовке больных с бесплодием и «тонким» эндометрием к программам ВРТ [10–14] и возрастающий интерес к применению ОТП в эксперименте [31, 32], в доступной нам литературе мы нашли лишь одно сообщение об использовании орошения полости матки ОТП в лечении 2 больных с ВС [33].

Патогенетический механизм действия ОТП связывают в первую очередь с содержащимися в α-гранулах факторами роста и цитокинами – тромбоцитарным фактором роста, трансформирующим фактором роста β, инсулиноподобным фактором роста, сосудистым эндотелиальным фактором роста и другими, участвующими в процессах митогенной активности, пролиферации и миграции клеток [6, 7]. Кроме того, имеются сообщения о возможности тромбоцитов активировать мононуклеары периферической крови, которые продуцируют противовоспалительный интерлейкин-10, участвующий в процессах регенерации тканей [9].

ОТП имеет ряд неоспоримых преимуществ: отсутствие иммунных реакций у реципиента ввиду использования аутологичной плазмы, хорошая переносимость как внутриполостного, так и парентерального введения. Многочисленными исследованиями доказано положительное влияние ОТП на толщину эндометрия, частоту имплантации и частоту наступления беременности в программах ВРТ [10–14]. Исследования на моделях животных с ВС показали стимулирующее влияние ОТП на процессы регенерации эндометрия [31, 32]. Кроме того, следует отметить высокую воспроизводимость методов получения ОТП и их низкую себестоимость.

Полученные нами результаты свидетельствуют о значимых отличиях между группами без использования ОТП и с применением последней в качестве компонента комплексного лечения больных с ВС. Прежде всего это относится к больным со средней степенью тяжести процесса. Достоверно более выраженный эффект достигнут и в отношении увеличения толщины эндометрия и в улучшении состоянии полости матки (уменьшение площади поражения, изменение консистенции ВС), что благоприятно отразилось на нормализации менструальной функции. Несмотря на сопоставимые результаты лечения в группах при тяжелой степени ВС, стоит отметить значимое влияние ОТП на увеличение толщины эндометрия. В ранее проведенных нами исследованиях показано различие экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин с ВС в зависимости от степени тяжести процесса, свидетельствующее о декомпенсации репаративных процессов на фоне замещения значительной части эндометрия грубой соединительной тканью [17]. Полученный нами эффект при III степени тяжести процесса, по всей видимости, обусловлен паракринным действием ОТП, содержащей высокие концентрации факторов роста и цитокинов, и в результате – более ярким синергичным эффектом высокодозной циклической гормональной терапии.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило приемлемость и перспективность использования ОТП в качестве этапа комплексного лечения больных с ВС. Подтверждены высокая безопасность метода и отсутствие побочных реакций на парентеральное и внутриполостное введение аутологичной ОТП. Показана эффективность комплексного лечения с использованием ОТП в отношении увеличения толщины эндометрия и уменьшения степени выраженности спаечного процесса в полости матки. Дальнейшие исследования с анализом отдаленных результатов, в том числе репродуктивных исходов у этой категории больных, позволят расширить наши представления о возможностях применения препаратов крови в регенеративной медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Хириева П.М., Адамян Л.В., Мартынов С.А. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы). *Гинекология.* 2016;18(5):32-6 [Khirieva PM, Adamyan LV, Martynov SA. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review). *Gynecology.* 2016;18(5):32-6 (in Russian)].
2. Хириева П.М., Мартынов С.А., Быстрицкий А.А., Адамян Л.В. Генетические факторы риска формирования внутриматочных синехий (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017;23(1):39-44 [Khirieva PM, Martynov SA, Bystritskii AA, Adamyan LV. Intrauterine adhesions: genetic risk factors (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):39-44 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723143-47
3. Hanstede MMF, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1561-8.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.08.039
4. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(1):1-7. DOI:10.1016/j.jmig.2009.10.009
5. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health.* 2019;11:191-8. DOI:10.2147/IJWH.S165474
6. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™. М.: Литтерра, 2014 [Akhmerov RR. Regenerative medicine based on autologous plasma. Technology Plasmolifting™. Moscow: Litterra, 2014 (in Russian)].
7. da Silva RT, Heidrich F. Therapy with Use of Platelet-Rich Plasma in Orthopedics and Sports Traumatology: Literature Review, Evidence and Personal Experience. *Springer Berlin Heidelberg.* 2014;p.53-70.
8. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):610-8. DOI:10.1177/0363546513518416
9. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen.* 2015;23(5):638-43. DOI:10.1111/wrr.12317
10. Обидняк Д.М., Гзгзян А.М., Ниаури Д.А., Чхаидзе И.З. Перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови у пациенток с повторными неэффективными попытками имплантации. *Проблемы репродукции.* 2017;23(5):84-8 [Obidniak DM, Gzgzyan AM, Niauri DA, Chkhaidze IZ. Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in patients with recurrent implantation failure. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(5):84-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723584-88
11. Chang Y, Li J, Chen Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1286-90.
12. Farimani M, Bahmanzadeh M, Poorolajal J. A New Approach Using Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) to Treat Infertility and To Improve Population Replacement Rate. *J Res Health Sci.* 2016;16(3):172-3.
13. Kim H, Shin JE, Koo HS, et al. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:61. DOI:10.3389/fendo.2019.00061
14. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(10):625-8.
15. Tehranian A, Esfehani-Mehr B, Pirjani R, et al. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(7):e34449. DOI:10.5812/ircmj.34449
16. Мартынов С.А., Адамян Л.В., Федорова Т.А., и др. Способ лечения внутриматочных синехий. Пат. 2741621 Российская Федерация, RU 2741621 C1. Заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. №2020131585; заявл. 25.09.2020; опубл. 28.01.2021, Бюл. №4.
17. Хириева П.М., Мартынов С.А., Ежова Л.С., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. *Акушерство и гинекология.* 2018;9:48-54 [Khirieva PM, Martynov SA, Ezhova LS, Adamyan LV. Clinical and morphological characteristics of the endometrium in intrauterine synechiae: evaluation of the expression of estrogen and progesterone receptors. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2018;9:48-54 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.9.48-54
18. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65(1):109-13. DOI:10.1016/0028-2243(95)02315-J
19. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Septums and synechiae: approaches to surgical correction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(4):767-88. DOI:10.1097/01.grf.0000211948.36465.a6
20. Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(1):44-54. DOI:10.1016/j.jmig.2013.07.018
21. Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(4):442-4. DOI:10.1089/jwh.2006.15.442
22. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: Клинические аспекты и рецептура. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2008 [Strugatskii VM, Malanova TB, Arslanian KN. Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist: Clinical aspects and formulation. 2nd ed., rev. and exp. Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian)].
23. Lin X, Wei M, Li TC, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):512-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.07.018
24. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, Tzingounis VA. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(1):10-4. DOI:10.1002/jbm.10040
25. Acunzo G, Guida M, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1918-21. DOI:10.1093/humrep/deg368
26. Amer MI, Abd-El-Maeboud KHI, Abdelfatah I, et al. Human amnion as a temporary biologic barrier after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: pilot study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):605-11. DOI:10.1016/j.jmig.2010.03.019
27. Chen X, Sun J, Li X, et al. Antifibrotic Effects of Decellularized and Lyophilized Human Amniotic Membrane Transplant on the Formation of Intrauterine Adhesion. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(2):236-42.
28. Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod.* 2016;31(5):1087-96. DOI:10.1093/humrep/dew042
29. Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(1):43-8. DOI:10.4103/0974-1208.82360
30. Lu H, Hu Y, Cui Z, Jia H. Human menstrual blood: a renewable and sustainable source of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):325. DOI:10.1186/s13287-018-1067-y
31. Zhang S, Li P, Yuan Z, Tan J. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):61. DOI:10.1186/s13287-019-1155-7
32. Oz M, Cetinkaya N, Bas S, et al. A randomized controlled experimental study of the efficacy of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for the prevention of adhesion formation in a rat uterine horn model. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(3):533-40. DOI:10.1007/s00404-016-4079-9
33. Aghajanova L, Cedars MI, Huddleston HG. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):771-5. DOI:10.1007/s10815-018-1135-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200882

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста

Т.Е. Белокриницкая✉, Н.И. Фролова, К.Г. Шаповалов, К.А. Колмакова, Л.И. Анохова, А.В. Авраченкова, С.В. Преймак, А.В. Григорьев, Т.Ю. Филёва, А.Н. Горбунова, Д.А. Дунаев, К.С. Сербина

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Цель. Выявить конфаундинг-факторы, особенности клинического течения и исходов COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста, не имеющих известных факторов риска и преморбидного фона.

Материалы и методы. В исследование вошли 163 беременные в III триместре гестации, 100 небеременных женщин с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией и 100 беременных, не заболевших. Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели известных факторов риска COVID-19; заболевшие находились на лечении одновременно.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциативная связь инфекции COVID-19 у беременных с наличием железодефицитной анемии, вегетососудистой дистонии, принадлежностью к бурятской этнической группе, курением. У беременных симптомы COVID-19 чаще отсутствовали (23,3% vs 5%; p<0,001) или заболевание протекало в легкой форме (58,9% vs 24%; p<0,001). У небеременных пациенток течение инфекции чаще было среднетяжелое (61% vs 14,7%; p<0,001) и тяжелое (10% vs 3,1%; p=0,038). Из клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (НКИ) у беременных преобладали аносмия (87,7% vs 40%; p<0,001), сонливость (68,7% vs 17%; p<0,001), одышка даже при легкой степени поражения легких (68,1% vs 19%; p<0,001), головная боль (41,7% vs 24%; p=0,006), артралгии (29,4% vs 16%; p=0,021), значительно реже отмечались лихорадка выше 38°C (7,4% vs 28%; p<0,001) и кашель (38,7% vs 61%; p<0,001). Пневмонии при компьютерной томографии у беременных диагностированы кратно реже (21,4% vs 87,4%; p<0,001). Один летальный исход отмечен в группе небеременных (1% vs 0%; p=0,201) и был связан с поздней госпитализацией при тяжелой форме НКИ с изменениями в легких 4-й степени при компьютерной томографии.

Заключение. Конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в III триместре гестации, являются железодефицитная анемия, вегетососудистая дистония, принадлежность к бурятской субпопуляции, курение. У беременных основные клинические симптомы SARS-CoV-2-инфекции, за исключением потери обоняния, были неспецифичны и характерны для физиологического течения поздних сроков гестации: сонливость, одышка, боли в суставах. Преобладание у беременных легких и бессимптомных форм инфекционного процесса, меньшая частота развития пневмонии, отсутствие летальных исходов позволяет сделать вывод о более благоприятном течении НКИ COVID-19.

Ключевые слова: беременность, репродуктивный период, коронавирусная инфекция, COVID-19, клиника, пневмония, факторы риска

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., Колмакова К.А., Анохова Л.И., Авраченкова А.В., Преймак С.В., Григорьев А.В., Филёва Т.Ю., Горбунова А.Н., Дунаев Д.А., Сербина К.С. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста. Гинекология. 2021; 23 (3): 255–259. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200882

ORIGINAL ARTICLE

COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age

Tatiana E. Belokrinitskaya✉, Nataly I. Frolova, Konstantin G. Shapovalov, Kristina A. Kolmakova, Ludmila I. Anohova, Alexandra V. Avrachenkova, Svetlana V. Prejmak, Alexey V. Grigor'ev, Tatiana Yu. Filyova, Albina N. Gorbunova, Dmitry A. Dunaev, Kristina S. Serbina

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Aim. To identify confounding factors, features of the clinical course and outcomes of COVID-19 in pregnant and non-pregnant patients of early reproductive age who have no known risk factors and premorbid background.

Materials and methods. The study included 163 pregnant women in the third trimester of gestation, 100 non-pregnant women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and 100 pregnant women who did not get sick. Patients of all groups were comparable in age (18–35 years), social status, parity, body mass index, had no known risk factors for COVID-19; those who got sick were treated simultaneously.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Фролова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: shkg26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3485-5176

Колмакова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

✉**Tatiana E. Belokrinitskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Nataly I. Frolova – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Konstantin G. Shapovalov – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: shkg26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3485-5176

Kristina A. Kolmakova – Assistant of Professor, Chita State Medical Academy. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Results. Statistically significant associations were revealed between COVID-19 infection in the pregnant and iron deficiency anemia, vegetovascular dystonia, belonging to the Buryat ethnicity, and smoking. Pregnant women with COVID-19 were more likely to have no symptoms (23.3% vs 5%; $p<0.001$) or had a mild course of the disease (58.9% vs 24%; $p<0.001$). In non-pregnant patients, the course of infection was more often moderate (61% vs 14.7%; $p<0.001$) or severe (10% vs 3.1%; $p=0.038$). Clinical manifestations of new coronavirus infection (NCV) in pregnant women were dominated by anosmia (87.7% vs 40%; $p<0.001$), drowsiness (68.7% vs 17%; $p<0.001$), dyspnea, even with a mild lung lesion (68.1% vs 19%; $p<0.001$), headache (41.7% vs 24%; $p=0.006$), arthralgia (29.4% vs 16%; $p=0.021$), while fever above 38 °C (7.4% vs 28%; $p<0.001$) and cough (38.7% vs 61%; $p<0.001$) were much less common. With computed tomography, pneumonia in pregnant women was diagnosed several times less often (21.4% vs 87.4%; $p<0.001$). In the non-pregnant group, there was one death (1% vs 0%; $p=0.201$) associated with late hospitalization for severe NCI with grade 4 pulmonary involvement as shown on computed tomography.

Conclusion. Confounders of COVID-19 in pregnant women who have no known risk factors in the third trimester of gestation are iron deficiency anemia, vegetovascular dystonia, belonging to the Buryat subpopulation, and smoking. In pregnant women, the main clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection, with the exception of loss of smell, were nonspecific and characteristic of the physiological course of late gestation: drowsiness, dyspnea, joint pain. The predominance of mild or asymptomatic forms of infection, the lower incidence of pneumonia, and the absence of deaths in pregnant women suggests a more favorable course of COVID-19 NCI.

Keywords: pregnancy, reproductive period, coronavirus infection, COVID-19, clinic, pneumonia, risk factors

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Shapovalov KG, Kolmakova KA, Anohova LI, Avrachenkova AV, Prejmak SV, Grigor'ev AV, Filyova TYu, Gorbunova AN, Dunaev DA, Serbina KS. COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age. Gynecology. 2021; 23 (3): 255–259. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200882

Прошло больше года с момента, как Всемирная организация здравоохранения 11.03.2020 объявила миру о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, вызванной острым респираторным синдромом коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2). Вирус SARS-CoV-2, стремительно распространившийся по планете в 2020 г., до сих пор активно циркулирует в человеческой популяции, поддерживая эпидемический уровень числа заболевших и высокие показатели летальности [1, 2]. К настоящему времени уже накоплены и систематизированы сведения о заболеваемости и смертности населения разных этнических, возрастных и медико-социальных групп, описаны особенности клинического течения SARS-CoV-2-инфекции у разных категорий пациентов [3–8]. В международных и отечественных базах данных в последнее время появилось достаточно много публикаций о факторах риска и особенностях инфекции COVID-19 у беременных. Убедительно показано, что группу риска по COVID-19 составляют беременные в возрасте старше 35 лет, с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией [7, 9]. Согласно версии 10-х Временных методических рекомендаций Минздрава России, факторы риска НКИ в общей популяции – возраст старше 65 лет, онкологические, ревматические, эндокринные заболевания, болезни бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы и почек [8]. Однако до настоящего времени остается неизученной проблема SARS-CoV-2-инфекции у молодых пациентов, не имеющих известных факторов риска и преморбидного фона.

Цель исследования – выявить конфаундинг-факторы, особенности клинического течения и исходов COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста, не имеющих известных факторов риска и преморбидного фона.

Материалы и методы

В исследование вошли 163 беременные в III триместре гестации (основная группа) и 100 небеременных женщин (1-я группа сравнения), госпитализированных с 1 апреля

Анохова Людмила Ильинична – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: milaanokh@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7901-9529

Ludmila I. Anohova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: milaanokh@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7901-9529

Авраченкова Александра Викторовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Alexandra V. Avrachenkova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Преймак Светлана Викторовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Svetlana V. Prejmak – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Григорьев Алексей Вячеславович – клин. ординатор каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Alexey V. Grigor'ev – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Филёва Татьяна Юрьевна – клин. ординатор каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Tatiana Yu. Filyova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Горбунова Альбина Николаевна – клин. ординатор каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Albina N. Gorbunova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Дунаев Дмитрий Анатольевич – клин. ординатор каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Dmitry A. Dunaev – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Сербина Кристина Сергеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: skristinas@mail.ru

Kristina S. Serbina – Assistant of Professor, Chita State Medical Academy. E-mail: skristinas@mail.ru

Таблица 1. Конфаундинг-факторы риска COVID-19 у беременных женщин молодого фертильного возраста
Table 1. Confounding factors of COVID-19 in pregnant women of young reproductive age

Признак (МКБ-10)	Беременные с COVID-19, n=163 (%)	Небеременные с COVID-19, n=100 (%)	Беременные, не заболевшие COVID-19, n=100 (%)	ОШ1, 95% (ДИ)	$\chi^2$1; p_1	ОШ$_2$, 95% (ДИ)	$\chi^2$2; p_2
ВСД (G90.8)	35 (21,5)	14 (14)	11 (11)	2,3; 0,131	1,7 (0,85–3,31)	4,0; 0,046*	2,2 (1,07–4,59)**
ЖДА (D50)	72 (44,2)	12 (12)	15 (15)	29,5; <0,001*	5,8 (3,0–11,4)**	23,8; <0,001*	4,5 (2,3–8,41)**
Табакокурение	98 (60)	33 (33)	40 (40)	17,2; <0,001*	3,1 (1,82–5,16)**	9,3; 0,003*	2,3 (1,36–3,76)**
Бурятская субпопуляция	59 (36,2)	24 (24)	20 (20)	3,7; 0,054	1,8 (1,03–3,14)**	7,0; 0,009*	2,3 (1,26–4,07)**

Примечание. ОШ1, $\chi^2$1 – сравнение между группами беременных с COVID-19 и небеременных; ОШ2, $\chi^2$2 – сравнение между группами беременных с COVID-19 и не заболевших беременных.
*Существует взаимосвязь между признаком и заболеванием COVID-19 (ОШ>1 при 95% ДИ).
**Различия между группами статистически значимы (χ^2>3,84, $p\leq0,05$)

по 25 декабря 2020 г. в Городскую клиническую больницу №1 (Чита), перепрофилированную в инфекционный моностационар для пациентов с COVID-19. Диагноз НКИ COVID-19 во всех случаях подтвержден методом полимеразной цепной реакции: вирус SARS-CoV-2 обнаружен в назофарингеальном материале [7, 8]. Для оценки факторов риска заболевания использовали сведения 100 беременных, не заболевших COVID-19 (2-я группа сравнения). Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели в анамнезе и в настоящем тяжелой экстрагенитальной патологии, ВИЧ-инфекции, туберкулеза; заболевшие находились на лечении одновременно.

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком; процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (p).

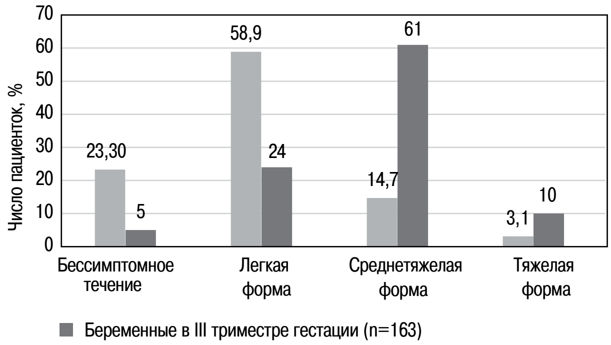
Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t), между долями – по критерию χ^2. Значения считали статистически достоверными при величине χ^2>3,84, $p\leq0,05$. Силу связи между изучаемым признаком и заболеванием COVID-19 оценивали по величине показателя отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности p=95%.

Результаты

Согласно критериям включения в исследование, пациентки сравниваемых групп не имели тяжелой экстрагенитальной патологии, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, были сопоставимы по возрасту и социальному статусу. Средний возраст пациенток основной группы составил 28,3±3,8 года, небеременных женщин (1-я группа сравнения) – 31,4±2,6 года, не заболевших беременных (2-я группа сравнения) – 29,2±3,1 года (все p>0,05).

Выявлена ассоциативная связь SARS-CoV-2-инфекции у беременных с наличием железодефицитной анемии – ЖДА [Международная классификация болезней 10-го пересмотра – МКБ-10: D50] (44,2% vs 12%, ОШ$_1$=5,8, ДИ 3,0–11,4; 44,2% vs 15%, ОШ$_2$=4,5, ДИ 2,3–8,41), вегетососудистой дистонии – ВСД [МКБ-10: G90.8] (21,5% vs 14%, ОШ$_1$=1,7, ДИ 0,85–3,31; 21,5% vs 11%, ОШ$_2$=2,2, ДИ 1,07–4,59), принадлежностью к бурятской этнической группе (36,2% vs 24%, ОШ$_1$=1,8, ДИ 1,03–3,14; 36,2% vs 20%, ОШ$_2$=2,3, ДИ 1,26–4,07), курением (60% vs 33%, ОШ$_1$=3,1, ДИ 1,82–5,16; 60% vs 40%, ОШ$_2$=2,3, ДИ 1,36–3,76); табл. 1.

Рис. 1. Клиническое течение COVID-19 у пациенток групп сравнения.
Fig. 1. Clinical course of COVID-19 in patients of comparison groups.



Примечание. Для всех форм p<0,05.

На рис. 1 показано клиническое течение SARS-CoV-2-инфекции у женщин сравниваемых групп.

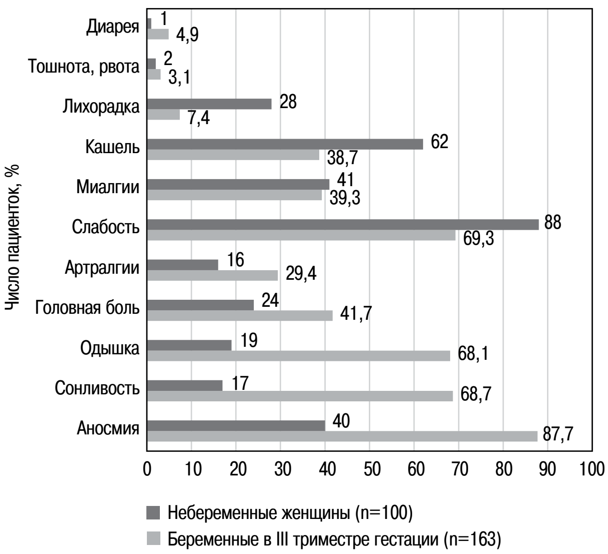
У беременных с COVID-19 симптомы инфекционного процесса чаще отсутствовали (23,3% vs 5%; χ^2=13,9, p<0,001) или заболевание протекало в легкой форме (58,9% vs 24%; χ^2=29,0, p<0,001). В группе небеременных пациенток репродуктивного возраста преобладало среднетяжелое течение НКИ (61% vs 14,7%; χ^2=58,6, p<0,001) и статистически значимо чаще зарегистрирована тяжелая форма (10% vs 3,1%; χ^2=4,3, p=0,038).

У беременных с наибольшей частотой отмечены такие клинические симптомы НКИ, как потеря обоняния (87,7% vs 40%; χ^2=64,5, p<0,001), сонливость (68,7% vs 17%; χ^2=64,3, p<0,001), одышка даже при легкой степени поражения легких (68,1% vs 19%; χ^2=57,8, p<0,001), головная боль (41,7% vs 24%; χ^2=7,8, p=0,006), боли в суставах (29,4% vs 16%; χ^2=5,4, p=0,021); статистически значимо реже отмечались лихорадка выше 38°C (7,4% vs 28%; χ^2=18,9, p<0,001) и кашель (38,7% vs 62%; χ^2=11,5, p<0,001). Остальные клинические симптомы у пациенток сравниваемых групп встречались с равной частотой (рис. 2).

У беременных при компьютерной томографии (КТ) пневмонии диагностированы кратно реже (21,4% vs 87,4%; χ^2=75,1, p<0,001). В реанимационно-анестезиологическом отделении проходили лечение равное число пациенток сравниваемых групп (6,4% vs 7,4%; χ^2=0,0, p=0,991). Зарегистрирован один летальный исход в группе небеременных (1% vs 0%; χ^2=1,6, p=0,201), который был связан с поздней госпитализацией пациентки с тяжелой формой НКИ (КТ-4).

Рис. 2. Характеристика клинических симптомов COVID-19 у беременных и небеременных женщин.

Fig. 2. Characteristics of clinical symptoms of COVID-19 in pregnant and non-pregnant women.



Обсуждение

Влияние этнического фактора на формирование предрасположенности беременных к НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, показано в ряде современных публикаций. Повышенный риск заболеваемости отмечен у представительниц негроидной расы и других этнических меньшинств [10]. Установленная нами взаимосвязь между принадлежностью матери к бурятской субпопуляции и заболеванием COVID-19 отчасти может быть объяснена большей распространенностью в данной этногруппе генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией и тромбофилиями [11, 12], которые клинически не реализовались ввиду молодого возраста пациенток.

Проведенное ранее исследование в этой же популяции жителей Забайкальского края показало, что в пандемию гриппа A(H1N1)09, как и в эпидемию COVID-19, факторами риска заболеваемости беременных были курение и ВСД [13].

Известно, что при курении на организм влияет комплекс вредных химических веществ (никотин, угарный газ, формальдегиды, бензпирен и др.), которые оказывают системное повреждающее действие на тканевом и клеточном уровне, в том числе негативно влияют на сосудистый эндотелий, вызывая тяжелые нарушения микроциркуляции и гемодинамики, включая систему «мать-плацента-плод» [14, 15]. Табачный дым усиливает повреждающее действие вирусов на респираторный тракт, подавляя двигательную активность эпителия, мукоцилиарный клиренс, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, способствуя еще большему размножению вирусных частиц [16].

Выявленная нами ассоциативная связь ЖДА с риском SARS-CoV-2-инфекции у беременных обусловлена главным образом иммунными нарушениями, степень выраженности которых, как показали научные исследования, напрямую зависит от уровня гемоглобина. У беременных с ЖДА статистически значимо ниже показатели численности лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD4+, соотношение CD4+/CD8+, уровни сывороточного интерлейкина-2 и иммуноглобулина G [17], что объясняет повышенную частоту инфекционных заболеваний [17, 18].

ВСД, нейроциркуляторная дистония (МКБ-10: G90.8) выступила в нашем исследовании в роли конфаундера COVID-19 у беременных. ВСД – это совокупность симптомов, обусловленных нарушением вегетативной регуляции всех органов и систем организма, сочетающихся с психоэмоциональными расстройствами [19], и рассматривается как вегетоневроз, патогенетическими звеньями которого являются дисфункция симпатико-адреналовой и холинергических структур, изменение чувствительности соответствующих периферических рецепторов, нарушения гистамин-серотониновой и калликреин-кининовой систем, водно-электролитного обмена, метаболизма углеводов и др. [20]. В настоящее время накоплены доказательства, подтверждающие связь между разными неврозами, нервно-психическими расстройствами и предрасположенностью к инфекционным заболеваниям [21, 22].

Таким образом, коррекция железодефицита и психоэмоционального статуса беременных, отказ от табакокурения как опции, снижающие риск акушерских и перинатальных осложнений [23–25], в условиях пандемии COVID-19 приобретают еще большую значимость: выступают в роли дополнительных мер профилактики заболеваемости матерей.

Заключение

Конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в III триместре гестации, являются ЖДА, ВСД, принадлежность к бурятской субпопуляции, курение. В сравнении с небеременными женщинами раннего фертильного возраста у беременных SARS-CoV-2-инфекция чаще протекала бессимптомно и в легкой форме; основные клинические симптомы заболевания, за исключением потери обоняния, были неспецифичны и характерны для физиологического течения поздних сроков периода гестации: сонливость, одышка, боли в суставах. Преобладание у беременных легких и бессимптомных форм инфекционного процесса, меньшая частота развития пневмонии, отсутствие летальных исходов позволяют заключить о более благоприятном течении НКИ COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Giattino C, Ritchie H, Roser E, et al. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). Statistics and Research. Available at: https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid. Accessed: 15.03.2021.
2. COVID-19 Coronavirus pandemic. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus/. Accessed: 15.03.2021.
3. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med.* 2020;48(9):950-8. DOI:10.1515/jpm-2020-0355
4. Jafari M, Pormohammad A, Neshin SSA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021:e2208. DOI:10.1002/rmv.2208
5. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7. DOI:10.15585/mmwr.mm6944e3

6. Белокриницкая 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 TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2021;2:48-54 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.2.48-54
7. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 3 (25.01.2021). Минздрав России. Режим доступа: https://covid19.rosminzdrav.ru/wp-content/uploads/2021/01/25012021_b_covid-19_3.pdf. Ссылка активна на 15.03.2021 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Version 3 (25.01.2021). Ministry of Health of Russia. Available at: https://covid19.rosminzdrav.ru/wp-content/uploads/2021/01/25012021_b_covid-19_3.pdf. Accessed: 15.03.2021 (in Russian)].
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Минздрав России. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на 15.03.2021 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 10 (08.02.2021). Ministry of Health of Russia. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Accessed: 15.03.2021 (in Russian)].
9. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 12 (14.10.2020). *RCOG.* Available at: https://www.rcm.org.uk/media/4383/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf. Accessed: 15.03.2021.
10. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107. DOI:10.1136/bmj.m2107
11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Anohova LI. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019 (in Russian)].
12. Страмбовская Н.Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты носительства генетического полиморфизма у больных острой и хронической ишемией мозга. Дис. … д-ра мед. наук. Томск, 2019 [Strambovskaya NN. Clinical and some pathogenetic aspects of the carrier of genetic polymorphism in patients with acute and chronic brain ischemia. Dis. D. Sci. (Med.). Tomsk, 2019 (in Russian)].
13. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. Influenza and Pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
14. Abramovici A, Gandley RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG.* 2015;122(13):1740-7. DOI:10.1111/1471-0528.13201
15. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г., и др. Состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у курящих беременных. *Экология человека.* 2016;9:15-20 [Gryzunova EM, Sovershaeva SL, Soloviev AG, et al. Hemodynamics state in "mother-placenta-fetus" system of pregnant smokers. *Ekologiya cheloveka.* 2016;9:15-20 (in Russian)]. DOI:10.33396/1728-0869-2016-9-15-20
16. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130(8):381-6. DOI:10.1055/s-2005-863061
17. Tang YM, Chen XZ, Li GR, et al. Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2006;35(1):79-81.
18. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, et al. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J.* 2020;35(5):e166. DOI:10.5001/omj.2020.108
19. Поверennова И.Е., Захаров А.В. Вегетативная дисфункция – актуальная проблема современности. *Современная терапия и профилактика вегетососудистой дистонии. Ремедиум.* 2014;8(128):17-21 [Poverennova IE, Zakharov AV. Vegetative dysfunction – an actual problem of our time. *Modern therapy and prevention of vegetative-vascular dystonia. Remedium.* 2014;8(128):17-21 (in Russian)].
20. Галинова И.В. Нейроциркуляторная или вегетососудистая дистония и беременность. *Уральский медицинский журнал.* 2019;2(170):42-6 [Galinova IV. Neurocirculatory or vegetative dystonia and pregnancy. *Ural Medical Journal.* 2019;2(170):42-6 (in Russian)].
21. Gazdag G, Szabo Z, Szlavik J. Psychiatric aspects of infectious diseases – a literature review. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2014;16(4):181-7.
22. Sethi R, Gómez-Coronado N, Walker AJ, et al. Neurobiology and Therapeutic Potential of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors for Inflammation in Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:605. DOI:10.3389/fpsyt.2019.00605
23. WHO. Policy brief. Preconception care: maximizing the gains for maternal and child health. Geneva: World Health Organization, 2013. Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf. Accessed: 15.03.2021.
24. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. NICE guideline. NICE, 2019. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance25. Accessed: 15.03.2021.
25. Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М., 2020. Режим доступа: https://minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf. Ссылка активна на 15.03.2021 [Dolgushina NV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Normal pregnancy. Clinical recommendations. Moscow, 2020. Available at: https://minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf. Accessed: 15.03.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3. 200962

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом

И.А. Лапина✉, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон, П. Волкова, А.А. Малахова

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

Аннотация

Обоснование. Генитальный пролапс (ГП) и стрессовое недержание мочи (СНМ) характеризуются несостоятельностью соединительнотканного каркаса структур тазового дна, в патогенезе которых представлено большое многообразие факторов риска. Метаболический синдром (МС), включающий ожирение и нарушение липидного, углеводного профиля, способствует инициации пролапса тазовых органов (ПТО) за счет повышения внутрибрюшного давления и наличия коморбидной патологии. Дисфункция эндотелия, характерная для МС, усугубляет имеющиеся обменные нарушения, что приводит к формированию порочного круга и повышает вероятность рецидивирования симптомов пролапса гениталий и НМ при напряжении в послеоперационном периоде.

Цель. Поиск рациональных алгоритмов комплексного ведения пациенток с ПТО и МС.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациенток с ГП и СНМ с применением хирургического метода и препаратов, воздействующих на метаболический профиль.

Результаты. Препараты, способствующие восстановлению липидного, углеводного профиля, нормализации микроциркуляторной сосудистой сети, приводят к снижению неблагоприятного воздействия компонентов МС на целостность структур тазового дна. Комплексное ведение пациенток с ПТО и МС с помощью хирургической коррекции ГП и СНМ, а также применения метаболотропных препаратов обладает высокой эффективностью и предиктивной способностью в отношении степени выраженности ПТО и риска рецидивирования клинической симптоматики в послеоперационном периоде.

Заключение. Адекватное восстановление эндотелиального слоя у пациенток с несостоятельностью мышц тазового дна и эндотелиальной дисфункцией снижает вероятность развития mesh-ассоциированных осложнений после хирургического этапа лечения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, стрессовое недержание мочи, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Чирвон Т.Г., Волкова П., Малахова А.А. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. Гинекология. 2021; 23 (3): 260–266. DOI: 10.26442/20795696.2021.3. 200962

ORIGINAL ARTICLE

Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome

Irina A. Lapina✉, Yulia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon, Polina Volkova, Anastasia A. Malakhova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Genital prolapse (GP) and stress urinary incontinence (SUI) are characterized by a failure of connective tissue skeleton of the pelvic floor structures, and there are many risk factors in their pathogenesis. Metabolic syndrome (MS), which includes obesity and abnormalities in the lipid and carbohydrate profile, contributes to the initiation of pelvic organ prolapse (POP) due to increased intra-abdominal pressure and the presence of comorbidities. Endothelial dysfunction associated with MS aggravates the existing metabolic disorders, resulting in the formation of a vicious circle and an increase in the likelihood of recurrence of genital prolapse symptoms and HM during tension in the postoperative period.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Лапина Ирина Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Волкова Полина – врач-ординатор каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3439-6731

Малахова Анастасия Александровна – врач-ординатор каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2140-8000

✉**Irina A. Lapina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Polina Volkova – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3439-6731

Anastasia A. Malakhova – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2140-8000

Aim. The search for rational algorithms for the comprehensive management of patients with POP and MS.
Materials and methods. A comparative analysis of effectiveness of treatment with the use of surgical method or drugs which affect the metabolic profile in patients with GP and SUI was carried out.
Results. Drugs which contribute the restoration of lipid and carbohydrate profiles, and microcirculatory vasculature normalization, attenuate negative effects of MS components on the integrity of pelvic floor structures. Comprehensive management of patients with POP and MS with surgical correction of GP and SUI, as well as the use of drugs affecting metabolism, is highly effective and predictive in regard to POP severity and the risk of recurrence of clinical symptoms in the postoperative period.
Conclusion. Adequate restoration of the endothelial layer in patients with pelvic floor muscle incompetence and endothelial dysfunction reduces the likelihood of developing mesh-associated complications after the surgical stage of treatment.

Keywords: pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence, metabolic syndrome, endothelial dysfunction
For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, Chirvon TG, Volkova P, Malakhova AA. Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome. Gynecology. 2021; 23 (3): 260–266. DOI: 10.26442/20795696.2021.3. 200962

Введение

Метаболический синдром (МС), основными признаками которого являются ожирение, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, относится к одной из наиболее распространенных патологий современного общества [1]. Метаболические нарушения не только приводят к повышению риска кардиоваскулярных осложнений, но и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), что, в свою очередь, усиливает отрицательное воздействие на гемостатический и метаболический профиль [2].

Избыточная масса тела и ожирение являются модифицируемыми факторами риска развития генитального пролапса (ГП) и недержания мочи при напряжении (НМПН) за счет повышения интраабдоминального давления и воздействия на нейромускулярную активность структур уринарного тракта [3, 4]. Взаимосвязь пролапса тазовых органов (ПТО) и компонентов МС требует комплексного подхода, включающего не только устранение анатомических дефектов тазового дна с помощью хирургического доступа, но и коррекцию нарушений обменных процессов.

Ведение пациенток с ПТО и МС

Этиопатогенез ГП и стрессового недержания мочи (СНМ) многогранен за счет взаимодействия различных предикторов и индукторов несостоятельности структур тазового дна [5–7]. В ходе крупных многоцентровых клинических исследований отмечено, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития ПТО в 1,36 и 1,47 раза соответственно [8]. Несмотря на отсутствие значимой анатомической коррекции дисфункции малого таза посредством снижения массы тела, модификация образа жизни и коррекция метаболического профиля позволяют уменьшить выраженность клинических проявлений ПТО и НМПН, что особенно важно в отдаленном послеоперационном периоде [6, 9].

Симптомы НМПН эффективно купируются с помощью слинговых методов, обеспечивающих достаточное натяжение сетчатого имплантата, препятствуя гипермобильности мочевого пузыря и пролабированию наружного отверстия мочеиспускательного канала [10, 11]. Апикальный пролапс гениталий с позиций доказательной медицины и современных методов лечения целесообразно устранять с помощью лапароскопических методик в объеме лапароскопической сакровагинопексии или альтернативных хирургических пособий (лапароскопическая латеральная кольпопексия, сакроцервикопексия), которые характеризуются высокой эффективностью, безопасностью и низким риском рецидивирования [12, 13].

При наличии НМПН, опущения передней стенки влагалища с формированием цистоцеле без признаков несостоятельности апикального компартмента возможны выполнение реконструктивных вмешательств в объеме передней кольпорафии и установка слинговых устройств, что способствует нивелированию симптомов НМПН при кашле и чихании, а также устраняет пролабирование передней стенки влагалища [14, 15]. Однако наличие ожирения как основного компонента МС способствует повышению риска рецидивирования ГП и НМ в отдаленном послеоперационном периоде [16].

В исследованиях N. Wasserberg и соавт. (2007 г.) отмечается значительная роль ожирения в развитии несостоятельности тазового дна при сравнении степени влияния данного фактора с акушерской травматизацией родовых путей и ткани промежности [17]. По результатам работ A. Otunctemur и соавт. (2014 г.) избыточная масса тела и ожирение в комплексе МС оказывают более неблагоприятное воздействие на развитие и рецидивирование СНМ, нежели формирование ГП [18]. A. Rogowski и соавт. (2015 г.) отмечают отсутствие тесной взаимосвязи между МС и ПТО, однако повышенный уровень триглицеридов (ТГ) может быть ассоциирован с выраженностью пролабирования тазовых органов [19].

A. Kawasaki и соавт. (2013 г.) отмечают повышение риска рецидива опущения передней стенки влагалища после проведенной передней кольпорафии у пациенток с избыточной массой тела и ожирением [20]. Однако по исследованиям M. Meschia и соавт. (2013 г.) и R. Moore и соавт. (2013 г.) результаты лечения НМ и ГП сравнимы у пациенток с ожирением и нормальным индексом массы тела (ИМТ), хотя большинство работ оценивало краткосрочный период наблюдения, что не исключает влияния повышенного внутрибрюшного давления в связи с ожирением на рецидивирование пролапса в долгосрочном контексте [21, 22].

По данным исследования M. Baldassarre и соавт. (2015 г.) отмечается, что у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическими нарушениями снижается экспрессия андрогенов и эстрогенов, уменьшается активность эндотелиальных факторов роста в стенке влагалища, что приводит к нарушению васкуляризации и увеличению плотности тканей (рис. 1) [23]. Дестабилизация микроциркуляции стенок влагалища может способствовать неблагоприятным исходам ремоделирования тканей после хирургической коррекции дисфункции тазового дна.

Таким образом, с целью улучшения долгосрочных результатов хирургического лечения пациенток с ПТО и НМПН, имеющих признаки МС, требуется комплексное ведение, включающее адекватное воздействие на метаболический профиль и устранение отрицательного воздействия ожирения и ЭД на целостность структур тазового дна.

Эндотелиальный слой сосудов микроциркуляторного русла является органом-мишенью для компонентов МС, его восстановление способствует размыканию порочного круга и уменьшению выраженности нарушений обменных процессов [24]. Препарат Сулодексид, содержащий глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, обладает целым рядом свойств, способствующих улучшению и стабилизации параметров системы гемостаза и метаболизма за счет наличия в составе гликозаминогликанов, гепариноидов и дерматан сульфата [25–27].

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3. 200962

Рис. 1. Экспрессия андрогеновых (AR) и эстрогеновых (ER) рецепторов эпителия влагалища у пациенток менопаузального периода при наличии или отсутствии сахарного диабета 2-го типа.

Fig. 1. Expression of androgen (AR) and estrogen (ER) receptors of the vaginal epithelium in menopausal patients with or without type 2 diabetes mellitus.

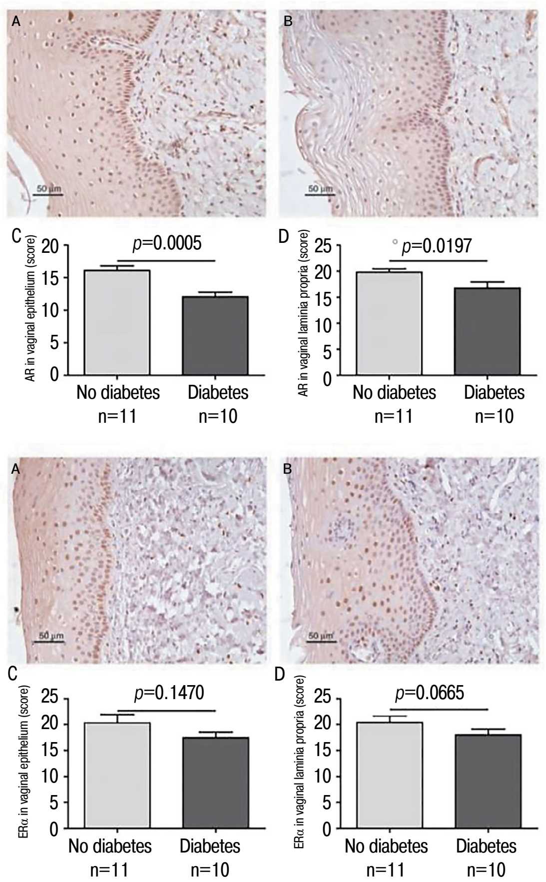


Таблица 1. Анализ анатомической эффективности лечения в течение 6 мес наблюдения во 2 и 3-й группах (n=40, $p<0,05$)

Table 1. Analysis of the anatomical effectiveness of treatment over 6 months of follow-up in the group 2 and group 3 (n=40, $p<0.05$)

Точки POP-Q	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес
Aa	-0,6±0,5	-1,8±0,4	-2,1±0,4
Ba	-0,2±0,9	-1,9±0,6	-2,0±0,7
Tvl	7,2±0,7	7,2±0,9	7,2±1,0

Таблица 2. Анализ анатомической эффективности лечения в течение 6 мес наблюдения в 1-й группе (n=40, $p<0,05$)

Table 2. Analysis of the anatomical effectiveness of treatment over 6 months of follow-up in the group 1 (n=40, $p<0.05$)

Точки POP-Q	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес
Aa	-0,5±0,4	-1,8±0,2	-1,9±0,4
Ba	-0,4±0,6	-1,7±0,4	-1,9±0,6
Tvl	7,3±0,7	7,1±0,5	7,1±0,8

Материалы и методы

В ходе нашего исследования проводился анализ эффективности и безопасности лечения 80 пациенток с ПТО и МС. Ретроспективная часть исследования включила 40 пациенток постменопаузального периода с опущением передней стенки влагалища (цистоцеле) и НМПН, МС (1-я группа исследования), которым ранее производилось хирургическое лечение дисфункции тазового дна без восстановления метаболических показателей в послеоперационном периоде.

Проспективная часть исследования включила 40 пациенток постменопаузального возраста с цистоцеле и СНМ при напряжении, МС. В зависимости от метода восстановления обменных параметров пациентки данной части исследования были распределены на группы: во 2-ю группу исследования (n=20) вошли пациентки, которым в послеоперационном периоде назначались гиполипидемические препараты в начальной дозировке 20 мг/сут перорально в течение 6 мес, инсулиносенситайзеры по 500 мг 1 раз сутки перорально в течение 6 мес; пациенткам 3-й группы (n=20) в дополнение к гиполипидемическим препаратам и инсулиносенситайзерам добавляли Сулодексид по 1 капсуле 2 раза день перорально в течение 40 дней.

Ко всем пациенткам обеспечен мультидисциплинарный подход, ведение их осуществлялось совместно с врачами эндокринологического и терапевтического профиля, проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование: гинекологический осмотр в зеркалах, бимануальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и мочевого пузыря, определение остаточной мочи, кашлевой тест, анализ основных параметров углеводного обмена и липидного профиля, предикторов МС.

Наличие МС устанавливали на основании следующих критериев: окружность талии более 80 см; ТГ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов; липопротеиды высокой плотности <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл); артериальное давление (АД): систолическое АД≥130 мм рт. ст., или диастолическое АД≥85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл). Подтверждением МС явилось наличие 3 из 5 критериев.

При анализе полученных результатов с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft) применялись методы статистики. Статистически достоверными считались изменения (или отличия) показателей с вероятностью ошибки менее 0,05. Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Изменения точек системы POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) высчитывались с помощью теста Макнемара.

Результаты

В качестве хирургического метода коррекции цистоцеле и НМПН всем пациенткам исследования проведено оперативное лечение в объеме передней кольпорафии и установки мини-слинговой синтетической петли. Анализ анатомической эффективности лечения производился с помощью классификационной системы POP-Q в течение 6 мес (табл. 1). В результате у пациенток 2 и 3-й групп (n=40) отмечено значительное улучшение показателей, отражающих состоятельность передней стенки влагалища: через 6 мес значения точек Aa и Ba соответствовали нормальным значениям. В течение 6 мес послеоперационного наблюдения симптомы СНМ нивелировались у 40 (100%) пациенток 2 и 3-й групп.

В 1-й группе (n=40) также отмечались нормализация анатомической состоятельности структур тазового дна и вос-

Таблица 3. Анализ осложнений послеоперационного периода у пациенток групп исследования

Table 3. Analysis of the postoperative period complications in patients of the study groups

Осложнение, %	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)	1-я группа (n=40)
Mesh-эрозия	5	0	7,5
Экструзия импланта	0	0	2,5
Инфекционные осложнения	5	0	7,5

Таблица 4. Анализ эффективности восстановления метаболического профиля в течение 6 мес наблюдения у пациенток 2-й группы (n=20; *p*<0,05)

Table 4. Analysis of the effectiveness of restoration of the metabolic profile over 6 months of follow-up in patients of the group 2 (n=20; *p*<0.05)

Показатели	До лечения	На фоне лечения
ИМТ	31,3±0,36	30,4±0,34*
ТГ, ммоль/л	2,34±0,25	1,87±0,20
ОХС, ммоль/л	6,82±0,41	6,23±0,38
Коэффициент атерогенности	4,02±0,14	3,19±0,11*
Глюкоза, ммоль/л	6,47±0,49	5,48±0,38
ИИ	3,62±0,13	2,94±0,11
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,39±0,59	14,45±0,25

*Надстрочный индекс обозначает достоверность различия по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$).

становление переднего компартмента, однако благоприятная динамика изменений в течение 6 мес наблюдения менее выражена по сравнению со 2 и 3-й группами, что может обусловливать повышение риска рецидивирования пролапса в отдаленном периоде (точка Аа от -0,6±0,5 до -2,1±0,4; точка Ва от -0,2±0,9 до -2,0±0,7 в группе 2 и 3; точка Аа от -0,5±0,4 до -1,9±0,4; точка Ва от -0,4±0,6 до -1,9±0,6 в группе 1); табл. 1, 2. Также необходимо отметить, что у одной (5%) пациентки 2-й группы, 3 (7,5%) пациенток 1-й группы поздний послеоперационный период осложнился возникновением mesh-ассоциированных эрозий влагалища, что потребовало назначения суппозиториев с антисептическими и эстриолсодержащими препаратами (табл. 3). У одной (2,5%) пациентки 1-й группы отмечена экструзия имплантата, в результате чего произведено иссечение сетчатого протеза с последующей антибактериальной и противовоспалительной терапией. В 5% случаев среди пациенток 2-й группы отмечались инфекционные осложнения после проведенной хирургической коррекции ПТО и НМПН. Среди пациенток 3-й группы послеоперационных осложнений не выявлено.

Анализ эффективности воздействия метаболотропных препаратов у пациенток 2 и 3-й групп производился на основании анализа динамики основных показателей обмена углеводов, липидов, предикторов МС, ИМТ и маркеров дисфункции эндотелия в течение 6 мес наблюдения (табл. 4, 5).

У пациенток 2-й группы отмечаются снижение уровня ТГ (2,34±0,25; 1,87±0,20), нормализация показателей углеводного обмена (6,47±0,49; 5,48±0,38), однако отсутствуют благоприятная динамика уровня гомоцистеина и значимое снижение общего холестерина (ОХС), что косвенно свидетельствует о персистенции факторов оксидативного стресса и негативного влияния на эндотелий сосудов.

Таблица 5. Анализ эффективности восстановления метаболического профиля в течение 6 мес наблюдения у пациенток 3-й группы (n=20; *p*<0,05)

Table 5. Analysis of the efficiency of restoration of the metabolic profile over 6 months of follow-up in patients of the group 3 (n=20; *p*<0.05)

Показатели	До лечения	На фоне лечения
ИМТ	31,6±0,27	29,2±0,54*
ТГ, ммоль/л	2,74±0,17	1,53±0,18*
ОХС, ммоль/л	6,86±0,57	4,98±0,34*
Коэффициент атерогенности	4,1±0,23	3,26±0,24*
Глюкоза, ммоль/л	6,7±0,61	5,15±0,14*
ИИ	3,89±0,32	2,45±0,25*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,85±0,19	9,35±0,47*

*Надстрочный индекс обозначает достоверность различия по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$).

Таблица 6. Анализ метаболических показателей в течение 6 мес наблюдения у пациенток 1-й группы (n=40)

Table 6. Analysis of metabolic parameters over 6 months of follow-up in patients of the group 1 (n=40)

Показатели	До хирургической коррекции	После хирургической коррекции
ИМТ	31,1±0,24	30,9±0,27
ТГ, ммоль/л	2,09±0,25	2,11±0,46
ОХС, ммоль/л	6,43±0,32	6,65±0,11
Коэффициент атерогенности	3,9±0,26	3,75±0,45
Глюкоза, ммоль/л	6,0±0,31	5,9±0,41
ИИ	3,12±0,34	3,24±0,26
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,2±0,39	13,37±0,13

При анализе динамики метаболических показателей у пациенток 3-й группы отмечается значительное улучшение параметров как липидного (уровень ТГ снизился с 2,74±0,17 до 1,53±0,18 ммоль/л), так и углеводного обмена (уровень глюкозы плазмы уменьшился с 6,7±0,6 до 5,15±0,14 ммоль/л); $p<0,05$. Следует отметить, что степень благоприятного воздействия на указанные показатели выше, чем у пациенток 2-й группы. В ходе сравнительного анализа метаболических показателей у пациенток 2 и 3-й групп отмечаются статистически значимые различия уровня гомоцистеина (14,45±0,25 мкмоль/л – во 2-й группе; 9,35±0,47 мкмоль/л – в 3-й группе) и ОХС (6,23±0,38 ммоль/л – во 2-й группе; 4,98±0,34 ммоль/л – в 3-й группе), что характеризует благоприятную динамику при применении препарата Сулодексид ($p<0,05$). Следует отметить, что данные сравнительного анализа отражают динамику изменений показателей в процессе лечения, так как до назначенной терапии статистически значимых различий по концентрации гомоцистеина и ОХС среди пациенток 2 и 3-й групп не наблюдалось (до лечения уровень гомоцистеина во 2-й группе составлял 14,39±0,59 мкмоль/л, 14,85±0,19 мкмоль/л – в 3-й группе; до лечения уровень ОХС во 2-й группе составлял 6,82±0,41 ммоль/л, 6,86±0,57 ммоль/л – в 3-й группе).

Также в ходе исследования проводился анализ динамики метаболических показателей у пациенток 1-й группы, в ходе которого отмечались отсутствие восстановления углеводного и липидного профиля, а также персистенция факторов, способствующих повреждению эндотелия сосудистой стенки (ОХС, гомоцистеин); табл. 6.

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200962

Обсуждение

В ходе исследования проводилась оценка эффективности комплексного лечения пациенток с цистоцеле, СНМ и МС, включающего переднюю кольпорафию, установку мини-слинга и коррекцию показателей метаболического профиля с целью улучшения долгосрочных результатов лечения и снижения риска рецидивирования несостоятельности тазовых структур. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой анатомической эффективности хирургического метода восстановления нарушенной анатомии компартментов тазового дна, что характеризуется нивелированием НМПН и устранением пролабирования передней стенки влагалища (точка Aa -2,1±0,4; точка Ba –2,0±0,7 через 6 мес послеоперационного периода).

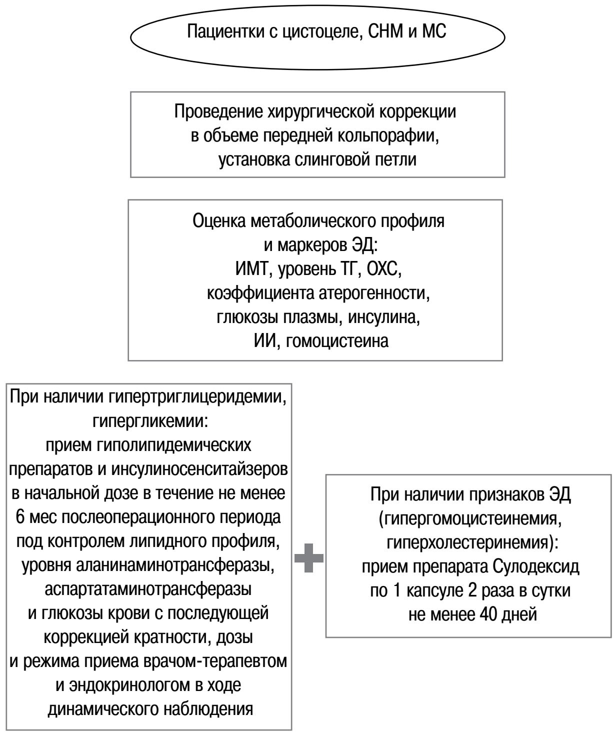
Однако пациентки с МС относятся к группе риска по рецидивированию ПТО и НМПН, что требует воздействия на компоненты углеводного, липидного обмена. По данным G. Gava и соавт. (2019 г.), наличие МС обусловливает повышение риска дисфункции тазового дна, СНМ, особенно среди пациенток с микроваскулярными нарушениями [28]. Несмотря на то, что ожирение может быть как «метаболически нездоровым», так и «метаболически здоровым», оба типа усиливают провоспалительную и оксидативную активность [29]. Механизмы влияния МС на риск развития и степень выраженности дисфункции тазового дна различны, но могут включать ЭД, атеросклероз-ассоциированные нарушения микроциркуляторного русла, хроническую воспалительную реакцию, что приводит к дестабилизации тканевой репарации и возникновению повреждений связочно-мускулярного аппарата [30, 31].

Нарушения липидного профиля, гипертриглицеридемия также вовлечены в процесс патогенеза и усиления выраженности ГП и НМПН. По данным B. Grygiel-Górniak и соавт. (2018 г.) отмечена связь полиморфизма β_3-адренергических рецепторов в генезе влияния повышенного уровня ТГ на соединительнотканные компоненты [32]. Сахарный диабет и предиабетические состояния также негативно воздействуют на целостность тазового дна, в большей степени за счет повреждающего влияния на сосуды микроциркуляторного русла и эндотелий [33].

По данным различных исследований отмечено отсутствие значительного влияния ожирения и МС на краткосрочные результаты хирургического лечения ПТО и НМПН, однако при дальнейшем наблюдении пациенток риск рецидивирования дисфункции тазового дна при наличии нарушенного метаболического профиля возрастает [16, 28]. Нарушенный метаболический фон неблагоприятно воздействует на процесс репарации тканей и фиксации сетчатого протеза в послеоперационном периоде, о чем косвенно свидетельствует возникновение mesh-ассоциированных эрозий и экструзии имплантата у пациенток 1-й группы, которым не производилась коррекция метаболического дисбаланса. В ходе нашего исследования пациенткам 2 и 3-й групп в течение 6 мес послеоперационного периода производилось консервативное лечение с помощью препаратов, воздействующих на метаболический фон. Отмечено, что применение гиполипидемических препаратов и инсулиносенситайзеров у пациенток с МС способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена. Добавление Сулодексида у пациенток 3-й группы способствовало более выраженной динамике снижения уровня ТГ (с 2,34±0,25 до 1,87±0,20 ммоль/л во 2-й группе и с 2,74±0,17 до 1,53±0,18 ммоль/л в 3-й группе), индекса инсулинорезистентности – ИИ (с 3,62±0,13 до 2,94±0,11 во 2-й группе; с 3,89±0,32 до 2,45±0,25 в 3-й группе), а также значительному снижению уровня гомоцистеина (с 14,85±0,19 до 9,35±0,47 мкмоль/л у пациенток 3-й группы) и ОХС (с 6,86±0,57 до 4,98±0,34 мкмоль/л у пациенток 3-й группы), что свидетельствует о восстановлении эндотелиального слоя сосудов микроциркуляторного русла.

Рис. 2. Алгоритм комплексного лечения пациенток с ПТО и МС.

Fig. 2. Algorithm for comprehensive treatment in patients with POP and MS.



ЭД у пациенток с МС приводит к дезорганизации эндотелиального слоя, что может способствовать нарушению репарации тканей и возникновению mesh-эрозий после хирургической коррекции НМ, а также рецидивированию опущения стенок влагалища после пластики собственными тканями. Для предупреждения этого при наличии маркеров ЭД с целью улучшения послеоперационных исходов следует применять препараты, способствующие восстановлению сосудов микроциркуляторного русла (рис. 2).

Заключение

Таким образом, следует отметить, что МС и ПТО неразрывно связаны между собой. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска не только инициируют развитие несостоятельности структур тазового дна, но и повышают риск рецидивирования клинической симптоматики ГП и СНМ в послеоперационном периоде. Повышенный уровень ТГ, гипергликемия, хроническая воспалительная реакция, ЭД, присущие МС, ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами после оперативного лечения у пациенток с НМ и ПТО. Комплексное лечение, включающее выполнение хирургической коррекции ПТО и НМПН, а также применение препаратов, восстанавливающих углеводный, липидный обмен, эндотелиальный сосудистый слой, способствуют не только устранению дефектов тазовых органов, но и восстановлению метаболического фона. Гиполипидемические препараты, инсулиносенситайзеры обладают благоприятным и эффективным воздействием на компоненты обменных процессов у пациенток с МС и дисфункцией тазового дна, а при сочетании с препаратами, восстанавливающими эндотелиальный слой, снижается риск интенсификации степени ПТО и минимизируется вероятность mesh-осложнений в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1–23. DOI:10.1016/j.ecl.2013.09.009
2. Li B, Gao G, Zhang W, et al. Metabolomics analysis reveals an effect of homocysteine on arachidonic acid and linoleic acid metabolism pathway. *Mol Med Rep.* 2018;17(5): 6261-8. DOI:10.3892/mmr.2018.8643
3. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
4. Naz SGM, Tehrani RF, Behroozi-Lak T, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Pelvic Floor Dysfunction: A Narrative Review. *Res Rep Urol.* 2020;12:179-85. DOI:10.2147/RRU.S249611
5. Frigerio M, Mastrolia SA, Spelzini F, et al. Long-term effects of episiotomy on urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):317-25. DOI:10.1007/s00404-018-5009-9
6. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijsen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urology.* 2017;27(5):428-34. DOI:10.1097/mou.0000000000000428
7. Coyne KS, Wein A, Nicholson S, et al. Comorbidities and personal burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1015-33
8. Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN, et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):11–26.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2017.01.039
9. Pomian A, Lisik W, Kosieradzki M, Barcz E. Obesity and pelvic floor disorders: a review of the literature. *Med Sci Monit.* 2016;22:1880. DOI:10.12659/MSM.896331
10. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Чирвон Т.Г. Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи. *Гинекология.* 2020;22(6):111-4 [Lapina IA, Dobrokhotova JE, Taranov VV, Chirvon TG. Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence. *Gynecology.* 2020;22(6):111-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200547
11. Van Der Ploeg JM, Rengerink KO, Van Der Steen A, et al. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2015;122:1022-30.
12. Veit-Rubin N, Dubuisson JB, Gayet-Ageron A, et al. Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients. *Int Urogynecol J.* 2017;28:1685-93.
13. Seracchioli R, Raimondo D, Arena A, et al. Laparoscopic Mesh-Less Cervicosacropexy for Uterovaginal Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018;24(6):399-403. DOI:10.1097/spv.0000000000000464
14. Altman D, Väyrynen T, Engh ME, et al. Nordic Transvaginal Mesh Group. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med.* 2011;364:1826-36.
15. Chmielewski L, Walters MD, Weber AM, Barber MD. Reanalysis of a randomized trial of 3 techniques of anterior colporrhaphy using clinically relevant definitions of success. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:69. e1-8.

16. Pomian A, Lisik W, Kosieradzki M, Barcz E. Obesity and Pelvic Floor Disorders: A Review of the Literature. *Med Sci Monit.* 2016;22:1880-6. DOI:10.12659/MSM.896331
17. Wasserberg N, Haney M, Petrone P. Morbid obesity adversely impacts pelvic floor function in females seeking attention for weight loss surgery. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2096-103.
18. Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E. Impact of metabolic syndrome on stress urinary incontinence in pre- and postmenopausal women. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1501-5.
19. Rogowski A, Bienkowski P, Tarwacki D. Association between metabolic syndrome and pelvic organ prolapse severity. *Int Urogynecol J.* 2015;26(4):563-68.
20. Kawasaki A, Corey EG, Laskey RA. Obesity as a risk for the recurrence of anterior vaginal wall prolapse after anterior colporrhaphy. *J Reprod Med.* 2013;58(5-6):195-9.
21. Meschia M, Rossi G, Bertini S, et al. Single incision mid-urethral slings: impact of obesity on outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):571-4. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.08.007
22. Moore RD, De Ridder D, Kennelly MJ. Two-year evaluation of the MiniArc in obese versus non-obese patients for treatment of stress urinary incontinence. *Int J Urol.* 2013;20(4):434-40.
23. Baldassarre M, Alvisi S, Berra M, et al. Changes in vaginal physiology of menopausal women with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2015;12(6):1346-55.
24. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Озолиня Л.А., и др. Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом. *Гинекология.* 2021;23(1):55-61 [Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Ozolinya LA, et al. An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome. *Gynecology.* 2021;23(1):55-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200642
25. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;24:49-65.
26. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017;8:91350-61.
27. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33:236-42.
28. Gava G, Alvisi S, Mancini I, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with and without pelvic organ prolapse and its association with prolapse severity according to the Pelvic Organ Prolapse Quantification system. *Int Urogynecol J.* 2019;30(11):1911-7. DOI:10.1007/s00192-018-3840-y
29. Catoi AF, Pârvu AE, Andreicuț AD, et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients.* 2018;10(9):1199. DOI:10.3390/nu10091199
30. Lucero D, López GI, Gorzalczany S, et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2016;49(12):932-5.
31. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, et al. Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Front Physiol.* 2018;9:112. DOI:10.3389/fphys.2018.00112
32. Grygiel-Górniak B, Ziółkowska-Suchanek I, Kaczmarek E, et al. PPARgamma-2 and ADRB3 polymorphisms in connective tissue diseases and lipid disorders. *Clin Interv Aging.* 2018;13:463-72. DOI:10.2147/CIA.S157186
33. Isik H, Aynioglu O, Sahbaz A, et al. Are hypertension and diabetes mellitus risk factors for pelvic organ prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:59-62. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.11.035

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200933

BY-NC-SA 4.0

Возможности терапии первичной дисменореи у молодых женщин. Клинический случай

Н.А. Буралкина✉, З.К. Батырова, З.Х. Кумыкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Первичная дисменорея – одна из наиболее частых причин тазовой боли у женщин. Она способна оказывать негативное влияние на качество жизни и мешать повседневной деятельности. Применение комбинированных оральных контрацептивов у молодых женщин, страдающих первичной дисменореей, является эффективным и безопасным методом лечения. Представлен клинический случай эффективного применения комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном у молодой женщины с первичной дисменореей, сопровождающейся выраженным болевым синдромом, не купирующимся приемом анальгетиков и спазмолитиков и существенно снижающим качество жизни пациентки.

Ключевые слова: первичная дисменорея, женщины, качество жизни, комбинированные оральные контрацептивы, лечение

Для цитирования: Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. Возможности терапии первичной дисменореи у молодых женщин. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (3): 267–269. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200933

Opportunities of treatment for primary dysmenorrhea in young women. Case report

Nataliya A. Buralkina✉, Zalina K. Batyrova, Zaira Kh. Kumykova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Primary dysmenorrhea is one of the most common causes of pelvic pain in women. It can reduce quality of life and interfere with daily activities. The use of combined oral contraceptives in young women with primary dysmenorrhea is an effective and safe treatment option. The article presents a clinical case of the effective use of combined oral contraceptives containing drospirenone in a young woman with primary dysmenorrhea and severe pain syndrome, which is not relieved by analgesics and antispasmodics and significantly reduces the patient's quality of life.

Keywords: primary dysmenorrhea, women, quality of life, combined oral contraceptives, treatment

For citation: Buralkina NA, Batyrova ZK, Kumykova ZKh. Opportunities of treatment for primary dysmenorrhea in young women. Case report. Gynecology. 2021; 23 (3): 267–269. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200933

Наиболее частой причиной снижения качества жизни у женщин репродуктивного возраста, связанной с менструальной функцией, является дисменорея, или болевой синдром циклического характера в нижних отделах живота и спины. Боль может сопутствовать менструации или предшествовать ей за 1–3 дня. Боль обычно острая, но может быть спазматической, пульсирующей или тупой и постоянной [1, 2]. Наличие болевого синдрома сопровождается вегетативными (боли в сердце, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея) и эмоционально-психическими симптомами (депрессивное состояние, раздражительность, сонливость, бессонница и др.). Длительные болевые ощущения зачастую приводят к снижению внимания, невозможности концентрации, изменению психоэмоционального фона, затрудняя выполнение рутинной работы. Так, по данным статистики, в США ежегодно, по причине физического неблагополучия, приводящего к пропуску работы или снижению работоспособности у женщин, теряется более 2 млн дол. США [3]. Болезненные менструации могут быть как первичными, т.е. функциональными, так и вторичными за счет наличия у пациентки разной патологии органов репродуктивной системы: аномалий строения внутренних половых органов, воспалительных заболеваний, миом, эндометриоза, что и определяет дальнейшее их ведение, фокусируя специалиста на устранении выявленных заболеваний [4–7].

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Буралкина Наталия Александровна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Кумыкова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

✉**Nataliya A. Buralkina** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

Zalina K. Batyrova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Zaira Kh. Kumykova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200933

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, дисменорея имеет следующие коды:

- N94.4 первичная дисменорея (ПД);
- N94.5 вторичная дисменорея;
- N94.6 неуточненная дисменорея.

Частота встречаемости дисменореи колеблется от 35 до 92% по данным разных авторов [8, 9]. В России ПД встречается в 43–90% случаев в возрасте от 10 до 20 лет, повышаясь с увеличением репродуктивного возраста [10].

ПД, к большому сожалению, часто недооценивается или не подвергается необходимому лечению, что приводит к существенному снижению качества жизни и финансовым затратам молодой женщины, поэтому, на наш взгляд, дифференцированное ведение таких пациенток с подбором эффективного лечебного подхода является крайне необходимым [6].

Интересно, что, по данным P. Latthe и соавт., факторами риска ПД у женщин является возраст моложе 30 лет, индекс массы тела менее 20, курение, менархе до 12 лет, более длительные менструальные циклы или продолжительные кровотечения, нерегулярные или обильные менструальные выделения, наличие дисменореи у женщин в семье [11].

Кроме типичных симптомов – болей внизу живота, не превышающих по длительности более 72 ч и имеющих примерно одинаковую интенсивность в каждом менструальном цикле, женщина, страдающая ПД, может указывать на появление тошноты, рвоты, вздутия живота и диареи [12, 13].

При гинекологическом осмотре женщины с описанными жалобами тело матки, как правило, плотное, подвижное, безболезненное. Область придатков без объемных образований.

Патофизиология развития ПД до сих пор остается не до конца понятной. Считается, что одной из причин болевого синдрома может быть повышенная секреция простаноидов. Овуляторный уровень прогестерона стабилизирует клеточную стенку лизосомы, но в конце лютеиновой фазы, когда снижается уровень прогестерона, происходит разрушение лизосомы и высвобождается фосфолипаза A_2, запуская циклооксигеназный путь, повышая секрецию простаноидов.

Простагландины (ПГ) – группа липидных соединений, которые участвуют во множестве физиологических и патологических состояний в организме. Считается, что $ПГF_2\alpha$ и $ПГE_2$ приводят к маточным сокращениям, которые ограничивают кровоток, а также к сокращению аркуатных сосудов. Все перечисленное вызывает гипоксию и накопление анаэробных метаболитов, стимулируя болевые рецепторы.

Кроме того, определенный вклад вносят лейкотриены C_4 и D_4, повышенный уровень вазопрессина [14].

Существует мнение, что женщины с ПД характеризуются повышенным базальным тонусом матки, более частыми и дискоординированными маточными сокращениями, что приводит к гипоксии и вызывает боль [15].

Важный вклад в развитие заболевания также вносит гиперчувствительность к боли, характерная для таких пациенток, с развитием у них синдрома центральной сенсибилизации, повышающего риск хронического болевого синдрома, что требует своевременного выявления заболевания и подбора терапии с целью профилактики последующих осложнений [15, 16].

В развитии ПД важную роль играет длительный хронический стресс [17, 18]. Глюкокортикоиды вызывают активацию перекисного окисления липидов и выход лизосомальных ферментов, в том числе фосфолипазы A_2, и возрастает продукция ПГ. Кроме того, стрессорное воздействие повышает еще и продукцию кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, причем при усилении стрессора соотношение двух пептидов меняется в сторону вазопрессина [19]. Важным патогенетическим звеном при стрессе является повышение тревожности, длительной депрессии, связанное со снижением уровня γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) – важнейшего тормозного нейромедиатора центральной нервной системы человека. Это может стать причиной нарушения деятельности импульсного генератора секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и как следствие – циклической секреции тропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего). Кроме того, ГАМК ингибирует продукцию вазопрессина и, таким образом, уменьшение ингибирующего влияния ГАМК приводит к увеличению продукции вазопрессина и развитию симптомов, описанных выше [20].

Эффективность комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и других форм лечения дисменореи проанализирована в двух систематических обзорах (M. Proctor и соавт., 2007; Wong и соавт., 2009).

КОК показали свою эффективность у более 80% женщин с ПД за счет подавления овуляции, торможения пролиферации эндометрия и снижения уровней ПГ и вазопрессина. Кокрановский обзор, проведенный в 2001 г. на основе четырех рандомизированных контролируемых исследований, показал, что КОК со средними дозами эстрогена и гестагенов I/II поколения более эффективны, чем плацебо, для облегчения ПД [21].

В продольном когортном исследовании Ingela Lindh, 2012, использование КОК и увеличение возраста независимо друг от друга связаны со снижением тяжести дисменореи. КОК уменьшали тяжесть дисменореи больше, чем увеличение возраста или родов. Снижение тяжести дисменореи, достигнутое с помощью КОК, было эквивалентно переводу каждой 3-й женщины на одну ступень ниже по шкале вербальной многомерной балльной системы, что, по сути, приводило к уменьшению боли, улучшению работоспособности и снижению потребности в анальгетиках.

Контрацептивы вызывают снижение порога возбудимости гладкомышечной клетки и уменьшают ее сократительную активность, способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений матки. Использование комбинированных эстроген-гестагенсодержащих монофазных контрацептивов приводит к снижению концентрации эстрогенов, а следовательно, и ПГ, снижая выраженность симптомов дисменореи [22].

Дроспиренон (ДРСП) является прогестином IV поколения с прогестагенной антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, что позволяет не только купировать основные звенья патогенеза ПД, но и повысить качество жизни.

M. Al-Jefout и соавт. в 2015 г. показали, что применение ДРСП 3 мг/этинилэстрадиол 20 мг в режиме 24/4 у молодых женщин с ПД безопасно и эффективно [23].

В 2020 г. вышли результаты исследования в Японии, указавшие на снижение болевых пиков при пролонгированном режиме лечения в сравнении с циклической терапией, а также существенное повышение качества жизни, а именно улучшение физического, психического и социального показателя по данным SF-36v2 после применения ДРСП + этинилэстрадиол в режиме 24/4 на основании анализа данных 531 женщины, страдающей дисменореей, в сравнении со здоровыми сверстницами [24, 25].

Клинический пример

Больная Д., 21 год, обратилась на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с жалобами на боли внизу живота во время менструации. При сборе анамнеза: менархе в 11 лет, менструации регулярные, через 30–35 дней, продолжительность – 5–6 дней, обильно. Болезненные в 1–2-й день, с оценкой по визуальной аналоговой шкале на 7 баллов (сильная). В первые дни менструации также отмечались тошнота, эмоциональная лабильность. Женщина была вынуждена пропускать работу и указывала на невозможность полноценной концентрации на рутинных делах. Пациентка отмечала отсутствие положительного эффекта на фоне приема спазмолитиков и анальгетиков. По результатам гинекологического осмотра – без патологии. Уровень гормонального профиля – в пределах нормативных значений. Ультразвуковое исследование органов малого таза: матка расположена срединно, положение anteflexio. Тело матки размерами 45×33×30 мм, шейка матки – 33×25 мм. Шеечно-маточный угол выражен. Эхоструктура миометрия не изменена. Эндометрий – 5,5 мм, однородный. Левые и правые придатки – без патологических образований. Свободной жидкости в полости матки не выявлено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости без патологий.

Пациентке установлен диагноз ПД.

Рекомендовано лечение: прием КОК (ДРСП 3 мг/этинилэстрадиол 20 мг) по схеме 24/4 (Димиа). По истечении 3 циклов приема препарата пациентка отмечала уменьшение выраженности болевого синдрома: слабая боль (4 балла по визуальной аналоговой шкале), уменьшение выраженности вегетативных симптомов и обильности менструальных выделений. Данный клинический случай подтверждает, что применение КОК с ДРСП является патогенетически обоснованной и эффективной фармакотерапией у пациенток с первичной дисменореей.

Таким образом, ПД – серьезная медико-социальная проблема настоящего времени, снижающая качество жизни у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, КОК показали свою эффективность у более 80% женщин с ПД. КОК с ДРСП являются патогенетически обоснованной и эффективной фармакотерапией у пациенток с дисменореей за счет улучшения физического, психического и социального показателя по данным SF-36v2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Morrow C, Naumburg EH. Dysmenorrhea. *Prim Care.* 2009;36(1):19-32,vii. DOI:10.1016/j.pop.2008.10.004
2. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104-13. DOI:10.1093/epirev/mxt009
3. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):428-41. DOI:10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c
4. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open.* 2019;9:e026186. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026186
5. Dawood MM. Dysmenorrhea. *Glob Libr Womens Med.* 2008;30:154-67. DOI:10.3843/GLOWM.10009
6. Kuhlmann SA, Bergquist PE, Danjoint D, Wall LL. Unmet Menstrual Hygiene Needs Among Low-Income Women. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):238-44. DOI:10.1097/AOG.0000000000003060
7. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762-78. DOI:10.1093/humupd/dmv039
8. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum.* 2014;16(6):83-7 [Mezhevitinova EA, Abakarova PR, Mheryan AN. Dysmenorrhea from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum.* 2014;16(6):83-7 (in Russian)].
9. Mrugacz G, Grygoruk C, Sieczyński P, et al. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj.* 2013;17(1):85-99.
10. Джобаева Э.М., Мандрыкина Ж.А. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология.* 2012;4(1) [Jobaeva EM, Mandrykina JA. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;4(1) (in Russian)].
11. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:0183.
12. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):341-6.
13. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Primary Dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(7):578-9. DOI:10.1016/j.jogc.2017.03.093
14. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1047-58. DOI:10.1097/AOG.0000000000004096
15. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Jul;39(7):585-95. DOI:10.1016/j.jogc.2016.12.023
16. Чушков Ю.В. Лечение дисменореи: современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств. *Фарматека.* 2011;13(226):31-6 [Chushkov YuV. Dysmenorrhea treatment: modern possibilities of using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmateca.* 2011;13(226):31-6 (in Russian)].
17. Yui K, Imataka G, Nakamura H, et al. Eicosanoids Derived From Arachidonic Acid and Their Family Prostaglandins and Cyclooxygenase in Psychiatric *Disorders. Curr Neuropharmacol.* 2015;13(6):776-85. DOI:10.2174/1570159x13666151102103305
18. Xu K, Chen L, Fu L, et al. Stressful Parental-Bonding Exaggerates the Functional and Emotional Disturbances of Primary Dysmenorrhea. *Int J Behav Med.* 2016;23(4):458-63. DOI:10.1007/s12529-015-9504-0
19. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, et al. CRTH2, a prostaglandin D2 receptor, mediates depression-related behavior in mice. *Behav Brain Res.* 2015;284:131-7. DOI:10.1016/j.bbr.2015.02.013
20. Moldavan M, Cravetchi O, Williams M, et al. Localization and expression of GABA transporters in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci.* 2015;42(12):3018-32. DOI:10.1111/ejn.13083
21. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD002120. DOI:10.1002/14651858.CD002120
22. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дисменорея: современный взгляд на этиологию, патогенез и обоснование лечебного воздействия. *Гинекология.* 2005;6(3):114 [Uvarova EV, Gainova IG. Dysmenorrhea: a modern view of the etiology, pathogenesis and the rationale for the therapeutic effect. *Gynecology.* 2005;6(3):114 (in Russian)].
23. Al-Jefout M, Nawaiseh N. Continuous Norethisterone Acetate versus Cyclical Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 μg for the Management of Primary Dysmenorrhea in Young Adult Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(2):143-7. DOI:10.1016/j.jpag.2015.08.009
24. Momoeda M, Akiyama S, Yamamoto S, et al. Burden of Menstrual Pain Measured by Heatmap Visualization of Daily Patient-Reported Data in Japanese Patients Treated with Ethinylestradiol/Drospirenone: A Randomized Controlled Study. *Int J Womens Health.* 2020;12:175-85. DOI:10.2147/IJWH.S242864
25. Sun X, Qian F, He Y, et al. Safety and Efficacy of Combined Oral Contraceptive Ethinyl Estradiol/Drospirenone (YAZ) in Chinese Women: A Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Post-Authorization Study. *Adv Ther.* 2020;37(2):906-17. DOI:10.1007/s12325-019-01210-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200876

BY-NC-SA 4.0

Рождение здорового ребенка в программе вспомогательных репродуктивных технологий после аутологичного сокультивирования эмбриона с клетками кумулюса и новой технологии переноса CAT. Клинический случай

Г.Р. Асфарова, В.Ю. Смольникова, Н.П. Макарова, Ю.С. Драпкина✉, А.П. Сысоева, Н.Н. Лобанова, Е.А. Калинина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Кумулюсные клетки имеют важное значение во время роста и развития ооцитов, а также в процессе их созревания и оплодотворения. Результаты исследований показали, что сокультивирование эмбриона с аутологичными клетками кумулюса повышает частоту формирования бластоцист, а также улучшает эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Перенос эмбриона в таких программах рекомендовано осуществлять с помощью технологии CAT (Cumulus-Aided embryo Transfer), включающей в себя культивирование эмбриона на слое кумулюсных клеток и проведение переноса эмбриона с некоторым количеством разреженных клеток кумулюса. В отделение обратилась пациентка Г., 38 лет, с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 15 лет и несколькими неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Пациентке была проведена программа ВРТ с использованием аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса и новой технологии переноса CAT. У пациентки наступила беременность, закончившаяся своевременными оперативными родами. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту. Использование аутологичных клеток кумулюса в качестве источника биологически активных веществ способствует улучшению эмбриологического этапа, а также повышает частоту имплантации в программах ВРТ. Сокультивирование эмбриона с кумулюсными клетками особенно актуально пациентам с несколькими неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Данная методика может стать достойной альтернативой для оптимизации системы культивирования эмбрионов человека в программах ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, клетки кумулюса, технология CAT, сокультивирование, ростовые факторы, эмбрион, ооцит, имплантация эмбриона, неудачные попытки вспомогательных репродуктивных технологий

Для цитирования: Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Сысоева А.П., Лобанова Н.Н., Калинина Е.А. Рождение здорового ребенка в программе вспомогательных репродуктивных технологий после аутологичного сокультивирования эмбриона с клетками кумулюса и новой технологии переноса CAT. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (3): 270–274. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200876

The birth of a healthy child in the assisted reproductive technologies program after autologous co-culture of embryo with cumulus cells and a new CAT transfer technology. Case report

Gunai R. Asfarova, Veronika Iu. Smol'nikova, Natalia P. Makarova, Iuliia S. Drapkina✉, Anastasiia P. Sysoeva, Nataliia N. Lobanova, Elena A. Kalinina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Cumulus cells are essential during oocytes growth and development, as well as during their maturation and fertilization. Research results have shown that embryo cocultivation with autologous cumulus cells increases the frequency of blastocyst formation, and also improves the effectiveness of ART programs. Embryo transfer in such programs is recommended to be carried out using the CAT technology (Cumulus-Aided embryo Transfer), which includes embryo cultivation on a layer of cumulus cells

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Драпкина Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0545-1607

Асфарова Гунай Раисовна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: asfarovag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4653-1371

Смольникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8025-4849

✉**Iuliia S. Drapkina** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0545-1607

Gunai R. Asfarova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: asfarovag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4653-1371

Veronika Iu. Smol'nikova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8025-4849

and embryo transfer with a certain amount of diluted cumulus cells. Patient G., 38 years old, came to the department with infertility for 15 years and recurrent implantation failure in history. The patient had ART program with autologous co-cultivation of embryos with cumulus cells and a new CAT transfer technology. The patient fell pregnant and gave birth to a healthy child. Autologous cumulus cells can be a source of biologically active substances and improve embryological parameters and implantation rate in ART programs. Embryo co-cultivation with cumulus cells is especially important for patients with recurrent implantation failure. This technique can become an alternative for optimizing human embryos culturing.

Keywords: assisted reproductive technologies, cumulus cells, CAT technology, co-cultivation, growth factors, embryo, oocyte, embryo implantation, recurrent implantation failure
For citation: Asfarova GR, Smol'nikova VIu, Makarova NP, Drapkina IuS, Sysoeva AP, Lobanova NN, Kalinina EA. The birth of a healthy child in the assisted reproductive technologies program after autologous co-culture of embryo with cumulus cells and a new CAT transfer technology. Case report. Gynecology. 2021; 23 (3): 270–274. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200876

Актуальность

Ведущая причина неэффективности лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) заключается в нарушениях имплантации эмбриона [1]. Накопленный опыт показывает, что имплантация эмбриона контролируется сигнальными цитокинами, факторами роста и молекулами адгезии. В синтез данных соединений вовлечены клетки эндометрия, трофобласта и эмбриобласта эмбриона, а также окружающие ооцит клетки кумулюса [2]. Клетки кумулюса формируют непосредственное окружение ооцита и постоянно реагируют на изменения, происходящие в интрафолликулярной среде. Основная функция клеток кумулюса – регуляция транспорта энергетических субстратов в ооцит за счет оптимизации соотношения лактата/пирувата и регуляции концентрации уровня глюкозы и глутамина [3–5]. Нарушения молекулярно-биологического профиля в клетках кумулюса могут выступать одной из причин субоптимального ответа яичников на стимуляцию в программах ВРТ. В исследовании C. Karakaya и соавт. (2015 г.) показано, что «бедный» ответ на стимуляцию функции яичников ассоциирован с повышением уровня экспрессии микроРНК-21-5p в клетках кумулюса пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ [6].

По данным European IVF Monitoring Consortium (EIM), доля интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в программах ВРТ в европейских странах составляет 65% от всех выполняемых процедур оплодотворения [7]. Несмотря на очевидные преимущества данного способа оплодотворения, стоит отметить, что результаты некоторых исследований показали более низкую частоту формирования стадии бластоцисты у эмбрионов, полученных с помощью методики ИКСИ, по сравнению с экстракорпоральным оплодотворением [5, 8]. Вероятно, это связано с тем, что в ходе проведения ИКСИ необходимо ферментативное удаление клеток кумулюса с поверхности ооцита, таким образом, положительное воздействие этих клеток на дальнейшее развитие и качество эмбриона утрачивается. В нескольких исследованиях показана более высокая частота имплантации у пациентов при сокультивировании эмбриона на слое кумулюсных клеток и переносе эмбриона с небольшим количеством разреженных клеток кумулюса по сравнению с контрольной группой (25,6 и 14,5% соответственно) [9–11]. В исследовании P. Quinn и соавт. также обнаружено, что сокультивирование эмбриона с аутологичными клетками кумулюса приводит к более высокой частоте формирования бластоцист по сравнению со стандартными методиками культивирования (45 и 31% соответственно) [12]. Положительное влияние аутологичных кумулюсных клеток на доимплантационный потенциал эмбриона осуществляется за счет образования трипептида глутатиона и сульфиновой кислоты гипотаурина, которые нейтрализуют активные формы кислорода [13]. Кроме этого, клетки кумулюса образуют прогестерон, способствующий имплантации эмбриона.

Для более детального изучения механизмов влияния кумулюсных клеток на имплантационный потенциал эмбриона в исследовании M. Benkhalifa и соавт. (2012 г.) показано, что клетки кумулюса выступают экзогенным источником фактора ингибитора лейкозных клеток (LIF) и фактора активации рецепторов тромбоцитов (PAF-R) [14]. Данные ростовые факторы влияют на развитие эмбриона, бластуляцию, а также имплантацию бластоцисты за счет воздействия на фосфорилирование белков, включая тирозиновую киназу фокальных адгезий, участвующую в имплантации эмбриона [15]. Кроме этого, результаты некоторых исследований показали, что у мышей, нокаутированных по гену LIF и PAF-R, происходит нарушение имплантации бластоцисты [16].

Результаты исследований показали, что сокультивирование эмбриона с аутологичными клетками кумулюса может быть особенно эффективно у пациенток с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе [9, 10]. Перенос эмбриона в таких программах ВРТ рекомендовано

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

Сысоева Анастасия Павловна – эмбриолог отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6502-4498

Лобанова Наталия Николаевна – мл. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_lobanova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0818-4073

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8922-2878

Natalia P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

Anastasiia P. Sysoeva – embryologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6502-4498

Nataliia N. Lobanova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_lobanova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0818-4073

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: e_kalinina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8922-2878

 https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200876

осуществлять с помощью технологии САТ (*Cumulus-Aided embryo Transfer*), включающей в себя культивирование эмбриона на слое кумулюсных клеток и проведение переноса эмбриона с некоторым количеством разреженных клеток кумулюса [17].

Несмотря на то что факторы, регулирующие имплантацию бластоцисты, до конца не изучены, результаты исследований дают основание предполагать, что сокультивирование аутологичных клеток кумулюса с эмбрионами человека не только позволяет увеличить частоту наступления беременности и рождения здоровых детей, но и улучшает системы культивирования эмбрионов человека in vitro [9, 12, 14, 18, 19]. В настоящей работе описан клинический случай аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса и новой технологии переноса САТ у пациентки с несколькими неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Результатом оптимизации эмбриологического этапа стало рождение здорового ребенка у супружеской пары с длительным бесплодием.

Описание клинического наблюдения

Пациентка Г., 38 лет, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 15 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 15 лет, цикл регулярный, по 5 дней через 28 дней, без особенностей. Половая жизнь – с 15 лет, брак один. Супруг Г., 38 лет, соматически здоров, по данным спермограммы диагностирована тератозооспермия.

У пациентки в анамнезе были две самопроизвольные беременности, прерванные на малом сроке по социальным показаниям, без осложнений. В 2003 г. пациентке проведены лапароскопия, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, по данным хромосальпингоскопии – левая маточная труба непроходима, выполнена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. По данным гистологического исследования обнаружена простая гиперплазия эндометрия, назначен курс агониста (ГнРГ) в течение 6 мес. В 2007 г. были проведены повторная лапароскопия, сальпингоовариолизис, сальпингостомия с обеих сторон, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, выполнены гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание, удален железисто-фиброзный полип эндометрия. В 2010 г. по данным гистеросальпингографии диагностирован двусторонний гидросальпинкс, проведены двусторонняя тубэктомия, а также удаление серозной цистаденомы правого яичника, послеоперационный период протекал без особенностей.

В 2011 г. пациентке по месту жительства была проведена первая программа ВРТ по протоколу с антагонистом ГнРГ (антГнРГ). Стимуляция функции яичников выполнялась препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ), начиная с 3-го дня менструального цикла. На 14-й день менструального цикла выполнена трансвагинальная пункция яичников (ТВП), получено 5 ооцитов, оплодотворение проведено методом ИКСИ. На 5-е сутки после оплодотворения выполнен перенос одного эмбриона в полость матки, без эффекта. В 2013 и 2015 гг. проведены повторные программы ВРТ по месту жительства по протоколу с антГнРГ, стимуляция функции яичников осуществлялась человеческим менопаузальным гормоном в суммарной дозе 1150 и 1350 МЕ соответственно. При проведении ТВП аспирировано 8 и 6 ооцитов, в обеих программах ВРТ оплодотворение полученных ооцитов выполнено методом ИКСИ, перенос одного эмбриона в полость матки проведен на 5-е сутки культивирования, беременность не наступила ни в одной программе ВРТ.

Учитывая наличие трех неэффективных программ ВРТ, у пациентки старшего репродуктивного возраста после подписания информированного добровольного согласия было решено провести лечение бесплодия методом ВРТ с использованием аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса и новой технологии переноса САТ по протоколу с антГнРГ. У пациентки по данным ультразвукового исследования органов малого таза и гормонального обследования был сохраненный овариальный резерв (антимюллеров гормон – 1,15 нг/мл, ФСГ – 6,9 нг/мл, количество антральных фолликулов в обоих яичниках – 8–9). Стимуляция функции яичников проводилась с 4-го дня менструального цикла с помощью препарата человеческого менопаузального гормона и р-ФСГ в суммарной дозе 1650 МЕ. За 36 ч до ТВП назначен хорионический гонадотропин в дозе 8000 ЕД для финального созревания ооцитов.

На 13-й день менструального цикла проведена ТВП, аспирировано 4 ооцита. Эмбриологический этап проводили на одноступенчатых культуральных средах CSCM (США). Подготовка клеток кумулюса к сокультивированию проходила согласно методике, описанной в литературе [19], с модификациями, разработанными в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. После проведения оплодотворения методом ИКСИ ооциты были перенесены в культуральную среду CSCM. Спустя 14–16 ч в условиях эмбриологической лаборатории производилась оценка оплодотворения, которое считалось случившимся при появлении двух пронуклеусов и двух полярных телец. После 24 ч культивирования в среде клетки кумулюса превратились в фибробластоподобные клетки. Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Австралия) в индивидуальных каплях по 25 мкл. В каждую каплю были добавлены клетки кумулюса, расчет их количества не проводился. Кумулюсные клетки занимали не более 1/4 капли. На 5-е сутки культивирования 2 эмбриона достигли стадии бластоцисты и соответствовали качеству 3АА и 3ВВ согласно классификации Gardner и соавт. Эмбрион отличного качества (3АА) был перенесен на 5-е сутки после оплодотворения с использованием новой технологии переноса САТ с небольшим количеством разреженных клеток кумулюса. Эмбрион среднего качества (3ВВ) был криоконсервирован на 5-е сутки культивирования. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась с помощью микронизированного прогестерона в дозе 300 мг в сутки.

В результате проведенной программы ВРТ в стимулированном цикле наступила беременность. На 14-й день после переноса эмбриона уровень β-субъединицы хорионического гонадотропина человека составил 978 мМЕ/мл. В I триместре беременности пациентка была госпитализирована на сроке 12–13 нед с угрозой прерывания беременности, проводилась спазмолитическая, гемостатическая и гормональная терапия. Во II триместре беременности на сроке 19–20 нед проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности путем наложения двух циркулярных швов на шейку матки. III триместр беременности протекал без особенностей, на сроке 38–39 нед беременности пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в связи с оболочечным прикреплением пуповины в области нижнего края плаценты и ухудшением состояния плода по данным допплерометрии. Родилась живая доношенная девочка, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, массой тела 3070 кг, ростом 51 см, кровопотеря в родах составила 700 мл. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту.

Заключение

Результаты многих исследований показали, что сокультивирование эмбриона с аутологичными клетками кумулюса повышает результативность программ ВРТ за счет положительного влияния кумулюсных клеток на процессы раннего эмбриогенеза и имплантацию эмбриона [9, 12, 14, 18, 19]. Данная методика исключает использование гетерогенных клеток, не подразумевает избыточные финансово-экономические затраты, а также не занимает у эмбриолога много времени.

Клетки кумулюса в процессе сокультивирования выделяют различные ростовые факторы (LIF, PAF-R, EGF и VEGF), а также гормоны (прогестерон) и цитокины. Кроме этого, клетки кумулюса стимулируют гликолиз, аминокислотный транспорт, биосинтез стеролов в развивающемся эмбрионе, а также имеют важное значение в цитоплазматическом созревании ооцита. Стоит подчеркнуть, что после оплодотворения зигота в течение первых 3 сут остается транскрипционно неактивной. Только на этапе материнско-зиготического перехода происходит активация зиготического генома с одновременной активацией и подавлением нескольких тысяч генов [20]. До активации зиготического генома поддержание необходимого уровня белков и транскриптов для оптимального метаболизма эмбриона осуществляется только благодаря генетическому аппарату ооцита. Показано, что сокультивирование оплодотворенного ооцита с аутологичными клетками кумулюса поддерживает его функционирование в раннем эмбриональном периоде за счет детоксикации среды культивирования и секреции эмбриотропных веществ [21, 22]. Описанный клинический случай, а также результаты исследований подтверждают актуальность использования аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса в программах ВРТ у пациенток с несколькими неудачными попытками в анамнезе. Данная методика не только позволяет повысить способность оплодотворенных ооцитов к дальнейшему развитию в условиях in vitro, но и может стать достойной альтернативой для оптимизации системы культивирования эмбрионов человека в программах ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках финансирования государственного задания «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции №121040600410-7».

Financing. The work was carried out with financing of the national research program “Solving the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical and diagnostic model of infertility marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs №121040600410-7”.

Литература/References

1. Borght MV, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
2. Bongso A, Ng SC, Fong CY, Ratnam S. Cocultures: a new lead in embryo quality improvement for assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1991;56(2):179-91. DOI:10.1016/s0015-0282(16)54468-9
3. Сафронова Н.А., Калинина Е.А., Донников А.Е., и др. Перспективы исследования маркеров клеток кумулюса для оценки качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2015;12:21-5 [Safronova NA, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Prospects for studying cumulus cell markers to assess the quality of oocytes and embryos in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;12:21-5 (in Russian)].
4. Ebert P, Völklein K. Choosing a culture medium: making informed choices. *Fertil Steril.* 2010;93(6):e25; author reply e26. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.12.048
5. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, et al. Incomplete denudation of oocytes prior to ICSI enhances embryo quality and blastocyst development. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2972-7. DOI:10.1093/humrep/del272
6. Karakaya C, Guzeloglu-Kayisli O, Uyar A, et al. Poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization is associated with altered microRNA expression in cumulus cells. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1469-76.e1-3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.02.035
7. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2018;33(9):1586-1601. DOI:10.1093/humrep/dey242
8. Van Landuyt L, De Vos A, Joris H, et al. Blastocyst formation in in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection cycles: influence of the fertilization procedure. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1397-403. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.10.054
9. Sapandorfer SD, Pascal P, Parks J, et al. Autologous endometrial coculture in patients with IVF failure: outcome of the first 1,030 case. *J Reprod Med.* 2004;49(6):463-7.
10. Kattal N, Cohen J, Barmat LI. Role of coculture in human in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008;90(4):1069-76. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1349
11. Eyheremendy V, Raffo FGE, Papayannis M, et al. Beneficial effect of autologous endometrial cell coculture in patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2010;93(3):769-73. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.10.060
12. Quinn P, Margalit R. Beneficial effect of coculture with cumulus cells on blastocyst formation in prospective trial with supernumerary human embryos. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(1):9-12. DOI:10.1007/BF02068862
13. Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., и др. Аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса в программах ВРТ. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:10-4 [Asfarova GR, Smolnikova VYu, Makarova NP, et al. Autologous embryo-cumulus cell co-culturing in ART programs. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2018;11:10-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.11.10-14
14. Benkhalifa M, Demirol A, Sari T, et al. Autologous embryo-cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study. *Zygote.* 2012;20(2):173-80. DOI:10.1017/S0967199411000062
15. Vendrell-Flotats M, García-Martínez T, Martínez-Rodero I, et al. In vitro maturation in the presence of Leukemia Inhibitory Factor modulates gene and miRNA expression in bovine oocytes and embryos. *Sci Rep.* 2020;10(1):17777. DOI:10.1038/s41598-020-74961-6
16. Mo C, Chearwae W, Bright JJ. PPARgamma regulates LIF-induced growth and self-renewal of mouse ES cells through Tyk2-Stat3 pathway. *Cell Signal.* 2010;22(3):495-500. DOI:10.1016/j.cellsig.2009.11.003
17. Cihangir N, Görkemli H, Ozdemir S, et al. Influence of cumulus cell coculture and cumulusaided embryo transfer on embryonic development and pregnancy rates. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2010;11(3):121-6. DOI:10.5152/jtgga.2010.017
18. Levitas E, Lunenfeld E, Har-Vardi I, et al. Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2–3 embryo transfer cycles: a prospective, randomised study. *Fertil Steril.* 2004;81(3):567-71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2003.08.031

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200876

19. Parikh F, Nadkarni SG, Naik NJ, et al. Cumulus coculture and cumulus-aided embryo transfer increase pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006;86(4):839-47. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.03.028
20. Тимофеева А.В., Калинина Е.А., Драпкина Ю.С., и др. Оценка качества эмбриона по профилю экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2019;6:79-86 [Timofeeva AV, Kalinina EA, Drapkina IuS, et al. Embryo quality assessment by the small noncoding RNA expression profile in an embryo culture medium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;6:79-86 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.6.79-86
21. Lin YH, Hwang JL, Seow KM, et al. Effects of growth factors and granulosa cell co-culture on in-vitro maturation of oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(2):165-70. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60068-5
22. Godard NM, Pukazhenthi BS, Wildt DE, Comizzoli P. Paracrine factors from cumulus-enclosed oocytes ensure the successful maturation and fertilization in vitro denuded oocytes in the cat model. *Fertil Steril.* 2009;91(Suppl. 5):2051-60. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.05.069

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200877

BY-NC-SA 4.0

Благополучный исход беременности после оперативного лечения по поводу двурогой матки. Клинический случай

А.Г. Ящук, Р.А. Нафтулович, А.В. Масленников, Е.М. Попова, Г.Х. Газизова✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай у женщины с полной двурогой маткой. Данная патология у пациентки выявлена при ультразвуковом исследовании в 2013 г. В анамнезе имеется один самопроизвольный выкидыш, в дальнейшем у пациентки беременность не наступала при регулярной половой жизни без контрацепции. Проведено комплексное обследование пациентки. Принято решение о проведении гистероскопии, во время которой выявлен один цервикальный канал, в области внутреннего зева визуализировалось разделение на две гемиполости. В дальнейшем пациентке проведена реконструктивно-пластическая операция Штрассмана, которая является «золотым стандартом» при рассматриваемой патологии. Лапаротомическая метропластика является безопасной и эффективной процедурой у женщин с двурогой аномалией развития матки. Послеоперационный период протекал без особенностей. Спустя год у пациентки наступила беременность в естественном цикле. Беременность протекала без осложнений, завершилась рождением здорового ребенка.

Ключевые слова: аномалии развития матки, двурогая матка, метропластика Штрассмана

Для цитирования: Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Масленников А.В., Попова Е.М., Газизова Г.Х. Благополучный исход беременности после оперативного лечения по поводу двурогой матки. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (3): 275–277. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200877

CASE REPORT

A successful pregnancy outcome after surgical treatment for a bicornuate uterus. Case report

Alfiya G. Yashchuk, Raisa A. Naftulovich, Anton V. Maslennikov, Elena M. Popova, Gulnaz Kh. Gazizova✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

This article presents a clinical case in a woman with a full two-legged uterus. This pathology in the patient was revealed by ultrasound examination in 2013. There is one spontaneous miscarriage in the anamnesis; later, the patient did not become pregnant with regular sexual activity without contraception. A comprehensive examination of the patient was carried out. It was decided to conduct a hysteroscopy, during which one cervical canal was identified, in the area of the internal pharynx, a division into two hemipolostas was visualized. In the future, the patient underwent Strassmann's reconstructive plastic surgery, which is the "gold standard" for this pathology. Laparatomic metroplasty is a safe and effective procedure for women with a bicornuate uterine malformation. The postoperative period was uneventful. A year later, the patient became pregnant in the natural cycle. Pregnancy proceeded without complications, culminating in the birth of a healthy child.

Keywords: developmental anomalies of the uterus, bicornuate uterus, Strassmann metroplasty

For citation: Yashchuk AG, Naftulovich RA, Maslennikov AV, Popova EM, Gazizova GKh. A successful pregnancy outcome after surgical treatment for a bicornuate uterus. Case report. Gynecology. 2021; 23 (3): 275–277. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200877

Аномалии парамезонефральных (мюллеровых) протоков – это врожденные дефекты женской половой системы, возникающие в результате аномального эмбриологического развития мюллеровых протоков [1, 2]. Матка изначально имеет двурогую форму, затем седловидную и далее – нормальную. Однако, если происходит неполное слияние парамезонефральных протоков, форма матки остается двурогой. Двурогая матка – это порок развития матки

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Газизова Гульназ Ханифовна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: karamelka5@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9529-3747

Ящук Альфия Галимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Нафтулович Раиса Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2893-4844

Масленников Антон Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: mas-anton@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1349-747X

Попова Елена Михайловна – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: eltn73@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7298-3489

✉**Gulnaz Kh. Gazizova** – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: karamelka5@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9529-3747

Alfiya G. Yashchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Raisa A. Naftulovich – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2893-4844

Anton V. Maslennikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: mas-anton@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1349-747X

Elena M. Popova – Assistant of Professor, Bashkir State Medical University. E-mail: eltn73@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7298-3489

в результате неполного слияния парамезонефральных протоков в процессе эмбриогенеза. Различают три формы двурогой матки: седловидная, неполная, полная. Частота встречаемости – примерно 26% из всех аномалий развития матки [3]. В большинстве случаев у пациенток с данной патологией клиническая картина не выражена и двурогая матка является диагностической находкой. Однако в нередких случаях у женщин с двурогой маткой первый клинический симптом – нарушение менструального цикла. У данных пациенток отмечается высокая частота встречаемости самопроизвольных абортов, преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гибели плода [4, 5]. Женщинам с двурогой маткой чаще требуется применение вспомогательных методов репродукции (5,6% vs 1,9%) [1]. Е.Ю. Репалова и соавт. сообщают, что частота миом у женщин с двурогой маткой – 9%. Нарушение менструального цикла отмечается у 18%, частота альгодисменореи – 41,1%, гиперандрогения – 17,9%. Высокая частота угрозы прерывания беременности – 76,8%, истмико-цервикальной недостаточности – 12,5%, плацентарной недостаточности – 67,9%. Синдром задержки развития плода формируется в 3 раза чаще, чем у женщин с нормальной маткой, также отмечается высокая частота акушерских кровотечений [6]. Механизмы потерь беременности и акушерских осложнений связывают с аномальной васкуляризацией стенки матки [7, 8].

К наиболее информативным инструментальным методам диагностики пороков развития матки относят ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию и гистеросальпингографию. «Золотым стандартом» в установлении вида порока развития матки считается сочетание гистероскопии и лапароскопии [1, 2]. Диагностически важным признаком двурогой матки является наличие одного цервикального канала.

Лечение двурогой матки зависит от ее формы. При седловидной и неполной двурогой матке нет показаний для хирургической коррекции патологии. В таком случае стоит обратить внимание на вынашивание беременности в критические сроки. При полной двурогой матке проводятся реконструктивно-пластические операции. «Золотым стандартом» является операция Штрассмана. П. Штрассман в 1907 г. сообщил о первой хирургической коррекции двойной матки путем выполнения передней кольпотомии у пациентки с 8 потерями беременности [7]. После метропластики Штрассмана отмечается повышение показателей живорождения с 3,7 до 80–100% [9, 10]. Лапаротомическая метропластика представляется безопасной и эффективной процедурой у женщин с двурогой аномалией развития матки [11]. В настоящий момент метропластика рекомендована для женщин с двурогой маткой и наличием в анамнезе выкидышей [12].

Учитывая низкую встречаемость рассматриваемой патологии, нами описан клинический случай у женщины с полной двурогой маткой. Пациентке проведена операция Штрассмана с дальнейшим благополучным исходом беременности.

Пациентка Ш., 28 лет, поступила в гинекологическое отделение Клиники Башкирского государственного медицинского университета на плановое оперативное лечение по поводу аномалии развития гениталий – удвоение матки. Впервые данная патология выявлена в 2013 г.

При поступлении пациентка жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно: менархе в 14 лет, менструации по 5–7 дней через каждые 28–30 дней, регулярные, обильные, болезненные. В анамнезе имеется один самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности (женщине проведен кюретаж). После этого в течение нескольких лет беременность не наступала при регулярной половой жизни без контрацепции. Муж здоров. У пациентки имеются сопутствующие заболевания – хронический пиелонефрит, гидронефроз справа 2-й степени. Наследственный и аллергический анамнезы не отягощены.

При осмотре пациентки примечательных данных выявлено не было. Данные вагинального осмотра: влагалище нерожавшей, узкое. Шейка матки конической формы, наружный зев закрыт. Матка в anteversio-flexio, не увеличена, плотноватая, безболезненная при пальпации. Слева в области проекции матки определяется опухолевидное образование без четких контуров, диаметром 5 см, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненная при пальпации. Выделения слизистые. Пациентке проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно стандартам оказания помощи. Все показатели соответствовали норме.

По УЗИ органов малого таза выявлено: размеры правой матки – 55×31×34 мм, левой – 49×24×36 мм. Контуры ровные. Эндометрий справа – 6,5 мм, структура однородная; слева – 5 мм, структура однородная. Шейка матки: 28×30×27 мм, без особенностей. Придатки без особенностей. Заключение: duplex uteri.

Принято решение провести пациентке гистероскопию и диагностическую лапароскопию. Во время гистероскопии выявлен один цервикальный канал, в области внутреннего зева визуализировалось разделение на две гемиполости. Эндометрий бледно-розового цвета, соответствовал фазе менструального цикла. В каждой матке – одно устье маточной трубы, проходимое с обеих сторон. Лапароскопически визуализировались в малом тазу две матки размерами 50×60 и 40×50 мм, разделенные между собой дубликатурой брюшины. Каждая матка содержит по одной маточной трубе. Яичники размерами около 25×30 мм, без патологии, в позадиматочном пространстве на париетальной брюшине определялись очаги эндометриоза, которые в дальнейшем коагулированы. Исследование на этом завершено. Принято решение произвести конверсию на лапаротомию. Малый таз был разделен дубликатурой брюшины на 2 половины, которая делит позадиматочное пространство также на 2 половины. В правой половине визуализировалась неувеличенная матка. Справа от нее отходят круглая связка и придатки без патологических изменений. Левое ребро правой матки свободно от связок и придатков. В левой половине малого таза визуализировалось также тело матки, несколько уменьшенное в размерах. Слева от матки отходят круглая связка и придатки без патологических изменений. Правое ребро левой матки свободно от связок и придатков. Произведено рассечение дубликатуры брюшины между матками, в области которой находился участок толстой кишки, с последующим наложением узловатых швов в области рассечения брюшины. После рассечения дубликатуры брюшины расстояние между матками было 3–4 см. Вскрыты левое ребро правой матки и правое ребро левой матки с последующим рассечением брюшины между ними. Идентифицирован внутренний зев единственной шейки матки путем зондирования цервикального канала, который располагается по центру между двумя матками. Полости обеих маток осмотрены пальпаторно, произведена их ревизия ложкой Фолькмана. Внутренние ребра маток соединены путем их ушивания отдельными викриловыми лигатурами двурядным швом в сагитальном направлении с последующей перитонизацией. Перед ушиванием, в области дна вновь сформированной матки, в полость введены внутриматочная спираль и Протескал с целью профилактики внутриматочных синехий. Снаружи тело матки обработано Мезогелем с целью профилактики спаечного процесса.

Послеоперационный период протекал гладко, больная получала симптоматическую и антибактериальную терапию. Проведено УЗИ органов малого таза в послеоперационном периоде: рубец состоятельный. Пациентка выписана с выздоровлением, даны рекомендации по амбулаторному наблюдению и планированию беременности. В дальнейшем (спустя год) у пациентки наступила беременность в естественном цикле. Беременность протекала без осложнений, несмотря на то что при рубцах на матке возрастает риск развития врастания плаценты [13]. В плановом порядке проведено кесарево сечение в нижнем сегменте на сроке 38–39 нед. Родилась девочка с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой тела 3250 г, ростом 50 см. Пациентка выписана на 3-и сутки в удовлетворительном состоянии.

Данная статья поможет врачам акушерам-гинекологам определиться с тактикой ведения пациенток с двурогой маткой. Метропластика Штрассмана является операцией выбора для пациенток с выкидышами в анамнезе для дальнейшего планирования беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015;14(3):66-71 [Strizhakov AN, Davydov AI. Operative hysteroscopy in maldevelopment of the uterus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2015;14(3):66-71 (in Russian)].
2. Rezai S, Bisram P, Alcantara IL, et al. Didelphys Uterus: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:865821. DOI:10.1155/2015/865821
3. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-74. DOI:10.1093/humupd/7.2.161
4. Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции.* 2018;24(2):42-53 [Bobkova MV, Puchko TK, Adamyan LV. Reproduktivnaia funktsiia u zhenshchin s porokami razvitiia matki i vlagalishcha. *Problemy reproduktsii.* 2018;24(2):42-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201824242-53
5. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(22):2705-10. DOI:10.1080/14767058.2016.1261396
6. Репалова Е.Ю., Мальгина Г.Б. Особенности течения и исходы беременности при пороках развития матки. Медицинские технологии в охране репродуктивного здоровья женщин: мат-лы Всерос. науч.-практ. конф. Иваново, 2005:14-7 [Repalova EIu, Mal'gina GB. Osobennosti techeniia i iskhody beremennosti pri porokakh razvitiia matki. Meditsinskie tekhnologii v okhrane reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin: mat-ly Vseros. nauch.-prakt. konf. Ivanovo, 2005:14-7 (in Russian)].
7. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):665-83. DOI:10.1016/j.rbmo.2014.09.006
8. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2628-31. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.04.011
9. Capraro VJ, Chuang JT, Randall CL. Improved fetal salvage after metroplasty. *Obstet Gynecol.* 1968;31(1):97-103. DOI:10.1097/00006250-196801000-00016
10. Rock JA, Jones HW Jr. The clinical management of the double uterus. *Fertil Steril.* 1977;28(8):798-806.
11. Tomasz R, Marta M, Aleksandra B. Clinical effectiveness of Strassman operation in the treatment of bicornuate uterus. *Ginekol Pol.* 2009;80(2):88-92.
12. Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, et al. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(2):155-8. DOI:10.3109/01443615.2014.936839
13. Ищенко А.И., Ящук А.Г., Мурашко А.В., и др. Органосохраняющие операции на матке при врастании плаценты: клинический опыт. *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(1):22-7 [Ishchenko AI, Yashchuk AG, Murashko AV, et al. Organ-preserving Operations on Uterus with Placenta Accreta: Clinical Experience. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(1):22-7 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2020-10-1-22-27

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

OMNIDOCTOR.RU