

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



# акушерство и гинекология

1 / 2023

<https://aig-journal.ru>

Научно-практический журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

*Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 2-летний – 1,183.*

*Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:  
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;  
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.*

## УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

Дата выхода 31.01.2023

Формат 60x90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок, дом 3, этаж 1, оф. 10.  
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология»  
допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

Главный редактор

Г.Т. СУХИХ

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

Зам. главного редактора

В.Н. СЕРОВ

акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора

Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

д.м.н., чл. EASE, Москва

Ответственный секретарь

А.И. ЩЕГОЛЕВ

проф., д.м.н., Москва

Научный редактор

Э.Р. ДУРИНЯН

доц., к.м.н., Москва

Научный редактор

В.А. АКСЕНОВ

к.м.н., Оренбург

Зав. редакцией

Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Телефон: (495) 438-69-46

E-mail: aig@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Департамент по рекламе  
в медицинской прессе:

А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Линдина

Отдел дизайна и верстки:

М.Н. Григорьева, М.И. Полякова

Корректор — Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41

E-mail: podpiska@bionika.ru

Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»

ПР282 — подписка на полгода

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



# OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

1 / 2023

<https://aig-journal.ru>

Founded in 1922

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD:

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

Editor-in-Chief  
**G.T. SUKHIKH**  
Acad. RAS, prof., MD, member of EASE,  
Moscow

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

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

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

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

Science Editor  
**V.A. AKSENOV**  
MD, PhD, Orenburg

Managing Editor  
**E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA**

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

Telephone: (495) 438-69-46  
E-mail: [aig@oparina4.ru](mailto:aig@oparina4.ru)

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

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

*The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 2 years – 1.183.*

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

## FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 31.01.2023

## PUBLISHER

**Bionika Media Innovations Ltd.**

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

Chairman of the Board of Directors: I.G. Kravitskaya  
General manager: O.O. Goryainova

## Advertising

Bionika Media Innovations Ltd.

Head of the department of advertising in the medical press:  
N.I. Divlekeeva

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

## The department of advertising in the medical press:

A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva

Art Director: M.A. Lyndina

## Department of design and page-prints:

M.N. Grigoryeva, M.I. Polyakova

Proof reader – E.V. Seliverstova

## Subscription and distribution:

Telephone: (495) 786-25-41

E-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Open price

Indexes in Russian Post

**IIP282** – half-year subscription

Format 60x90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky lane, 3, floor 1, of. 10.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Москвичева Л.И. Роль высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в лечении пациенток с миомой матки
- Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А., Рачковская В.В. Саркома матки и беременность: современный взгляд на проблему
- Миханюшина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. Роль *Lactobacillus iners* и ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в формировании микробиоты влагалища
- Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коморбидность эндометриоза и ее клиническое значение
- Батырова З.К., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Кумыкова З.Х., Кругляк Д.А., Готье М.С. Обструкция гемивлагалища (синдром OHVIRA) или маточно-влагалищная перегородка и ipsilateralная мочевиная аномалия?

- 5 Moskviceva L.I. The role of high-intensity focused ultrasound treatment in patients with uterine myoma
- 13 Tskhay V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A., Rachkovskaya V.V. Uterine sarcoma and pregnancy: modern view on the problem
- 20 Mikhanoshina N.V., Priputnevich T.V., Bairamova G.R. The role of *Lactobacillus iners* and bacterial vaginosis-associated microorganisms in making up the vaginal microbiota
- 27 Chernukha G.E., Pronina V.A. Endometriosis comorbidity and its clinical significance
- 35 Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kumykova Z.Kh., Kruglyak D.A., Gautier M.S. Obstructed hemivagina (OHVIRA syndrome) or uterovaginal septum and ipsilateral renal anomaly?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами
- Гладкова К.А., Сакало В.А., Вторушина В.В., Пискулина А.А., Фролова Е.Р., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности
- Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Горина К.А., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М. Сравнительный анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамические показатели матери при преэклампсии с ранним и поздним началом
- Тысячный О.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови до начала спонтанных и индуцированных родов
- Краснопольская К.В., Новикова О.В., Исакова К.М., Шостенко Л.В., Рау Д.И., Шишкина А.В. Целесообразность проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток после консервативного лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия

- 41 Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasnyi A.M. Comparison of the course and outcomes of pregnancies complicated by hypertensive disorders
- 48 Gladkova K.A., Sakalo V.A., Vtorushina V.V., Piskulina A.A., Frolova E.R., Kostyukov K.V., Khodzhaeva Z.S. The role of vascular and angiogenic factors in the development of selective fetal growth restriction in monochorionic multiple pregnancy
- 55 Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Shmakov R.G., Ziganshina M.M. Comparative analysis of the effect of two antihypertensive therapy regimens on maternal hemodynamic parameters in early- and late-onset preeclampsia
- 67 Tsyachnyi O.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Baev O.R. Cell subpopulation composition and cytokine content in peripheral blood before spontaneous and induced labor
- 76 Krasnopolskaya K.V., Novikova O.V., Isakova K.M., Shostenko L.V., Rau D.I., Shishkina A.V. Feasibility of preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients undergoing in vitro fertilization after conservative treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кулешов В.М., Каткова Н.Ю., Мингалева Н.В., Коротких И.Н., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Возможность оздоровления женщин с избыточной массой тела и ожирением на этапе прегравидарной подготовки
- Савельева И.В., Носова Н.В., Бухарова Е.А., Проданчук Е.Г., Гальянская Е.Г. Коррекция железодефицитных состояний у пациенток репродуктивного возраста с хроническими аномальными маточными кровотечениями

- 83 Radzinsky V.E., Solovyeva A.V., Kuleshov V.M., Katkova N.Yu., Mingaleva N.V., Korotkikh I.N., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V. A possibility for health improvement in overweight and obese women at the stage of pregravid preparation
- 93 Savelyeva I.V., Nosova N.V., Bukharova E.A., Prodanchuk E.G., Galyanskaya E.G. Correction of iron deficiency states in reproductive-aged patients with chronic abnormal uterine bleeding

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

- Абашова Е.И., Ярмолинская М.И.** Роль дефицита витамина D и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3) в патогенезе синдрома поликистозных яичников
- Аполихина И.А., Тарнаева Л.А., Кондратьева Н.Е.** Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиола у здоровых добровольцев после однократного приема натощак

**ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ**

- Курцер М.А., Шаманова М.Б., Мальмберг О.Л., Нормантович Т.О., Николаева Е.В., Суханова Д.И.** Зеркальный синдром при осложненном течении беременности монохориальной двойней
- Сальникова И.А., Хабас Г.Н., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш., Шешко П.Л., Хашенко Е.П., Асатурова А.В.** Забрюшинное образование малого таза у пациентки 15 лет

**GUIDELINE FOR PRACTITIONER**

- 101 **Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I.** The role of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiencies in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome
- 110 **Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A., Kondratyeva N.E.** Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel+estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting

**CLINICAL NOTES**

- 123 **Kurtser M.A., Shamanova M.B., Malmberg O.L., Normantovich T.O., Nikolaeva E.V., Sukhanova D.I.** Mirror syndrome in complicated monochorionic twin pregnancy
- 130 **Salnikova I.A., Khabas G.N., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh., Sheshko E.L., Khashchenko E.P., Asaturova A.V.** Retroperitoneal pelvic mass in a 15-year-old female patient

podpiska.rochto.ru

ОБЗОРЫ

©Москвичева Л.И., 2023

Л.И. МОСКВИЧЕВА

## РОЛЬ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ ФОКУСИРОВАННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

*Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью в гинекологической практике и ведущей причиной выполнения гистерэктомии. Данная патология имеет клинические проявления у каждой третьей пациентки, способствует снижению качества жизни и уровня фертильности женщин репродуктивного возраста, а также в значительной степени влияет на объем человеческого потенциала любой страны. В настоящее время для лечения миомы матки могут быть применены различные медикаментозные, хирургические, интервенционные, абляционные методы, отличающиеся характером воздействия, критериями отбора пациенток, требуемым уровнем технической оснащенности и экономическими характеристиками. В связи с активным внедрением в широкую практику современных минимально травматичных локальных методов лечения особый интерес вызывает возможность проведения у больных миомой матки высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии — неинвазивного метода термической абляции солидных новообразований различной локализации. В литературном обзоре представлены возможности применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у пациенток с миомой матки; выделены преимущества и недостатки данного вида локального термического воздействия при лечении доброкачественной опухолевой патологии матки; определены показания и противопоказания к высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии; описаны основные осложнения проведения ультразвуковой абляции и способы их предотвращения; выявлены критерии эффективности лечения как со стороны общих соматических характеристик организма женщины, так и биологических особенностей миоматозного узла и параметров проведения процедуры; продемонстрированы клинические результаты локального лечения (динамика размеров опухоли, уровня болевого синдрома, объема меноррагии) и его влияние на репродуктивные способности женщины.*

**Заключение:** На основании настоящего исследования показано, что высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия может быть рассмотрена в качестве доступного, эффективного, относительно безопасного способа лечения больных миомой матки.

**Ключевые слова:** бесплодие, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, дисменорея, миома матки, термическая абляция, HIFU.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Москвичева Л.И. Роль высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в лечении пациенток с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2023; 1: 5-12 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.240>

©Moskvicheva L.I., 2023

L.I. MOSKVICHEVA

## THE ROLE OF HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND TREATMENT IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Uterine myoma is the most common benign tumor in gynecological practice and the leading cause of hysterectomy. This pathology has clinical manifestations in every three female patients, decreases quality of life and level of fertility in reproductive-aged women, and also substantially affects the human potential of any country. Uterine fibroids can be now treated with various medical, surgical, interventional, and ablative methods that differ in the nature of their impact, in the criteria for selecting female patients, in the required level of technical equipment, and in economic characteristics. In connection with to the active introduction of modern minimally traumatic local treatments into wide practice, high-intensity focused ultrasound therapy, a non-invasive thermal ablation technique for solid neoplasms at various sites, is of particular interest to patients with uterine myoma. The literature*

*review presents the possibilities of using high-intensity focused ultrasound therapy in patients with uterine myoma; highlights the advantages and disadvantages of this type of local thermal effect in the treatment of a benign uterine tumor; determines indications for and contraindications to high-intensity focused ultrasound therapy; describes the main complications of ultrasound ablation and ways for their prevention; identifies criteria for the efficiency of treatment, as viewed from both the general somatic characteristics of a woman and the biological characteristics of a myomatous node and the parameters of the procedure; and demonstrates the clinical results of local treatment (the time course of changes in tumor sizes, pain syndrome level, menorrhagia volume) and its impact on female reproductive abilities.*

**Conclusion:** *The present study has shown that high-intensity focused ultrasound therapy can be considered as an affordable, effective, relatively safe method to treat patients with uterine myoma.*

**Keywords:** *infertility, high-intensity focused ultrasound therapy, dysmenorrhea, uterine myoma, thermal ablation, HIFU.*

**Conflicts of interest:** The author declares that there are no conflicts of interest.

**Funding:** This investigation has not been sponsored.

*For citation: Moskvicheva L.I. The role of high-intensity focused ultrasound treatment in patients with uterine myoma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 5-12 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.240>*

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью в гинекологической практике, частота встречаемости которой у женщин 50-летнего возраста достигает 70–80% [1]. В качестве основных факторов, оказывающих влияние на развитие данного заболевания, рассматривают расовую принадлежность, возраст, срок менархе, прием гормональных контрацептивов, кофеина и алкоголя, курение, семейный анамнез, репродуктивный статус [2]. В зависимости от морфологических характеристик данные опухоли могут быть представлены простой, пролиферирующей миомой, предсаркомой матки [3].

Клинические проявления миомы матки зависят от ее размера и расположения (подслизистая, интрамуральная, субсерозная). Данная опухоль является эстрогензависимой и может быть подвержена различным дегенеративным изменениям в процессе роста, что приводит к выраженной вариативности ее структуры при использовании различных методов визуализации [4]. Симптомы наличия миомы матки наблюдаются у 30–40% пациенток и могут быть представлены меноррагией с развитием анемии, дисменореей, тазовыми болями, симптомами сдавления кишечника и мочевого пузыря (вздутие живота, ложные позывы к дефекации, учащенное мочеиспускание, недержание мочи), мочеточников (гидронефротическая трансформация почек), подвздошных сосудов [5].

Миоматозные узлы, значительно деформирующие контур полости матки, могут способствовать развитию бесплодия и повторных самопроизвольных аборт [6]. Основными механизмами снижения фертильности при миоме матки являются: анатомические нарушения и изменение функции эндометрия; повышение сократительной способности матки; нарушение кровоснабжения эндометрия и миометрия; локальные эндокринные и паракринные молекулярные изменения, затрудняющие транспорт гамет и имплантацию бластоцисты [7].

Кроме того, наличие миомы матки ассоциируется с преждевременными родами, первичным кеса-

ревым сечением, тазовым предлежанием плода, низкой массой тела младенцев при рождении [8, 9].

В настоящее время для лечения миомы матки применяются различные методы: медикаментозный (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона), хирургический (гистерэктомия и миомэктомия лапаротомным, лапароскопическим, гистероскопическим доступами), интервенционный (эмболизация маточных артерий (ЭМА)), абляционный (радиочастотная и микроволновая абляция, криомиолиз, лазерная абляция, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия)) [10]. Каждый из них характеризуется различными особенностями выполнения/проведения, строгими критериями отбора пациенток, определенным уровнем эффективности и безопасности, технической оснащенности и экономичности.

В связи с активным внедрением в практику минимально травматичных локальных методов воздействия особый интерес сегодня вызывает возможность проведения у больных миомой матки HIFU-терапии – неинвазивного метода термической абляции солидных новообразований различной локализации.

### Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия)

HIFU-терапия основана на развитии в ткани ряда биологических эффектов при фокусировке ультразвуковых лучей в одной зоне. Для достижения коагуляционного некроза интенсивность ультразвука во время процедуры достигает 10 000 Вт/см<sup>2</sup> [11]. Помимо непосредственного термического эффекта, при проведении HIFU-терапии в области воздействия возникают явления акустической кавитации, деструкция кровеносных сосудов диаметром менее 5 мм, активация коагуляционного каскада, иммуностимуляция [12–15].

Основными преимуществами данного метода абляции являются полная неинвазивность, деликатность воздействия, отсутствие влияния на окружающие целевую зону ткани и физиологические процессы в организме в целом, возможность многократного повторения процедуры и проведения лечения в амбулаторных условиях. К недостаткам HIFU-терапии могут быть отнесены значительная продолжительность лечения крупных очагов, ограниченное фокусное расстояние аппаратов, влияние на процесс абляции дыхательных движений, выраженное снижение эффективности лечения образований, расположенных вблизи крупных кровеносных сосудов, за счет эффекта теплоотведения, невозможность применения для терапии патологических образований газосодержащих органов [16–19].

В настоящее время HIFU-терапия миомы матки может быть выполнена под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) (MRgFUS) или ультразвукового исследования (УЗИ) (USgHIFU); однако только первый вариант абляции был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (The Food and Drug Administration, FDA) для лечения данной патологии [16, 17]. В Российской Федерации возможность проведения MRgFUS у пациенток с миомой матки в качестве метода органосохраняющего лечения при наличии условий и отсутствии противопоказаний указана в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения по лечению данной патологии от 2020 г. с уровнем достоверности доказательств 4 [20]. Однако ввиду высокой стоимости оборудования в нашей стране данный метод не нашел широкого клинического применения.

### Возможности применения HIFU-терапии у пациенток с миомой матки

Показанием к проведению HIFU-терапии миомы матки является симптоматическая форма болезни. Абсолютные противопоказания к неинвазивной термической абляции включают: подозрение на злокачественность процесса, беременность, острый воспалительный процесс органов брюшной полости, забрюшинного пространства или таза, отсутствие приемлемого акустического доступа к патологическому образованию, например, в результате расположения подпаянных петель кишки на пути ультразвукового пучка, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология, невозможность длительного поддержания требуемого во время процедуры неподвижного положения тела, противопоказания к проведению МРТ (ферромагнитные имплантаты, кардиостимуляторы, металлические инородные тела) [21].

В качестве относительных противопоказаний к HIFU-терапии миомы матки рассматривают: наличие 5 и более миом, диаметр опухоли более 10 см, грубые рубцовые изменения на коже передней брюшной стенки в области акустического окна, расположение миоматозного узла вблизи крестца

(более 12–13 см от кожи передней брюшной стенки), наличие субсерозной миомы на тонкой ножке в связи с риском повреждения питающей ножки, некроза и отделения опухоли (однако имеются единичные сообщения о безопасности проведения абляции при данном расположении узла), общие противопоказания к применению МР-контрастных средств, прием препаратов для экстренной контрацепции (улипристала ацетата), III тип миомы по Funaki, периферическая кальцификация опухоли [22, 23]. Если у пациентки стоит внутриматочная спираль, то ее удаляют до начала лечения.

В 2007 г. Funaki K. et al. предложили классифицировать миомы матки на 3 типа в зависимости от интенсивности сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях, по сравнению с нормальным миометрием: 1-й тип – гипоинтенсивные; 2-й тип – изоинтенсивные; 3-й тип – гиперинтенсивные. Отношение полученного объема некроза к общему объему миоматозного узла 3-го типа было самым низким среди всех вариантов ( $P < 0,01$ ). Авторы сделали вывод о том, что эффективность MRgFUS обратно коррелирует с интенсивностью сигнала T2-взвешенных МР-изображений и наличие миомы матки 3-го типа является критерием исключения пациентов от проведения HIFU [24].

Кроме того, исследование Yeо S.Y. (2017) показало, что наличие в миоматозном узле периферического ободка с высокой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях, возникающего в результате расширения венозных или лимфатических сосудов и выраженного отека ткани, значительно снижает терапевтический ответ на MRgFUS [25].

В качестве основных осложнений HIFU-терапии миомы матки описывают боли в животе и пояснице, ожоги кожи, очаговый отек мягких тканей передней брюшной стенки, болевые ощущения и парестезии в нижних конечностях в результате временного раздражения или повреждения седалищного нерва, эндометрит, тромбоз глубоких вен, перфорацию кишечника [26, 27]. Проведение данного вида абляции в 58% случаев может способствовать появлению или увеличению объема нерегулярных маточных кровотечений в связи с изгнанием некрозированной ткани [28].

Наличие рубцов на коже передней брюшной стенки может ограничить акустический доступ и привести к термическому повреждению мягких тканей данной области. Для профилактики развития осложнений термического воздействия могут быть использованы накожные акустические патчи (водостойкие полиэтиленовые пластыри), изменение общего угла наклона излучающего комплекса, отключение части активных излучателей [29, 30]. Для минимизации риска повреждения нервных сплетений и костей таза при планировании лечения обращают внимание на расстояние между дорсальной поверхностью миоматозного узла и крестцом, которое не должно быть менее 4 см [31]. В случае расположения петель кишечника перед маткой их отводят посредством наполнения мочевого пузыря и/или прямой кишки физиологическим раствором,

а также использования эластичных баллонов с дегазированной водой [32].

Процедура HIFU-терапии состоит из трех основных этапов: разметки опухолевого очага и планирования воздействия, самой инсонации, контрольного обследования (УЗИ или контрастно-усиленной МРТ) для оценки объема полученной зоны абляции [11]. Само воздействие осуществляется под анестезией и седацией на уровне 3–4 по шкале Ramsay. В настоящее время для проведения MRgFUS миомы матки используют аппараты ExAblate 2000 (InSightec, Haifa, Israel), ExAblate 2100 (InSightec, Haifa, Israel) и Sonalleve MR-HIFU (Philips Medical Systems, Vantaa, Finland); USgHIFU – JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System и JC 200 (Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd., China) [33, 34].

Критериями клинического успеха проведения HIFU-терапии у пациенток с миомой матки являются уменьшение объема патологического очага и выраженности симптомов заболевания, а также повышение качества жизни пациенток. По данным Peregrino P.F.M. et al. (2017), проведение MRgFUS позволяет получить уменьшение объема миомы матки в диапазоне от 9,3 до 90%, снижение выраженности клинической симптоматики по шкале оценки тяжести симптомов (Symptom Severity Score, SSS) на 32–74%, увеличить качество жизни, определяемое при помощи опросника UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire), на 20–47% [27]. Исследователи отмечают прямую корреляционную связь между значением коэффициента некроваоснабжаемого объема (nonperfused volume, NPV – отношение объема полученной после лечения зоны абляции к общему объему миоматозного узла, выраженное в процентах) и степенью разрешения клинических симптомов; причем более выраженный терапевтический эффект имеет место у пациентов с NPV более 50–60% [35]. В работе Park M.J. (2014) было показано, что 3-месячный коэффициент уменьшения объема миомы матки достоверно выше у пациенток с NPV более 80% по сравнению с больными с NPV менее 80% ( $P=0,002$ ); однако статистически значимой разницы в степени снижения выраженности симптомов болезни в данных группах отмечено не было ( $P=0,097$ ) [36].

По данным ряда авторов, значение коэффициента NPV в наибольшей степени зависит от следующих признаков: диаметр и объем миомы матки, толщина подкожной жировой клетчатки и индекс массы тела пациентки, расстояние от кожи до вентральной поверхности опухоли, тип миомы по Funaki, положение миомы относительно анатомических частей и слоев матки, возраст пациентки [37–40]. Энергия ультразвука в значительной степени ослабляется подкожным жировым слоем, что влияет на эффективность нагрева целевой области и увеличивает время инсонации. Увеличение расстояния от кожи до опухоли приводит к удлинению пути распространения ультразвуковых волн и выраженному затуханию энергии. Кроме того, глубина расположения опухоли влияет на достижимость миомы, так как терапевтические преобразователи в аппаратах

HIFU имеют фиксированное фокусное расстояние [39]. Миоматозные узлы, расположенные в области дна антевертированной матки, характеризуются высокой доступностью для неинвазивной абляции, а положение миомы в непосредственной близости от мочевого пузыря (наличие дизурических явлений у пациентки) является благоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии в связи с минимальными явлениями затухания ультразвука при прохождении через наполненный мочевой пузырь [39, 41].

В своем исследовании Mindjuk I. et al. (2015) отмечают отсутствие клинического эффекта или ухудшение симптоматики после проведения MRgFUS, требующее реализации других методов лечения у 12,7% пациенток с миомой матки при среднем периоде наблюдения в 19,4 месяца [42]. По данным Funaki K. (2009), частота реинтервенции зависит от типа миомы матки в зависимости от интенсивности МР-сигнала на T2WI. Частота проведения повторного лечения за 2-летний период наблюдения у больных с низкой и средней интенсивностью сигнала миомы матки составляет 14,0%, с высокой – 21,6% [43]. Выразившую необходимость в проведении повторных вмешательств отметил и Froeling V. (2013) при оценке отдаленных результатов проспективного сравнительного исследования эффективности MRgFUS у 36 больных и ЭМА у 41 пациентки с симптоматической миомой матки. При медиане наблюдения, равной 61,9 месяца в группе рентгенэндоваскулярного вмешательства и 60,7 месяца в группе HIFU, частота реинтервенции составила 12,2 и 66,7% соответственно ( $P<0,001$ ). При этом степень уменьшения симптомов болезни и улучшения качества жизни была достоверно выше у больных группы эмболизации ( $P=0,019$  и  $P=0,049$  соответственно) [44].

В 2018 г. Lozinski T. et al. продемонстрировали тенденцию к увеличению показателей эффективности лечения больных с симптоматической миомой матки при использовании комбинации MRgFUS и окситоцина. Больным исследуемой группы вводили 40МЕ окситоцина, разведенного в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия в течение всей процедуры внутривенно со скоростью 5 мл/мин. Все пациентки получали MRgFUS на аппарате Sonalleve. Среднее время процедуры составляло 220 минут, время инсонации – 111 минут. Авторы отметили статистически достоверную разницу NPV через 6 месяцев после процедуры у пациентов, получающих окситоцин во время HIFU-терапии, в сравнении с больными группы самостоятельного локального лечения (76,2% против 62,8%,  $P=0,0019$ ). Однако изменение объема миоматозных узлов не имело достоверных различий и составило 38,2 и 51,7% в контрольной и опытной группах соответственно ( $P=0,103$ ) [32].

В работе Cui Y. (2019) показано отсутствие влияния HIFU на чувствительность эндометрия и уровень половых гормонов у пациенток с миомой матки. В исследование вошли 143 пациентки, которым была выполнена USgHIFU, и 123 пациентки контрольной группы миомэктомии. Индексы

пульсации и сопротивления маточных артерий, а также значения сывороточных лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола не имели статистически достоверных различий в пред- и послеоперационном периоде в каждой группе и между группами ( $P>0,05$ ) [45].

Сравнение эффективности, безопасности, энергетической эффективности параметров и времени проведения процедур MRgFUS и USgHIFU у пациенток с миомой матки проведено Wang Y. et al. в 2018 г. Полная абляция миомы (NPV=100%) была отмечена у 23,3% (10/43) больных группы MR-наведения и 43,1% (22/51) пациенток группы УЗ-контроля; однако среднее значение объема деструкции не имело достоверной разницы и составило 127,8 см<sup>3</sup> и 118,9 см<sup>3</sup> ( $P=0,632$ ). Для получения полной абляции средний коэффициент энергетической эффективности для MRgFUS составил 5,1 Дж/мм<sup>3</sup>, для USgHIFU – 4,7 Дж/мм<sup>3</sup> ( $P=0,165$ ), при этом авторами выявлена отрицательная линейная корреляция между коэффициентом энергетической эффективности и объемом абляции при лечении миомы матки в обеих группах ( $P=0,016$  и  $P=0,001$  соответственно). Среднее время проведения процедур составило 174,5 и 114,4 минут в группах MRgFUS и USgHIFU ( $P=0,021$ ), а средняя акустическая мощность – 310,2 и 391,6 Вт соответственно ( $P=0,048$ ). Частота развития и характер осложнений не имели достоверной разницы между группами. Средняя величина редукции объема миомы составила 59,1 и 52,7% в группах MRgFUS и USgHIFU соответственно, а средний уровень тяжести симптомов по шкале SSS снизился с 26,6 до 14,6 в группе MRgFUS и с 25,3 до 15,1 в группе USgHIFU ( $P>0,05$ ) [46].

В 2010 г. Rabinovici J. et al. описали исходы беременности у 51 пациентки с симптоматической миомой матки, получавших MRgFUS в 13 медицинских центрах 7 стран, включая США, Великобританию, Германию, Израиль и Японию. Среди них у 45% была одиночная миома, у 37% – 2–6 опухолей, у 14% – более 6 миом, у 4% – сочетанная с аденомиозом патология. Двадцать пациенток (39%) были старше 40 лет, 30 (58%) – не имели детородного анамнеза. Средний период времени от окончания лечения до момента зачатия составил 8 месяцев, живорождения имели место в 41% случаев беременности, а частота родов через естественные родовые пути составила 64%. Авторы отметили отсутствие каких-либо осложнений HIFU-терапии у пациенток во время беременности и родов [47].

По данным Zou M. et al. (2017), при проведении USgHIFU у больных миомой матки, планирующих беременность, частота ее наступления достигает 19,2%. В исследовании приняли участие 406 женщин, средний возраст которых составил 34,5 года. В 47% случаев на предоперационном этапе были диагностированы одиночные миомы, в 53% – множественные. Количество миоматозных узлов колебалось от 1 до 29, максимальный диаметр опухоли составил 16 см, средний – 5,4 см. Часть миом (9%) располагались субсерозно, 78,2% – интрамурально, 9% – в подслизистом слое, 3,8% – имели смешанный тип роста. HIFU-терапия проводилась под

седацией препаратами фентанил и мидазолам. Во время лечения расстояние между зоной воздействия и нормальным эндометрием/серозной оболочкой поддерживалось на уровне 15 мм и более, средняя акустическая мощность воздействия составила 400 Вт. После HIFU средняя продолжительность до наступления беременности составила 5,6 месяца: 3 месяца и менее – у 7,5%, 3–6 месяцев – у 16,3%, более 6 месяцев – у 76,2% пациенток. Среди всех беременностей 95% являлись естественными, 5% – путем экстракорпорального оплодотворения. Среди 71 случая родов 19,2% проходили через естественные родовые пути, 80,8% – путем кесарева сечения, 95,8% являлись своевременными и 4,2% – преждевременными. Среднее время гестации составило 38,1 недели [48].

По результатам исследования Li J.S. (2017), проведение USgHIFU миомы матки на аппарате JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System позволило достичь частоты наступления беременности у 69,3% (131/189) пациенток, а самопроизвольного зачатия – у 95,4% (125/131) больных. Роды при доношенной беременности наблюдались у 76,3% (87/114) пациенток, а частота кесарева сечения составила 72,0% (67/93). Частота развития осложнений во время беременности и родов достигала 10,8 и 7,5% соответственно. Среди данных нежелательных явлений были выявлены плацентарная недостаточность, предлежание плаценты, внутривенный холестаз, преждевременный разрыв плодных оболочек, аномальное увеличение кист яичников в III триместре беременности, истмико-цервикальная недостаточность, маточные кровотечения в 3-м периоде родов [49].

По данным ряда авторов, внедрение в широкую практику как MRgFUS, так и USgHIFU позволяет снизить общие затраты на лечение пациенток с миомой матки благодаря невысокому числу осложнений, возможности проведения лечения в амбулаторном режиме либо во время короткой госпитализации, ускоренному сроку реабилитации больных [50–54].

По данным O'Sullivan A.K. et al. (2009), ЭМА, MRgFUS, миомэктомия, гистерэктомия и фармакотерапевтическое лечение продемонстрировали сопоставимые результаты по числу качественных лет жизни (QALYs) пациенток с диагнозом миомы матки – 17,39, 17,36, 17,31, 17,18 и 16,7 года соответственно. Однако фармакотерапия являлась наименее дорогостоящей стратегией (9200 долларов США на пациента), за ней следовали гистерэктомия (19 800 долларов), MRgFUS (27 300 долларов), ЭМА (28 900 долларов) и миомэктомия (35 100 долларов). Общие затраты на каждый полученный QALY составили 21 800 долларов США для гистерэктомии, 41 400 долларов США для MRgFUS и 54 200 долларов США для ЭМА. Миомэктомия была более дорогостоящей и менее эффективной, чем MRgFUS и ЭМА [51].

В исследовании Borah B.J. et al. (2014) продемонстрирована экономическая сопоставимость MRgFUS, миомэктомии и ЭМА при оценке прямых затрат на лечение 14 426 больных миомой матки в течение одного года. Скорректированная средняя

стоимость всех видов лечения в течение года была самой низкой для MRgFUS (19 763 доллара США,  $n=14$ ); вторую позицию занимала миомэктомия (20 407 долларов,  $n=10320$ ) и третью – ЭМА (25 019 долларов,  $n=4092$ ). При этом полученные результаты не имели статистически значимых различий [52].

Аналогичные данные были получены в работе Cain-Nielsen A.H. et al. (2014), в которой экономическая эффективность была рассчитана в пересчете на доллары США за год жизни с поправкой на ее качество (QALY) в течение 5 лет. Были рассчитаны два типа затрат: только прямые и сумма прямых и косвенных затрат (производительность). В результате миомэктомия, MRgFUS и ЭМА имели следующую среднюю стоимость одного QALY: 15 459,957 доллара США; 15 274,953 доллара и 18 653,943 доллара соответственно. При учете затрат на производительность средние затраты на MRgFUS составили 21 232 доллара США, миомэктомию – 22 599 долларов, ЭМА – 22 819 долларов [53].

В 2018 г. Chen J. et al. продемонстрировали сравнительный анализ клинической эффективности, безопасности, а также денежных затрат на проведение USgHIFU, миомэктомии и гистерэктомии у пациенток с миомой матки. В группу USgHIFU вошли 1353 пациентки, гистерэктомии – 472 человека, миомэктомии – 586 больных. Почти половина (48%) миомэктомий была выполнена лапароскопическим доступом, 40% – посредством лапаротомии, 12% – трансвагинально. Из 472 гистерэктомий 53% были осуществлены открытым доступом, 20% – лапароскопическим, 27% – трансвагинальным. Процедуры USgHIFU проводили на аппарате JS 200. Авторы отметили развитие основных и второстепенных (незначительных) нежелательных явлений, возникающих в течение 30 дней после лечения. Первые наблюдались у 0,2% пациенток группы USgHIFU, 10,2% – миомэктомии, 15,5% – гистерэктомии; вторые – у 24,8, 68,2 и 67,7% больных соответственно. Среди основных осложнений процедуры USgHIFU были выявлены только ожоги 2-й степени (0,2%); наиболее частые второстепенные осложнения были представлены болью в спине и/или крестце (11,1%), кровянистыми маточными выделениями (6,5%), онемением, слабостью, болевыми ощущениями в нижних конечностях (3,2%), тошнотой и рвотой (1,6%), болью или чувством распирания в промежности (0,8%), гематурией (0,2%). Основные нежелательные явления в группах оперативного вмешательства были представлены интраоперационной кровопотерей более 400 мл, гемотрансфузией, лихорадкой более 38°C, инфекционными осложнениями, тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

В течение 1 года после лечения 14 (1%) пациенткам группы USgHIFU было выполнено повторное лечение: вторая процедура HIFU – у 1, миомэктомия – у 12, гистерэктомия – у 1 больного. В группах хирургического лечения выполнение повторного вмешательства в течение данного времени не потребовалось. Показатели выраженности симптомов миомы матки и качества жизни имели положительную динамику как в группе USgHIFU,

так и миомэктомии; однако неинвазивная абляция характеризовалась статистически достоверным преимуществом по данным параметрам через 6 и 12 месяцев наблюдения ( $P<0,05$ ).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 3,6 дня в группе USgHIFU, 9 дней – миомэктомии и 10,5 дня – гистерэктомии. Срок полного возвращения трудоспособности был достоверно ниже в группе неинвазивного вмешательства ( $P<0,001$ ) и составил 4,1, 24,0 и 29,5 дня для описанных групп соответственно. Средние затраты (прямые и косвенные) на лечение пациенток с миомой матки методом USgHIFU составили 1953 доллара США (курс на 2013 г.), миомэктомии – 2146, гистерэктомии – 2524 ( $P<0,001$ ) [54].

## Заключение

Таким образом, HIFU-терапия может быть рассмотрена в качестве доступного, эффективного, относительно безопасного способа лечения больных миомой матки. Неинвазивная термическая абляция удовлетворительно переносится пациентками и способствует быстрому восстановлению трудоспособности больных. Данный метод требует строгого соблюдения критериев отбора пациентов, их качественной подготовки к лечению, постпроцедурного контроля за течением заболевания, а также наличия специального дорогостоящего медицинского оборудования. Низкая частота развития осложнений HIFU-терапии, связанная с ее неинвазивностью, короткий срок пребывания пациентов в стационаре и сопоставимая со стандартными методами лечения терапевтическая результативность делают данную методику перспективной для дальнейшего изучения.

## Литература/References

1. Ikhen D.E., Bulun S.E. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function. *Reprod. Sci.* 2018; 25(5): 635-43. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719117725827>.
2. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017; 124(10): 1501-12. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
3. Сидорова И.С., Агеев М.Б. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013; 13(6): 34-8. [Sidорова I.S., Ageev M.B. The clinical and morphological features of simple and proliferating uterine myoma. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013; 13(6): 34-8. (in Russian)].
4. Jerardi A.M., Savasi V., Angileri S.A., Petrillo M., Sbaraini S., Pinto A. et al. Percutaneous high frequency microwave ablation of uterine fibroids: systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 2360107. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/2360107>.
5. Al-Hendy A., Myers E.R., Stewart E. Uterine fibroids: burden and unmet medical need. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(6): 473-80. 10.1055/s-0037-1607264.
6. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34: 66-73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001>.
7. Galliano D., Bellver J., Días-García C., Simón C., Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21: 13-38. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu047>.

8. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34: 74-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017>.
9. Blitz M.J., Rochelson B., Augustine S., Greenberg M., Sison C.P., Vohra N. Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 14: 1-7. <https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1131261>.
10. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(6): 665-86. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
11. Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E., Grinstein O., Bratke G., Heneweer C. et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (Part 1). *Rofo.* 2019; 191(6): 522-30. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0817-5645>.
12. Maresca D., Lakshmanan A., Abedi M., Bar-Zion A., Farhadi A., Lu G.J. et al. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2018; 9: 229-52. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084034>.
13. van den Bijgaart R.J.E., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M., Fütterer J.J., den Brok M.H., Adema G.J. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol. Immunother.* 2017; 66(2): 247-58. <https://dx.doi.org/10.1007/s00262-016-1891-9>.
14. Deng Z., Xiao Y., Pan M., Li F., Duan W., Meng L. et al. Hyperthermia-triggered drug delivery from iRGD-modified temperature-sensitive liposomes enhances the anti-tumor efficacy using high intensity focused ultrasound. *J. Control. Release.* 2016; 243: 333-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.10.030>.
15. Boissenot T., Bordat A., Fattal E., Tsapis N. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications. *J. Control. Release.* 2016; 241: 144-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.026>.
16. Elhelf I.A.S., Albahar H., Shah U., Oto A., Cressman E., Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: the fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagn. Interv. Imaging.* 2018; 99(6): 349-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2018.03.001>.
17. Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 67-76. <https://dx.doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6>. [Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal.* 2018; 5(3): 67-76. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6>.
18. Курашвили Ю.Б., Козловская С.Л., Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с миомой матки после МРТкФУЗ (данные литературы, собственный опыт). Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009; 6: 57-62. [Kurashvili Yu.B., Kozlovskaya S.L., Nazarenko T.A., Dubnitskaya L.V. Reproductive outcome following MGR FUS therapy of uterine fibroids (literature review, own results). *Vestnik RUDN. Series: Medicine.* 2009; 6: 57-62. (in Russian)].
19. Максимова Д.Ж., Самойлова Т.Е., Коков Л.С., Куринов С.Б., Сметник В.П., Волобуев А.И. Сравнительная клиническая эффективность и безопасность фокусированной ультразвуковой абляции и эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 2: 44-9. [Maksutova D.Zh., Samoilova T.E., Kokov L.S. et al. Comparative clinical efficacy and safety of focused ultrasound ablation and embolization of uterine arteries in uterine leiomyoma. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2008; 2: 44-9. (in Russian)].
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. Доступно по: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf?ysclid=lb91x2ai3d287940916> Дата обращения: 04.12.2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf?ysclid=lb91x2ai3d287940916> Date of application: 04.12.2022. (in Russian)].
21. Park H., Yoon S.W., Kim K.A., Jung Kim D., Jung S.G. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23(12): 1589-93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.08.018>.
22. David M., Marzko M. MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment—results of the 3rd radiological-gynecological expert meeting. *Rofo.* 2017; 189(6): 515-8. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-108994>.
23. Duc N.M., Keserci B. Review of influential clinical factors in reducing the risk of unsuccessful MRI-guided HIFU treatment outcome of uterine fibroids. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24(5): 283-91. <https://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.18111>.
24. Funaki K., Fukunishi H., Funaki T., Sawada K., Kaji Y., Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(2): 184. e1-184. e1846. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.08.030>.
25. Yeo S.Y., Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Jung S.H., Hwang N.Y. Uterine fibroids: Influence of "T2-Rim sign" on immediate therapeutic responses to magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation. *Eur. J. Radiol.* 2017; 97: 21-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.006>.
26. Kröncke T., David M. MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment – results of the 4th radiological-gynecological expert meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79(7): 693-6. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0893-4752>.
27. Peregrino P.F.M., de Lorenzo Messina M., Dos Santos Simões R., Soares-Junior J.M., Baracat E.C. Review of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Clinics (Sao Paulo).* 2017; 72(10): 637-41. [https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017\(10\)08](https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(10)08).
28. Wang W., Wang Y., Wang T., Wang J., Wang L., Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur. Radiol.* 2012; 22(11): 2553-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2517-z>.
29. Zhu Y., Keserci B., Viitala A., Wei J., Yang X., Wang X. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation to treat uterine fibroids through the abdominal scars using scar patch: a case report. *J. Ther. Ultrasound.* 2016; 4: 20. <https://dx.doi.org/10.1186/s40349-016-0064-9>.
30. Keserci B., Nguyen D. Volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids through abdominal scars: the impact of a scar patch on therapeutic efficacy and adverse effects. *J. Ther. Ultrasound.* 2017; 5: 22. <https://dx.doi.org/10.1186/s40349-017-0100-4>.
31. Sridhar D., Kohi M.P. Updates on MR-guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018; 35(1): 17-22. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1636516>.
32. Lozinski T., Filipowska J., Krol P., Kubaty A., Wegrzyn P. Oxytocin administration in high-intensity focused ultrasound treatment of myomata. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 7518026. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/7518026>.
33. Mashich R., Inbar Y., Rabinovici J., Mohr Sasson A., Alagem-Mizrachi A., Machtinger R. Outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for FIGO class I fibroids. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 221: 119-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.025>.
34. Курашвили Ю.Б., Лядов К.В., Коган Е.А. Неинвазивная хирургия миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 58(5): 115-6. [Kurashvili Yu.B., Lyadov K.V., Kogan E.A. Noninvasive surgery of uterine fibroids. *Zhurn. akush. i zhen. bol./Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009; 58(5): 115-6. (in Russian)].
35. Mikami K., Murakami T., Okada A., Osuga K., Tomoda K., Nakamura H. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat. Med.* 2008; 26(4): 198-205. <https://dx.doi.org/10.1007/s11604-007-0215-6>.
36. Park M.J., Kim Y.S., Rhim H., Lim H.K. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 25(2): 231-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.11.011>.

37. Gorny K.R., Borah B.J., Brown D.L., Woodrum D.A., Stewart E.A., Hesley G.K. Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused US for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 25(10): 1506-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.05.012>.
38. Napoli A., Alfieri G., Andrani F., Scipione R., Manganaro L., Pecorini F., Catalano C. Uterine Myomas: Focused Ultrasound Surgery. *Semin. Ultrasound. CT MR.* 2021; 42(1): 25-36. <https://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.001>.
39. Suomi V., Komar G., Sainio T., Joronen K., Perheentupa A., Blanco Sequeiros R. Comprehensive feature selection for classifying the treatment outcome of high-intensity ultrasound therapy in uterine fibroids. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 10907. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47484-y>.
40. Fan H.J., Zhang C., Lei H.T., Cun J.P., Zhao W., Huang J.Q., Zhai Y. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(10): e14566. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000014566>.
41. Keserci B., Duc N.M. Magnetic resonance imaging parameters in predicting the treatment outcome of high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids with an immediate nonperfused volume ratio of at least 90. *Acad. Radiol.* 2018; 25(10): 1257-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2018.01.022>.
42. Mindjuk I., Trumm C.G., Herzog P., Stahl R., Matzko M. MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. *Eur. Radiol.* 2015; 25(5): 1317-28. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3538-6>.
43. Funaki K., Fukunishi H., Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34(5): 584-9. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.7455>.
44. Froeling V., Meckelburg K., Schreiter N.F., Scheurig-Muenkler C., Kamp J., Maurer M.H. et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82(12): 2265-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>.
45. Cui Y., Dong Y., Guo B., Xing C., Gao X., Su D. Effect of HIFU on endometrial receptivity and sex hormone level in uterine fibroid patients and analysis of influencing factors for its treatment rate. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17(3): 2291-7. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.7194>.
46. Wang Y., Wang Z.B., Xu Y.H. Efficacy, efficiency, and safety of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for ablation of uterine fibroids: comparison with ultrasound-guided method. *Korean J. Radiol.* 2018; 19(4): 724-32. <https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.724>.
47. Rabinovici J., David M., Fukunishi H., Morita Y., Gostout B.S., Stewart E.A. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 199-209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.001>.
48. Zou M., Chen L., Wu C., Hu C., Xiong Y. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *BJOG.* 2017; 124(Suppl. 3): 30-5. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14742>.
49. Li J.S., Wang Y., Chen J.Y., Chen W.Z. Pregnancy outcomes in nulliparous women after ultrasound ablation of uterine fibroids: A single-central retrospective study. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 3977. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-04319-y>.
50. Babashov V., Palimaka S., Blackhouse G., O'Reilly D. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) for treatment of symptomatic uterine fibroids: an economic analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2015; 15(5): 1-61.
51. O'Sullivan A.K., Thompson D., Chu P., Lee D.W., Stewart E.A., Weinstein M.C. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2009; 25(1): 14-25. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462309090035>.
52. Borah B.J., Carls G.S., Moore B.J., Gibson T.B., Moriarty J.P., Stewart E.A. Cost comparison between uterine-sparing fibroid treatments one year following treatment. *J. Ther. Ultrasound.* 2014; 2: 7. <https://dx.doi.org/10.1186/2050-5736-2-7>.
53. Cain-Nielsen A.H., Moriarty J.P., Stewart E.A., Borah B.J. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J. Comp. Eff. Res.* 2014; 3(5): 503-14. <https://dx.doi.org/10.2217/ceer.14.32>.
54. Chen J., Li Y., Wang Z., McCulloch P., Hu L., Chen W. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. *BJOG.* 2018; 125(3): 354-64. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14689>.

Поступила 07.10.2022

Принята в печать 05.12.2022

Received 07.10.2022

Accepted 05.12.2022

**Сведения об авторе:**

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, +7(916)469-87-30, ludamed16@mail.ru, SPIN-код: 8321-3464, <https://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

**Author's information:**

Liudmila I. Moskvicheva, oncologist at the Ultrasound Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, ludamed16@mail.ru, SPIN: 8321-3464, <https://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkin passage, 3.

©Коллектив авторов, 2023

В.Б. ЦХАЙ<sup>1</sup>, А.И. ПАШОВ<sup>2</sup>, Л.А. АШРАФЯН<sup>3</sup>, В.В. РАЧКОВСКАЯ<sup>2</sup>

## САРКОМА МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

*В научном обзоре рассматривается такая гинекологическая патология, как саркома матки. В статье приведены основные определения гинекологической патологии, статистические данные по распространенности данного заболевания, описаны актуальные классификации, затронуты этиологические и патогенетические аспекты саркомы матки. Проведен обзор актуальных зарубежных и отечественных источников литературных данных по встречаемости саркомы матки при беременности, а также проанализированы исходы беременностей. Также рассмотрены общие принципы хирургического лечения данной онкопатологии, описаны возможные объемы проводимого оперативного вмешательства, отмечены целесообразность и принципы проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. Подробно описаны клинические исходы и выживаемость женщин после проведенного хирургического вмешательства различной сложности и объема. Большое внимание уделено встречаемости саркомы матки у женщин фертильного возраста, которые заинтересованы в сохранении своей репродуктивной функции в дальнейшем. Описаны варианты лечения саркомы матки (приведены клинические случаи) с возможностью сохранения дальнейшей репродуктивной функции женщины – органосохраняющие операции.*

**Заключение:** Органосохраняющие операции у женщин фертильного возраста при обнаруженной саркоме матки являются экспериментальной процедурой. Однако данные о выживаемости пациенток с эндометриальной стромальной саркомой низкой степени злокачественности после органосохраняющих операций являются более обнадеживающими. Из этого следует, что органосохраняющие операции могут быть предложены и проведены женщинам, которые заинтересованы в сохранении своей репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** саркома матки, рак тела матки, беременность, опухоль, родоразрешение.

**Вклад авторов:** Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А. – концепция и дизайн исследования; Пашов А.И., Цхай В.Б., Рачковская В.В. – сбор и обработка материала; Рачковская В.В. – статистическая обработка данных; Ашрафян Л.А., Пашов А.И., Цхай В.Б. – написание текста; Рачковская В.В., Пашов А.И. – редактирование.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Источники финансирования отсутствуют.

*Для цитирования:* Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А., Рачковская В.В. Саркома матки и беременность: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2023; 1: 13-19  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.231>

©A group of authors, 2023

V.B. TSKHAY<sup>1</sup>, A.I. PASHOV<sup>2</sup>, L.A. ASHRAFYAN<sup>3</sup>, V.V. RACHKOVSKAYA<sup>2</sup>

## UTERINE SARCOMA AND PREGNANCY: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

<sup>1</sup>Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

<sup>3</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*The scientific review considers a gynecological disease, such as uterine sarcoma. The paper presents the main definitions of the gynecological disease, provides statistical data on the prevalence of this disease, describes its current classifications, and touches upon the etiological and pathogenetic aspects of uterine sarcoma. It reviews the current foreign and Russian sources of literature data on the incidence of uterine sarcoma during pregnancy and analyzes the outcomes of pregnancies. The authors also discuss the general principles of surgical treatment for this type of cancer, give an account of the possible volumes of surgical intervention, and highlight the expediency and principles of radiation therapy and adjuvant chemotherapy. They detail clinical outcomes and survival rates in women after surgical intervention of varying complexity and volume. Much attention is paid to the incidence of uterine sarcoma in women of childbearing age who are interested in maintaining their reproductive function in the*

future. The paper describes treatment options for uterine sarcoma (presents clinical cases), by preserving further female reproductive function, namely organ-sparing operations.

**Conclusion:** Organ-sparing operations in women of childbearing age with detected uterine sarcoma are an experimental procedure. However, the data on survival rates are more encouraging in patients with low- and moderate-grade endometrial stromal sarcoma (LMGESS) after organ-sparing surgery. From this it is inferred that organ-sparing surgery can be proposed and performed in women who are interested in maintaining their reproductive function.

**Keywords:** uterine sarcoma, corpus uteri cancer, pregnancy, tumor, delivery.

**Authors' contributions:** Tskhay V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A. – concept and design of the investigation; Pashov A.I., Tskhay V.B., Rachkovskaya V.V. – material collection and processing; Rachkovskaya V.V. – statistical data processing; Ashrafyan L.A., Pashov A.I., Tskhay V.B. – writing the text; Rachkovskaya V.V., Pashov A.I. – editing.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Funding:** There are no funding sources.

For citation: Tskhay V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A., Rachkovskaya V.V. Uterine sarcoma and pregnancy: modern view on the problem. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 13-19 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.231>

Саркомы матки – это злокачественные мезенхимальные опухоли, на долю которых приходится примерно 3–5% всех злокачественных новообразований матки [1, 2]. Большинство из них имеют крайне агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Саркомы матки составляют примерно 83% всех гинекологических сарком [3]. По данным G. Yadav et al. (2021), наиболее распространенной патологией среди злокачественных новообразований матки, выявленных случайно, во время миомэктомии и гистерэктомии, были стромальные саркомы эндометрия, за которыми следовала лейомиосаркома (ЛМС) [4].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2003 г., гладкомышечные опухоли матки, которые не могут быть окончательно диагностированы как доброкачественные или злокачественные, следует называть гладкомышечными опухолями неопределенного злокачественного потенциала (ГОНЗП) [5]. ГОНЗП – это редкие новообразования с клиническим поведением между доброкачественными лейомиомами (ЛМ) и откровенно злокачественной ЛМС. У пациенток с ЛМ, ГОНЗП и ЛМС наблюдаются сходные клинические симптомы, которые включают аномальное маточное кровотечение, тазовую боль и тазовое давление [6]. Предоперационный диагноз основывается на обнаружении увеличенной матки при бимануальном осмотре и/или ультрасонографии. Традиционное хирургическое лечение ГОНЗП включает в себя консервативную миомэктомию или гистерэктомию [7].

В 2014 г. ВОЗ усовершенствовала предложенную в 2003 г. морфологическую классификацию, согласно которой, все мезенхимальные опухоли тела матки делятся на две большие группы: 1) I группа – мезенхимальные опухоли: 1-я подгруппа – гладкомышечные опухоли; 2-я подгруппа – эндометриальные стромальные и родственные опухоли; 2) II группа – смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли [8].

Последняя классификация ВОЗ в 2020 г. разделила эндометриальные стромальные саркомы

(ЭСС) на 4 группы: эндометриальный стромальный узел (ЭСУ), ЭСС низкой степени злокачественности (ЭССНСЗ), ЭСС высокой степени злокачественности (ЭССВСЗ) и недифференцированная саркома матки (НСМ). Согласно последней классификации опухолей ВОЗ, ЭСС относятся к общей категории стромальных и родственных опухолей эндометрия. Спектр простирается от полностью доброкачественных, то есть ЭСУ с хорошо очерченными краями и клетками, напоминающими клетки эндометриальной стромы пролиферативной фазы, до злокачественных, ЭССВСЗ, которые демонстрируют деструктивный рост с инвазией в окружающий миометрий, до высокоагрессивных, НСМ с высокоатипичными цитологическими признаками, но без специфического типа дифференцировки [8].

F. Multinu et al. в 2019 г. провели популяционное исследование, включающее все гистерэктомии, выполненные по поводу доброкачественных заболеваний матки, в период с 1 января 1999 г. по 31 декабря 2013 г. Эксперт-патологоанатом изучил гистологические образцы каждой саркомы, чтобы убедиться в точности диагноза. За исследуемый период было выполнено в общей сложности 4232 гистерэктомий. Среди них было выявлено 16 сарком, из которых 11 (69%) были заподозрены до операции, а 5 (31%) были неожиданными находками. Все саркомы являлись ЛМС. Частота неожиданной саркомы матки у женщин с миомой матки составила 0,39%, или 1 из 256 операций. Авторы пришли к выводу, что женщины в пери- и постменопаузе, а также женщины с большими размерами миомы матки и в возрасте  $\geq 45$  лет являлись группой риска по развитию саркомы матки [9].

ЭСС – редкие мезенхимальные новообразования матки с разнообразными гистопатологическими, иммуногистохимическими и молекулярными характеристиками [10, 11]. Известно, что ЭСС развиваются из стромальных клеток эндометрия. Морфологически эти опухоли напоминают стромальные клетки эндометрия в пролиферативной фазе менструального цикла. При этом опухоль может быть не связана с эндометрием и развиваться

из стромальных клеток эндометрия очага внутреннего эндометриоза, в том числе замурованных в миоматозный узел [12].

ЛМС, редкий подтип опухоли, составляет 1% всех злокачественных новообразований матки, но вносит значительный вклад в смертность от рака матки. Хирургическое лечение считается основой лечения сарком всех локализаций, включая маточные варианты. Однако ЛМС матки трудно диагностируется до операции и может имитировать доброкачественные ЛМ матки [13].

Современная классификация включает ЛМС, наиболее распространенный гистологический подтип (63%), ЭСС (21%) и высокодифференцированную и недифференцированную саркому матки (16%) [10]. Из всех видов злокачественных опухолей тела матки саркомы составляют 3–7%, а ЛМС – 25–30% из всех сарком матки [11, 13]. ЛМС может возникать в матках, в которых также имеются типичные доброкачественные ЛМ [14].

Морцелляция при удалении опухолей матки является распространенной методикой и дополнением к лапароскопическим операциям, хотя не исключены минимальные шансы распространения злокачественности при наличии саркомы матки, связанные с ее использованием [15, 16]. В последнее время опасения в этом отношении возросли, поскольку хирурги неосознанно для выполнения миомэктомии использовали процедуру морцелляции при наличии скрытой саркомы матки [4]. Эти опасения связаны с тем, что внутрибрюшная дисперсия скрытых злокачественных новообразований матки может привести к перитонеальной диссеминации и ухудшению исходов [17]. Тем не менее тщательные предоперационные исследования могут свести к минимуму эти шансы [4].

В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США выпустило предупреждение против использования морцеллятора (power morcellator) для удаления миомы матки. Однако доля неожиданного выявления саркомы на момент гистерэктомии при предполагаемой доброкачественной ЛМ остается неясной [9].

Данные норвежских специалистов, основанные на большом клиническом материале (4791 женщина; 1957 лапароскопических процедур, морцелляция была использована в 1846 случаях), подтвердили данные других специалистов о том, что риск непреднамеренной морцелляции саркомы тела матки после предоперационного отбора женщин с миомой, по-видимому, очень низок [18].

### Эндометриальные стромальные саркомы и беременность

Частота возникновения саркомы матки во время беременности неизвестна, хотя систематический обзор 40 случаев гинекологических сарком у беременных показал, что большинство из них (37,5%) имеют маточное происхождение [19]. Y.Z. Gu et al. сообщили о результатах шестилетнего наблюдения за пациенткой с диагнозом ЭССНС3 IV ста-

дии, у которой в возрасте 28 лет была произведена щадящая операция при срочном родоразрешении операцией кесарева сечения (КС). Без какого-либо адъювантного лечения у нее была отмечена успешная повторная беременность, закончившаяся срочными родами путем операции КС через 45 месяцев после первой операции. Оба ребенка здоровы. Даже когда опухоль рецидивировала через 6 лет, была выполнена только гистероскопическая резекция с целью сохранения фертильности. В ходе дальнейшего наблюдения в течение более 8 лет отмечается безрецидивный статус без проведения какой-либо адъювантной терапии [20].

J.E. Campbell et al. (2016) описали случай успешной беременности у 41-летней женщины с длительным анамнезом миомы матки после постановки диагноза ГОНЗП [21]. По результатам физикального обследования матка была увеличена до 20 недель беременности. По данным ультразвукового исследования на передней стенке матки визуализировался миоматозный узел размерами 7,8×7,1 см, пролабирующий в полость матки. В ходе лапаротомической миомэктомии было удалено два узла диаметрами 10 см и 4 см. Результаты гистологического исследования узла диаметром 4 см показали наличие ГОНЗП. Через 6 месяцев после миомэктомии наступила спонтанная беременность, благополучно закончившаяся на 37-й неделе путем повторного КС. Через 2 года после первоначального диагноза ГОНЗП и через год после родов пациентка перенесла тотальную абдоминальную гистерэктомию без осложнений. Интраоперационные результаты исследования органов малого таза показали отсутствие признаков метастатического поражения. Окончательное гистологическое исследование не выявило остаточных данных ГОНЗП. Таким образом, хорошие клинические результаты как для матери, так и для ребенка возможны после органосохраняющей миомэктомии и благополучной беременности у пациентки, у которой предварительно диагностирована ГОНЗП [21].

### Лейомиосаркома и беременность

Диагноз ЛМС матки во время беременности встречается редко, и в англоязычной литературе описано только 11 таких случаев [22].

V. Bodner-Adler et al. (2008) сообщили о случае первичной ЛМС матки в сочетании с атипичной менингиомой головного мозга, диагностированной во время беременности. Пациентка родила ребенка путем КС на 34-й неделе беременности. Во время КС был удален миоматозный узел на ножке, а также выполнена полная резекция опухоли головного мозга. Гистопатологическая диагностика обеих опухолей выявила атипичную менингиому головного мозга и ЛМС матки. В дальнейшем пациентка перенесла гистерэктомию и получила 6 курсов адъювантной химиотерапии [23].

Ранее был описан случай ЛМС матки, которая была неожиданно обнаружена во время операции КС. Опухоль, так же, как и в предыдущем случае, представляла собой одиночный узел на ножке без

признаков распространения опухоли за пределы матки. Лечение этой пациентки из-за ее возраста, низкого паритета и желания в дальнейшем иметь детей было консервативным. Через 3 года после КС признаков рецидива заболевания не было [24].

C. Laugen et al. в 2017 г. представили пример случайно диагностированной ЛМС после гистерэктомии, которая была выполнена при операции КС по поводу подозрения на вращение плаценты у 33-летней женщины с полным ее предлежанием. Диагноз ЛМС был подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований. Во время последующего визита через 3 недели после операции мать и ребенок чувствовали себя хорошо. Пациентке сделали компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, живота и таза, которая не выявила ни местных, ни отдаленных метастазов. Дальнейшее лечение включало двустороннюю сальпингоовариэктомию и удаление оставшейся части шейки матки. При КТ грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза через 13 месяцев после операции не выявлено никаких новообразований, но обнаружено пять новых двусторонних легочных узелков, самый большой из которых составлял 1,2 см. При видеоассистированной торакоскопии с клиновидной биопсией легкого подтвержден метастатический характер новообразований через 16 месяцев после операции. Пациентке был назначен курс химиотерапии гемцитабином и доцетакселом [22].

K. Matsuo et al. (2009) представили данные крупного систематического обзора, целью которого являлось определение клинических характеристик генитальной саркомы во время беременности. Было установлено, что средний возраст пациенток составил  $27,8 \pm 7,0$  года. Распределение в дебюте симптомов имело два пика: I триместр (27,5%) и III триместр (50,0%). Увеличение массы тела (42,5%), боль в животе (30,0%) и вагинальное кровотечение (22,5%) были тремя наиболее распространенными симптомами. Случайный диагноз был поставлен в 22,5% случаев и включал в себя КТ (12,5%) и плановое обследование органов малого таза (7,5%). Случаи, изначально не вызывавшие подозрений на злокачественность, составили 42,5%. В 30 случаях (82,5%) родились доношенные до срока живорожденные дети. Средняя масса новорожденных составляла  $2843 \pm 791$  г. Младенцы мужского пола встречались более часто (66,7%). Задержка внутриутробного развития наблюдалась в 12,5% случаев. Медиана выживаемости составила 2,5 года (95% доверительный интервал 1,9–3,1). Двух-, трех- и пятилетняя кумулятивная выживаемость составила 60, 38 и 17% соответственно. Таким образом, 5-летняя выживаемость была аналогична выживаемости при саркоме на поздней стадии у небеременных женщин [19].

Основным методом лечения, даже на ранней стадии ЭСС матки, независимо от ее гистологического варианта, является тотальная гистерэктомия. До настоящего времени является спорным то, что сальпингоовариэктомию обеспечивает преимущество выживания при ЭСС. В тех ситуациях, при которых заболевание ограничивается маткой, рутинная тазовая и парааортальная лимфаденэк-

томия не рекомендуется. Удаление увеличенных лимфатических узлов показано при диссеминированном или рецидивирующем заболевании, где стандартом лечения считается операция по удалению опухоли [25].

Было установлено, что для ЛМС и ЭСС риск метастазирования в лимфатические узлы составлял соответственно 3% и <10%; поэтому рутинная лимфаденэктомия обычно не рекомендуется на ранних стадиях заболевания (если подозрительная лимфаденопатия не отмечена по данным дооперационной визуализации или в виде интраоперационных находок) для снижения заболеваемости [26].

Ретроспективная оценка 1010 пациенток с ЭСС, проведенная В. Barney et al. (2009), показала, что только возраст, степень опухоли и стадия заболевания по классификации FIGO оказывали негативное влияние на выживаемость при многофакторном анализе. Добавление лимфаденэктомии к гистерэктомии и двусторонняя сальпингоовариэктомию не изменило показатели выживаемости [27].

В последнее время при ограниченном поражении матки у пациенток с ЭСС настоятельно рекомендуется удаление единым блоком с интактной резекцией опухоли «en bloc resection» (без использования морцелляции). При запущенной стадии заболевания стандартным хирургическим лечением является адекватная циторедукция с метастазэктомией [28].

Некоторые авторы полагают, что хорошая выживаемость у пациентов с болезнью 1-й и 2-й степени всех стадий подтверждает концепцию о том, что эти опухоли значительно отличаются от опухолей 3-й степени. Щадящие операции на яичниках могут быть рассмотрены у молодых пациенток с ранней стадией заболевания [29, 30].

В последнее время большое внимание уделяется вопросам сохранения фертильности и возможности выполнения органосберегающих операций у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями [31, 32]. Учитывая, что ЭССНСЗ ассоциирована с заметно более благоприятным прогнозом по сравнению с другими саркомами матки, лечение, сохраняющее фертильность у молодых нерожавших женщин, вполне возможно [29, 33–35]. R. Dong et al. (2014) сообщили о случае ЭССНСЗ, которая первоначально была ошибочно диагностирована как субмукозная миома по данным ультразвукового исследования. После первичной гистероскопической операции у пациентки был диагностирован ЭСУ, а при последующей лапаротомии – ЭССНСЗ. Желаемый результат был достигнут: пациентка успешно зачала и родила здорового ребенка после повторного местного иссечения и гормональной терапии [36].

Однако M. Koskas et al. (2009) ранее сообщили о случае 34-летней женщины с диагнозом ЭССНСЗ, которая перенесла тяжелый перитонеальный рецидив после успешного рождения здорового ребенка [37]. N. Li et al. (2008) также выявили, что хирургическое вмешательство с сохранением яичников увеличивает риск рецидива заболевания, по сравнению с теми пациентками, у которых яичники были удалены [38].

Китайские специалисты оценили целесообразность органосохраняющего оперативного лечения с целью сохранения фертильности у пяти пациенток с ЭССНСЗ. Эти пациентки находились в возрасте 28–36 лет. Всем пациенткам были выполнены консервативные операции, ограниченные локальной резекцией опухоли и реконструкцией матки. Затем им всем назначали адъювантную эндокринную терапию мегестрола ацетатом (160–320 мг/сут) или трипторелином (3,75 мг внутримышечно через 28 дней) в течение 5–6 месяцев. Последующее наблюдение продолжалось 21–55 месяцев. Все пациентки выжили. У трех из них в последующем наблюдалась неосложненная беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка путем операции КС. У одной пациентки произошел рецидив заболевания во время лечения мегестрола ацетатом, по поводу чего была произведена гистерэктомия. Авторы считают, что щадящее лечение с сохранением фертильности возможно при тщательном отборе молодых женщин с ЭССНСЗ. Адъювантная эндокринная терапия рекомендуется в течение примерно 6 месяцев после операции [34].

В другом исследовании наблюдались 17 пациенток с ЭССНСЗ I стадии после щадящих операций (IA стадия,  $n=6$ ; IB стадия,  $n=11$ ). Все пациентки получали адъювантную гормональную терапию. При медиане наблюдения 39 месяцев (диапазон 4–106 месяцев) у 10 пациенток (58,8%) развился рецидив. Все 10 пациенток имели IB стадию заболевания. После проведенного лечения 5/8 (62,5%) пациенток, пытавшихся забеременеть, родили здоровых детей. Авторы считают, что операция по сохранению фертильности может быть рассмотрена для молодых пациенток с ЭССНСЗ IA стадии, желающих сохранить свою фертильность [35, 36].

В то же время Q. Dai et al. (2021) на основании результатов проведенного ретроспективного анализа исходов заболевания у 56 пациенток с рецидивирующей ЭССНСЗ установили, что частота 5-летнего интервала без прогрессирования заболевания и общей смертности составила 30,0 и 75,0% соответственно. Авторы считают, что пациенткам с рецидивирующей ЭССНСЗ не следует с целью сохранения фертильности проводить щадящее лечение и/или сохранение яичников [39].

Следует отметить, что из-за редкости заболевания опыт консервативного лечения при ЭССНСЗ в настоящее время ограничен небольшим количеством наблюдений [39, 40]. До 2019 г. в литературе было зарегистрировано 34 случая консервативного ведения ЭСС; из них у 17 пациентов (50%) наступила беременность; отмечено 15 случаев рецидива заболевания после медианы наблюдения в течение 15 месяцев (диапазон 3–52) с единственным случаем смерти [25].

Наиболее эффективным методом лечения ЛМС матки является хирургическое иссечение, включающее гистерэктомию, двустороннюю сальпингооариэктомию или без нее, удаление опухоли и удаление увеличенных лимфатических узлов [41]. Сохранение яичников является разумной стратегией ведения женщин в репродуктивном возрасте с ранней стадией заболевания низкой степени тяжести, поскольку суще-

ственной разницы в выживаемости без заболевания или общей выживаемости не наблюдается [32]. При этом лучевая терапия и адъювантная химиотерапия не поддерживаются в качестве стандартного лечения пациентов с ранними стадиями заболевания [41, 42].

Из-за агрессивной биологии опухоли и относительной резистентности к химиотерапии и лучевой терапии эффективность методов лечения для достижения длительной выживаемости или излечения у пациентов с ЛМС матки как на ранней, так и на поздней стадии непредсказуема [13].

Органосохраняющая хирургия у женщин с ЛМС матки с целью сохранения репродуктивной функции не подкреплена убедительными доказательствами; в то время как имеющиеся данные о щадящем лечении ЭСС являются более перспективными [10].

Результаты исследования H. Şahin et al. (2019) свидетельствуют о том, что органосохраняющие подходы возможны у пациентов с ГОНЗП, заинтересованных в деторождении, несмотря на возможные рецидивы [43]. Частота рецидивов была одинаковой у женщин с ГОНЗП, перенесших миомэктомию, и у перенесших гистерэктомию. Рецидивирующие ГОНЗП наблюдались у 7 пациенток из 57, а ЛМС через 14 месяцев — у одной. Наличие маточной локализации опухоли (субсерозная или интрамурально-субмукозная) статистически значимо влияло на частоту рецидивов (ОШ 5,72; 95% ДИ 1,349–24,290;  $p=0,018$ ). Десять из 27 пациенток, перенесших миомэктомию, имели дальнейшие репродуктивные планы. Согласно проведенному обзору литературы в 2019 г., на тот момент было зарегистрировано 7 случаев беременности у пациенток с ГОНЗП [43, 44].

## Заключение

Таким образом, из-за отсутствия убедительных доказательств и агрессивного характера ЛМС органосохраняющая хирургия с целью сохранения фертильности у женщин с этой опухолью матки по-прежнему является экспериментальной процедурой и не должна быть рекомендована до получения дополнительных убедительных доказательств. Однако данные о выживаемости пациентов с ЭССНСЗ после органосохраняющих операций являются более обнадеживающими, поэтому щадящие операции могут рассматриваться как один из вариантов у нерожавших женщин, заинтересованных в сохранении своей репродуктивной функции.

Послеоперационная диагностика злокачественных новообразований у женщин, перенесших операцию по доброкачественным показаниям, представляет большие проблемы для лечащего хирурга. Окультные злокачественные новообразования должны быть исключены путем тщательной предоперационной оценки, особенно у женщин групп высокого риска.

## Литература/References

1. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M., Timmerman D., Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009; 10(12): 1188–98. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70226-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70226-8).

2. Francis M., Dennis N.L., Hirschowitz L., Grimer R., Poole J., Lawrence G., Nordin A. Incidence and survival of gynecologic sarcomas in England. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25(5): 850-7. <https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000443>.
3. National Cancer Intelligence Network. Gynaecological sarcoma surgical treatment. 2014. Available at: <http://www.ncin.org.uk/view?rid=2755>
4. Yadav G., Rao M., Goyal S.B., Singh P., Kathuria P., Gothwal M. Risk of incidental genital tract malignancies at the time of myomectomy and hysterectomy for benign conditions. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2021; 64(2): 209-15. <https://dx.doi.org/10.5468/ogs.20199>.
5. Hendrickson M.R., Tavassoli F.A., Kempson R.L. Mesenchymal tumors and related lesions. In: Tavassoli F.A., Devilee P., eds. *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press; 2003; vol.2: 236-43.
6. Libertini M., Hallin M., Thway K., Noujaim J., Benson C., van der Graaf W, Jones R.L. Gynecological sarcomas: molecular characteristics, behavior, and histology-driven therapy. *Int. J. Surg. Pathol.* 2021; 29(1): 4-20. <https://dx.doi.org/10.1177/1066896920958120>.
7. Vilos G.A., Marks J., Entler H.C. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19(3): 288-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.12.025>.
8. Micci F., Heim S., Panagopoulos I. Molecular pathogenesis and prognostication of "low-grade" and "high-grade" endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021; 60(3): 160-7. <https://dx.doi.org/10.1002/gcc.22907>.
9. Multinu F., Casarin J., Tortorella L., Huang Y., Weaver A., Angioni S. et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220(2): 179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1086>.
10. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R. et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16(2): 170-99. <https://dx.doi.org/10.6004/jcn.2018.0006>.
11. Gojnic M., Likić I., Pervulov M., Petković S., Fazlagić A., Vasiljević B. The significance of Doppler flow in early detection of uterine sarcoma in older primigravida pregnancies. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2005; 26(3): 291-3.
12. Akaev I., Yeoh C.C., Rahimi S. Update on endometrial stromal tumours of the uterus. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(3): 429. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11030429>.
13. Ricci S., Stone R.L., Fader A.N. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145(1): 208-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019>.
14. Friedrich M., Riffel B., Schillinger H., Schweizer J., Mink D., Reinauer K. et al. Uterine leiomyosarcoma with subsequent pregnancy. *Zentralbl. Gynakol.* 1998; 120(7): 341-6.
15. Cheung Y.Y., Pun T.C. Contained morcellation for laparoscopic myomectomy within a specially designed bag. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016; 23(1): 139-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.004>.
16. Буянова С.Н., Логутова Л.С., Щукина Н.А., Волощук И.Н., Бабунашвили Е.Л., Барто Р.А., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Паразитарные миомы и аденомиомы после миомэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 241-7. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.241-247>. [Буянова С.Н., Logutova L.S., Shchukina N.A., Voloshchuk I.N., Babunashvili E.L., Barto R.A., Yudina N.V., Gukasyan S.A. Parasitic myomas and adenomyomas after myomectomy. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 9: 241-7. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.241-247>.
17. Cui R.R., Wright J.D. Risk of occult uterine sarcoma in presumed uterine fibroids. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016; 59(1): 103-18. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000163>.
18. Lieng M., Berner E., Busund B.J. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22(3): 410-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.10.022>.
19. Matsuo K., Eno M.L., Im D.D., Rosenshein N.B. Pregnancy and genital sarcoma: a systematic review of the literature. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26(7): 507-18. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215428>.
20. Gu Y.Z., Duan N.Y., Cheng H.X., Xu L.Q., Meng J.L. Fertility-sparing surgeries without adjuvant therapy through term pregnancies in a patient with low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2021; 9(4): 983-91. <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i4.983>.
21. Campbell J.E., Knudtson J.F., Valente P.T., Robinson R.D., Kost E.R. Successful pregnancy following myomectomy for uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2016; 15: 1-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2015.07.005>.
22. Hand L.C., Gimovsky A.C., Chan J.S.Y., Rosenblum N.G., Kim C.H. Incidental leiomyosarcoma found at the time of cesarean hysterectomy for morbidly adherent placenta. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2017; 20: 127-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2017.04.007>.
23. Bodner-Adler B., Lozano P., Bodner K., Zeisler H. Primary uterine leiomyosarcoma and primary atypical meningioma diagnosed during pregnancy. *Anticancer Res.* 2008; 28(5B): 3083-5.
24. Younis J.S., Okon E., Anteby S.O. Uterine leiomyosarcoma in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1990; 247(3): 155-60.
25. Ghirardi V., Bizzarri N., Francesco Guida F., Vascone C., Costantini B., Scambia G., Fagotti A. Role of surgery in gynaecological sarcomas. *Oncotarget.* 2019; 10(26): 2561-75. [https://dx.doi.org/10.1016/0006-2944\(75\)90147-7](https://dx.doi.org/10.1016/0006-2944(75)90147-7).
26. Benson C., Miah A.B. Uterine sarcoma - current perspectives. *Int. J. Womens Health.* 2017; 9: 597-606. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S117754>.
27. Barney B., Tward J.D., Skidmore T., Gaffney D.K. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009; 19(7): 1232-8. <https://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b33c9a>.
28. Capozzi V.A., Monfardini L., Ceni V., Cianciolo A., Butera D., Gaiano M., Berretta R. Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46(11): 2221-36. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.14436>.
29. Chan J.K., Kawar N.M., Shin J.Y., Osann K., Chen L.M., Powell C.B., Kapp D.S. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br. J. Cancer.* 2018; 99(8): 1210-5. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604527>.
30. Schick U., Bolukbasi Y., Thariat J., Abdah-Bortnyak R., Kuten A., Igdem S. et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82(5): 757-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.005>.
31. Кириллова А.О., Буянова Е.С., Ковальская Е.В., Камалетдинов Н.С., Хабас Г.Н., Фармаковская М.Д., Сироткина Е.А., Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Абубакиров А.Н. Сохранение фертильности у пациенток с диагностированным во время беременности онкологическим заболеванием. *Акушерство и гинекология.* 2020; 4: 59-64. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.59-64>. [Kirillova A.O., Bunyaeva E.S., Koval'skaya E.V., Kamaletdinov N.S., Khabas G.N., Farmakovskaya M.D., Sirotkina E.A., Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Abubakirov A.N. Fertility preservation in patients diagnosed with cancer during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 4: 59-64. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.59-64>.
32. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Бирюкова А.М., Кириллова А.О., Мартиросян Я.О., Джанашивили Л.Г., Буянова Е.С. Характеристика и тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 93-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.93-99>. [Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Biryukova A.M., Kirillova A.O., Martirosyan Ya.O., Dzhanaashvili L.G., Bunyaeva E.S. Characteristics and management of cancer patients who wish to preserve their reproductive capacity. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 11: 93-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.93-99>.

33. Delaney A.A., Gubbels A.L., Remmenga S., Tomich P., Molpus K. Successful pregnancy after fertility-sparing local resection and uterine reconstruction for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(2, Pt 2): 486-9. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825a7397>.
34. Yan L., Tian Y., Fu Y., Zhao X. Successful pregnancy after fertility-preserving surgery for endometrial stromal sarcoma. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 269.e1-e3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.024>.
35. Jin Y., Li Y., Deng C.Y., Tian Q.J., Chen H., Pan L.Y. Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(4): 5818-21.
36. Dong R., Pang Y., Mao H., Yang N., Liu P. Successful pregnancy following conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report. *Oncol. Lett.* 2014; 7(4): 1039-42. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.1858>.
37. Koskas M., Morice P., Yazbeck C., Duvillard P., Walker F., Madelenat P. Conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma followed by pregnancy and severe recurrence. *Anticancer Res.* 2009; 29(10): 4147-50.
38. Li N., Wu L.Y., Zhang H.T., An J.S., Li X.G., Ma S.K. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108(2): 306-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.10.023>.
39. Dai Q., Xu B., Wu H., You Y., Wu M., Li L. The prognosis of recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective cohort study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 160. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01802-8>.
40. Xie W., Cao D., Yang J., Jiang X., Shen K., Pan L. et al. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget.* 2017; 8(6): 10602-8. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12491>.
41. Stadsvold J.L., Molpus K.L., Baker J.J., Michael K., Remmenga S.W. Conservative management of a myxoid endometrial stromal sarcoma in a 16-year-old nulliparous woman. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(1): 243-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.06.039>.
42. Roque D.R., Taylor K.N., Palisoul M., Wysham W.Z., Milam B., Robison K. Gemcitabine and docetaxel compared with observation, radiation, or other chemotherapy regimens as adjuvant treatment for stage I-to-IV uterine leiomyosarcoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(3): 505-11. <https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000634>.
43. Şahin H., Karatas F., Coban G., Özen Ö., Erdem Ö., Onan M.A., Ayhan A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: fertility and clinical outcomes. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30(4): e54. <https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e54>.
44. Hyman D.M., Grisham R.N., Hensley M.L. Management of advanced uterine leiomyosarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2014; 26(4): 422-7. <https://dx.doi.org/10.1097/CCO.0000000000000094>.

Поступила 04.10.2022

Принята в печать 01.12.2022

Received 04.10.2022

Accepted 01.12.2022

#### Сведения об авторах:

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, +7(923)287-21-34, [tchai@yandex.ru](mailto:tchai@yandex.ru), 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1.

Пашов Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, +7(911)461-49-98, [pachov@mail.ru](mailto:pachov@mail.ru), 236016, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14.

Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, директор института онкогинекологии и маммологии, +7(495)531-44-44, [levaa2004@yahoo.com](mailto:levaa2004@yahoo.com), 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта», +7(952)117-48-18, [losevavaleria2104@mail.ru](mailto:losevavaleria2104@mail.ru), 236016, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14.

Автор, ответственный за переписку: Валерия Валентиновна Рачковская, [losevavaleria2104@mail.ru](mailto:losevavaleria2104@mail.ru)

#### Authors' information:

Vitaly B. Tskhay, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(923)287-21-34, [tchai@yandex.ru](mailto:tchai@yandex.ru), 660022, Russia, Krasnoyarsk, P. Zheleznyak str., 1.

Alexander I. Pashov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, +7(911)461-49-98, [pachov@mail.ru](mailto:pachov@mail.ru), 236016, Russia, Kaliningrad, A. Nevsky str., 14.

Lev A. Ashrafyan, Academician of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, +7(495)531-44-44, [levaa2004@yahoo.com](mailto:levaa2004@yahoo.com), 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, +7(952)117-48-18, [losevavaleria2104@mail.ru](mailto:losevavaleria2104@mail.ru), 236016, Russia, Kaliningrad, A. Nevsky str., 14.

Corresponding author: Valeria V. Rachkovskaya, [losevavaleria2104@mail.ru](mailto:losevavaleria2104@mail.ru)

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. МИХАНОШИНА, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, Г.Р. БАЙРАМОВА

## РОЛЬ LACTOBACILLUS INERS И АССОЦИИРОВАННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ МИКРООРГАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

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

**Цель:** Обобщение литературных данных об используемых на сегодняшний день критериях оценки состояния микробиоты влагалища женщин репродуктивного возраста, принципах ее классификации и экзогенных и эндогенных факторах, влияющих на микробную структуру. В обзор включены данные публикаций, представленных в базах данных MedLine и РИНЦ. Описаны основные отличительные особенности вида *Lactobacillus iners* от других видов вагинальных лактобацилл, в том числе особенности культивирования, тинкториальные свойства и наличие фактора патогенности. Приведены данные о частоте встречаемости этого вида в микробиоте женщин репродуктивного возраста и пояснена необходимость выделения и идентификации в микробиологических лабораториях любого уровня для постановки правильного диагноза. Представлены данные об особенностях микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе, обусловленные разнообразием микрофлоры, в том числе видовым разнообразием *Gardnerella spp.* Освещается роль полимикробной биоленки в патогенезе бактериального вагиноза. Затронут вопрос актуальности дальнейшего изучения взаимодействия видов *Gardnerella spp.* и *L. iners*, а также эффективности использования комплексного подхода в оценке состояния микробиоты влагалища с использованием результатов классических и молекулярно-биологических методов исследования.

**Заключение:** *L. iners* является одной из наиболее часто встречающихся лактобацилл в микробиоте женщин репродуктивного возраста. Роль данного вида в функциональной стабильности вагинальной микробиоты до настоящего времени не определена. Требуется дальнейшее изучение вида для установления штаммового разнообразия. Необходимо внедрение в повседневную практику методов исследования, позволяющих выделять *L. iners* в микробиологических лабораториях всех уровней.

**Ключевые слова:** лактобациллы, микробиота влагалища, *Lactobacillus iners*, бактериальный вагиноз, обзор.

**Вклад авторов:** Миханюшина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. — концепция и дизайн исследования; Миханюшина Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. — редактирование.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Миханюшина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р.  
Роль *Lactobacillus iners* и ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в формировании микробиоты влагалища. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 20–22  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.246>

©A group of authors, 2023

N.V. MIKHANOSHINA, T.V. PRIPUTNEVICH, G.R. BAIRAMOVA

## THE ROLE OF LACTOBACILLUS INERS AND BACTERIAL VAGINOSIS-ASSOCIATED MICROORGANISMS IN MAKING UP THE VAGINAL MICROBIOTA

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Objective:** To summarize the data available in the literature on the currently used criteria for evaluating the vaginal microbiota in reproductive-aged women, the principles of its classification, and the exogenous and endogenous factors influencing the microbial structure. The review includes data from the publications presented in the MedLine and Russian Science Citation databases. The review describes the key distinguishing features of the species *Lactobacillus iners* from other vaginal lactobacillus species, including cultivation features, tinctorial properties, and pathogenicity power. It presents data on the frequency of this species in the microbiota of reproductive-aged women and elucidates the need for its isolation and identification in the microbiological laboratories of any level in order to make a correct diagnosis. There are data on the characteristics of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, which are due to a variety of the microflora, including the species diversity of

*Gardnerella spp.* The review highlights the role of a polymicrobial biofilm in the pathogenesis of bacterial vaginosis. It touches upon the relevance of a further study of the interaction of *Gardnerella spp.* and *L. iners* species, as well as the effectiveness of an integrated approach to evaluating the vaginal microbiota, by using the results of classical and molecular biological methods.

**Conclusion:** *L. iners* is one of the most common lactobacilli in the microbiota of reproductive-aged women. The role of this species in the functional stability of the vaginal microbiota has not yet been defined to date. Further investigation of the species is required to establish strain diversity. There is a need for routine practice introduction of research methods allowing the isolation of *L. iners* in the microbiological laboratories of all levels.

**Keywords:** lactobacilli, vaginal microbiota, *Lactobacillus iners*, bacterial vaginosis, review.

**Authors' contributions:** Mikhanoshina N.V., Pripitnevich T.V., Bairamova G.R. — concept and design of the investigation; Mikhanoshina N.V. — material collection and processing, writing the text; Pripitnevich T.V., Bairamova G.R. — editing.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Funding:** The article has been prepared without financial support

For citation: Mikhanoshina N.V., Pripitnevich T.V., Bairamova G.R. The role of *Lactobacillus iners* and bacterial vaginosis-associated microorganisms in making up the vaginal microbiota. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 20-22 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.246>

Итоги проекта «Микробиом человека» («The Human Microbiom Project»), проведенного в 2007–2016 гг., позволяют судить о том, что микробиота оказывает значительное влияние на состояние здоровья. В настоящее время геном человеческого тела рассматривается в совокупности с геномом всех микроорганизмов, его населяющих (голобионт). Понятие «здоровая микробиота» постоянно обновляется. В настоящее время этот термин подразумевает микробиоту биотопов человека, обладающую способностью к динамическому равновесию, или «динамическому здоровью» [1–4].

На протяжении многих лет репродуктивное здоровье женщин рассматривается в аспекте состояния вагинальной микробиоты [1, 2]. С учетом анатомических, физиологических и поведенческих особенностей женщин, биотопу влагалища присущи высокие риски инвазии патогенов. Микробиота женского урогенитального тракта при кажущейся простоте достаточно сложна. Несмотря на ежедневное воздействие мочи и экскретов желез, а также близко расположенного резервуара кишечных микроорганизмов (прямая кишка), микробиота вагинального биотопа остается относительно стабильной; количество постоянно присутствующих микроорганизмов составляет в среднем не более 10 различных видов. Сложность связана с варьированием количественных и качественных параметров в зависимости от фазы менструального цикла, возраста и различных внешних факторов. Таксономическое разнообразие микроорганизмов велико — от бактерий и простейших до грибов и вирусов.

Слизистая влагалища имеет многослойную структуру, представленную плоским эпителием, и периодически обновляется (в среднем за 4–5 суток). Микробиота также постоянно претерпевает структурные преобразования.

Способность некоторых микроорганизмов (хламидии, вирусы) к внутриклеточному персистированию определяет необходимость использования для их детекции молекулярно-биологических методов. Однако для получения исчерпывающей информации о составе микробиоты молекулярно-биологические

методы исследования микробиоты целесообразно использовать в комплексе с классическими культуральными методами. Выделение чистой культуры микроорганизмов необходимо для изучения фенотипических и молекулярно-биологических характеристик представителей микрофлоры человека с целью успешного поиска микроорганизмов — кандидатов в пробиотики, определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам, проведения эпидемиологических исследований.

## Классификация микробиоты влагалища

Вагинальная микробиота — это сложная и динамичная экосистема, которая постоянно подвергается колебаниям в течение женского менструального цикла и всей жизни женщины. Общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом здоровой женщины репродуктивного возраста составляет 6–8 КОЕ/мл и представлено разнообразными видами. Основную часть микробиоты влагалища женщин репродуктивного возраста (от 60 до 90%) составляют *Lactobacillus spp.* Кроме лактобацилл в состав микробиоты репродуктивного тракта могут входить *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria spp.*, *Neisseria spp.*, *Gardnerella spp.*, *Enterobacterales spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Veillonellae spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Candida spp.*

Вагинальная микробиота в значительной степени отличается у разных женщин, и различия могут быть обусловлены вариациями сексуальной активности [5], особенностями личной гигиены [6], психоэмоциональным статусом [7], климатогеографической [8] и расовой принадлежностью [1], а также другими факторами. Ранняя классификация по степени чистоты и типам биоценоза основывается на методах традиционной световой микроскопии и классической микробиологии. В данных классификациях учитывается выраженность лейкоцитарной реакции (количе-

ство лейкоцитов в поле зрения), характер эпителиальных клеток (поверхностный, промежуточный, парабазальный, базальный, цитолиз), морфология микроорганизмов, качественный и количественный состав микробиоты. Расширение представлений о составе микробиоты с помощью молекулярно-биологических методов исследования (секвенирование по Сэнгеру, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, различные варианты метагеномного секвенирования) позволило типировать микробиоту влагалища в зависимости от соотношения бактериальных составляющих.

По результатам проекта «Микробиом человека», при проведении которого использовалось секвенирование бактериальной 16s рРНК, сделан вывод о том, что микробиота влагалища подразделяется на 5 типов (CST – type of community status – тип состояния сообщества). Согласно данной классификации, в CST I, II, III и V доминируют *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* соответственно; тогда как CST IV присуще высокое разнообразие микробного сообщества, характеризующееся наличием облигатных анаэробных бактерий. CST I, II, III и V присущи 89,7% белых женщин и 80,2% азиатских женщин, в меньшей степени – чернокожим и испаноязычным женщинам (61,9 и 59,6% соответственно) [9]. Однако последние исследования по изучению микробиоты женского репродуктивного тракта с помощью полногеномного высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволяют предполагать, что данная классификация по типам характерна не для всех региональных и социально-культурных групп. Так, проведенное продольное исследование здоровых датских женщин репродуктивного возраста показало отсутствие CST II (с преобладанием *L. gasseri*) и CST V (с преобладанием *L. jensenii*) в исследуемой группе [10]. Таким образом, в настоящее время нет устойчивой общепринятой классификации микробиоты влагалища, и данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### Роль *Lactobacillus* в микробиоте влагалища женщин репродуктивного возраста

Критериями, которые позволяют отнести микроорганизм к облигатной (резидентной) микробиоте, являются встречаемость почти у 100% популяции женщин и отсутствие факторов патогенности. Таким условиям удовлетворяют *Lactobacillus spp.*

Род *Lactobacillus* превалирует в микробиоте влагалища, и его представители продуцируют различные антимикробные соединения, такие как молочная кислота, перекись водорода и бактериоцины, тем самым способствуя оптимальному состоянию и определяя колонизационную резистентность биотопа. Виды *Lactobacillus* являются основными продуцентами L- и D-изомеров молочной кислоты, поддерживающей значение pH среды биотопа ниже 4,5 [11, 12]; тогда как эпителиальные клетки слизистой влагалища продуцируют лишь около 20% L-изомера молочной кислоты [13].

Значение перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), продуцируемой лактобациллами вагинальной микробиоты, продолжает изучаться. Некоторые исследования пока-

зали, что  $H_2O_2$  оказывает положительное влияние на ингибирование чрезмерного роста патогенных микробов [14, 15]. O'Hanlon D.E. et al. опубликовали данные о том, что  $H_2O_2$  при физиологических уровнях продукции не обладает бактерицидным действием на патогенные микроорганизмы, тогда как при высоких концентрациях проявляет большую антимикробную активность в отношении *Lactobacillus spp.* [16].

*Lactobacillus* также синтезируют бактериоцины – тип антимикробных пептидов, которые могут разрушать клеточную мембрану неиндигенных микроорганизмов [17]. Кроме того, *Lactobacillus* адгезируются на эпителиальных клетках влагалища и конкурируют с другими микробными клетками за сайты связывания [18]. Этот вывод важен, поскольку адгезия патогена к эпителиальным клеткам является первым шагом формирования биопленки как предпосылки инфекционного процесса [19, 20]. Примечательно, что доминирующие виды лактобацилл определяют степень защиты влагалищной экосистемы. Считается, что дисбиотические нарушения и низкая стабильность микробиоты обычно связаны с доминированием вида *L. iners*. Напротив, оптимальное состояние и стабильность вагинальной микробиоты усиливаются видом *L. crispatus*, который обеспечивает необходимый уровень D- и L-изомеров молочной кислоты [21].

### Факторы, влияющие на состояние микробиоты влагалища

В экосистеме «человек–микроорганизмы» существует обратная гомеостатическая и мутуалистическая связь между микробиотой и ее хозяином. Хозяин обеспечивает оптимальные условия для обитания микроорганизма (влажность, питательный субстрат, температурный режим), а резидентная микробиота – колонизационную резистентность за счет выработки антимикробных и противовоспалительных факторов. Этот баланс динамически не стабилен и может быть нарушен внутренними или внешними факторами. К внутренним факторам относят гормональный статус [22], возраст [23] и состояние иммунной системы [24]. Внешние воздействия, такие как антибиотики [25], инфекции, передаваемые половым путем, и воздействие микрофлоры, привносимой извне (смена половых партнеров), также влияют на состав микробиоты и являются потенциальными факторами риска заболеваний. Снижение разнообразия микрофлоры в кишечной экосистеме связано с заболеваниями как воспалительного (колиты), так и общего характера, связанного с нарушением обменных процессов [26]. В то же время выраженное разнообразие во влагалищной экосистеме является предиктором патологических процессов. Например, у женщин репродуктивного возраста – это бактериальный вагиноз (БВ) [27–29].

### Отличительные особенности *L. iners*

Основным оценочным критерием трансформации здоровой вагинальной микробиоты в патологическую является видовой и количественный состав лакто-

бацилл. Влагалище одновременно могут колонизировать до пяти видов лактобацилл, но доминирует один [30]. *L. crispatus* доминирует у женщин с долей лактобацилл в микробиоте влагалища 80% и более. *L. jensenii* и *L. gasseri* доминируют у женщин с долей лактобацилл от 20 до 80% (данные варианты рассматриваются как умеренный дисбиоз). *L. iners* как доминирующий вид выделяется при любых вариантах микробиоценоза, но по мере снижения общей доли нормофлоры в микробиоте увеличивается частота его обнаружения как единственного вида лактобацилл. При доле лактобацилл менее 20% (выраженном дисбиозе) *L. iners*, как правило, остается единственным определяемым видом [31].

*L. iners* впервые выделена из влагалищного биотопа в 1999 г. Это трудно культивируемый микроорганизм, и на селективном агаре для лактобацилл (MRS-агаре) не растет. Для его выделения используют среды с добавлением 5% крови и культивирование в микроаэрофильных или анаэробных условиях [30, 31]. Колонии, выросшие через 24 ч инкубации, — мелкие, гладкие, круглые, полупрозрачные, непигментированные.

Ранее *L. iners* характеризовали как грамположительную, факультативно-анаэробную палочку [32]. Затем появились сообщения о том, что, в отличие от других видов лактобацилл, *L. iners* грамвариабельна и имеет коккобациллярную, а не бациллярную морфологию [33]. Действительно, морфология этого вида может варьировать от длинной вытянутой палочки до коккобациллы. Японские ученые опубликовали сообщение том, что *L. iners* визуализируется как грамотрицательная короткая палочка и обладает слабой кислотоустойчивостью, поскольку теряет жизнеспособность в среде с уровнем pH=3 [34]. Эта особенность объясняет причину ошибочных заключений об отсутствии лактобацилл в исследуемой микробиоте при проведении классических культуральных исследований и микроскопии. С помощью просвечивающей электронной микроскопии показано, что слой пептидогликана в клеточной стенке *L. iners* тонкий, не прокрашивается анилиновым красителем (генциан виолет), и, фактически являясь грамположительной, эта лактобацилла субъективно воспринимается как грамотрицательная [35].

Морфологию и тинкториальные свойства *L. iners* необходимо учитывать, поскольку широко используемая шкала Nugent, включающая оценку окраски по Граму вагинальных мазков, остается распространенным диагностическим инструментом при оценке вагинальной микробиоты. Полиморфность, а также способность к плотной адгезии на эпителиоцитах («ложноключевые клетки») «маскируют» факт наличия у пациенток лактобацилл при микроскопии, что может привести к ошибочному диагнозу БВ, для которого характерно истощение видов *Lactobacillus* [36]. Это может объяснить, почему до 50% женщин с диагнозом БВ, поставленным по результату микроскопии, не имеют характерных симптомов заболевания [37].

Идентификация *L. iners* осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов. До настоящего времени не определена функция этого вида лактобацилл в микробиоте влагалища. В отличие от

других видов лактобацилл этот вид продуцирует инеролизин — холестеринзависимый цитолизин, то есть обладает фактором патогенности. Инеролизин по аминокислотной последовательности на 68% идентичен ваголизину *Gardnerella vaginalis*, однако между этими токсинами имеются принципиальные различия. Инеролизин теряет свою активность в щелочной среде, а ваголизин — в кислой. Уровень активности в отношении клеточных мембран у инеролизина не зависит от содержания в ней холестерина, а ваголизин активен в отношении клеточных мембран, богатых холестерином. Кроме того, инеролизин активен в отношении как прокариотических, так и эукариотических клеток [38].

В отличие от других видов *Lactobacillus*, *L. iners* не может генерировать D-изомер молочной кислоты, который играет более важную роль в создании оптимального уровня pH влагалища, чем L-изомер [39]. Наличие в микробиоте влагалища *L. iners*, являющейся, по современным представлениям, одной из самых часто встречающихся лактобацилл, не может однозначно указывать на неблагоприятные прогнозы для здоровья пациенток. Неизвестно, различаются ли культуральные свойства и генетическая структура штаммов, выделяемых у пациентов с нормоценозом и дисбиотическим состоянием микробиоты влагалища.

По данным разных исследований, *L. iners* выделяется у женщин репродуктивного возраста с частотой от 17 до 58,3% [40] и является вторым доминирующим видом после *L. crispatus* [10]. Способность данного вида доминировать при нормоценозе и сохраняться при дисбиотических состояниях с повышенным уровнем pH может свидетельствовать о высоком адаптивном потенциале *L. iners* и способности обеспечить реколонизацию влагалища другими видами лактобацилл после устранения инициирующего фактора дисбиоза [41]. Описаны результаты исследования, доказывающие ингибирующую роль в отношении *L. iners* бактериоцинов, вырабатываемых *L. paragasseri* (штамм K7), и высказаны предложения о целесообразности разработки препаратов на основе штамма K7 с целью элиминации *L. iners* из микробиоты влагалища [42]. Но единого мнения о роли этого вида лактобацилл до сих пор нет.

### Особенности микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе

Описанный как неспецифический вагинит [43], БВ характеризуется изменением состава вагинальной микрофлоры с резким истощением пула *Lactobacillus* из-за значительного избыточного роста облигатных или факультативных анаэробов, которые ранее составляли незначительную часть биотопа влагалища. Истинная этиология БВ, несмотря на многочисленные работы, до сих пор неизвестна. БВ влияет на неблагоприятные исходы беременности, сопряжен с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, вирусом папилломы человека и воспалительными заболеваниями органов малого таза. БВ широко распространен среди женщин репродуктивного возраста во всем мире.

БВ диагностируют у 23–29% женщин репродуктивного возраста ежегодно, и на симптоматическое лечение БВ ежегодно тратится 4,8 млрд долларов во всем мире. Для микробиоты влагалища при БВ характерны элиминация или резкое снижение общего количества лактобацилл и 100–1000-кратное увеличение концентрации факультативных или облигатных анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia*. Серьезной проблемой является хроническое течение БВ с множественными рецидивами. Стандартная антибактериальная терапия метронидазолом или клиндамицином часто неэффективна; при этом частота рецидивов в первые полгода после лечения составляет 50% [44–47].

Высокое разнообразие вагинальной микрофлоры у больных с БВ описано еще в 1921 г.; а в 1955 г. Герман Гарднер открыл *Haemophilus vaginalis* – грамотрицательную палочку и представил ее как этиологический агент неспецифического бактериального вагинита [46]. Позже она была переименована в *Gardnerella vaginalis*.

Клетки *G. vaginalis* грамвариабельны, плеоморфны и неподвижны. Вид не обладает оксидазной и каталазной активностью. На агаре с добавлением 5% бараньей крови образует небольшие круглые полупрозрачные (иногда сероватые) колонии, без зоны гемолиза вокруг. Оптимальные условия культивирования анаэробные, но некоторые штаммы способны расти в микроаэрофильных условиях.

*G. vaginalis* продуцирует порообразующий токсин ваголизин, протеолитические ферменты, способные расщеплять белки и декарбоксилазы, отщепляющие карбоксильную группу аминокислот с выделением аминов во влагалищный секрет. Соединения аминов придают влагалищному секрету неприятный рыбный запах, который используется в качестве одного из лабораторных тестов на БВ – «аминный тест». Впоследствии органические кислоты и бактериальные полиамины оказывают цитотоксическое действие, и, как следствие, происходит массовая десквамация эпителия, обуславливающая появление выделений из влагалища. Кроме того, данный микроорганизм колонизирует поверхность эпителиоцитов («ключевые» клетки), конкурируя за адгезию с *Lactobacillus*.

Роль представителей рода *Gardnerella* при БВ остается спорной, поскольку различные его штаммы присутствуют как в здоровой микробиоте влагалища, так и при БВ [47]. Прогресс молекулярно-биологических исследований расширил понимание о видовом разнообразии рода *Gardnerella*. Влагалище здоровых женщин может быть колонизировано разными видовыми вариантами гарднерелл, тогда как в развитии БВ участвуют вирулентные штаммы. К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относят цитотоксичность, способность продуцировать сиалидазу, адгезию к эпителиальным клеткам и способность образовывать бактериальные пленки. Видовые варианты обладают разным уровнем вирулентности; и, возможно, все работы, посвященные *G. vaginalis*, предшествующие исследованиям, представленным Vaneechoutte M. et al., не относятся конкретно к *G. vaginalis*, а скорее, к *Gardnerella spp.* [48].

Биопленки, образующиеся на вагинальном эпителии, играют решающую роль в патогенезе БВ. Вид *G. vaginalis* считается первичным колонизатором, который может создавать основу для прикрепления других микробов, ассоциированных с БВ, что способствует дальнейшему развитию полимикробных биопленок. Установлено, что некоторые из изучаемых образцов биопленок *G. vaginalis* имеют пониженную метаболическую активность и более низкий уровень фактора вирулентности (ваголизин), что важно для длительной персистенции. Биопленки *G. vaginalis* могут присутствовать в образцах фаллопиевых труб и эндометрии, что, видимо, указывает на то, что биопленки *G. vaginalis* перемещаются в верхние отделы репродуктивного тракта и могут быть причиной неблагоприятных исходов беременности.

*Atopobium vaginae*, являющийся строгим анаэробным микроорганизмом, часто выделяется при БВ и усиливает экспансию *G. vaginalis* слизистой влагалища. Также в состав бактериальной пленки при БВ часто входят анаэробные бактерии *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium*, *Veillonellae*, *Bacteroides*. Но результаты исследований состава биопленок показывают, что при типичной клинической форме БВ основную долю составляют *Gardnerella spp.* [49].

*L. iners* способна к выживанию в щелочной среде, присущей БВ, и действительно часто выделяется дуэтом с *G. vaginalis*. Однако характер взаимодействия этих микроорганизмов еще предстоит изучить. Известно, что геном *L. iners* содержит гены, определяющие возможность реагировать на быстро изменяющиеся условия окружающей среды, включая систему CRISPR-CAS для защиты от фагов и опероны для расщепления гликогена, маннозы и мальтозы. В условиях БВ происходит активная экспрессия именно этих генов [50]. Этот вид лактобацилл обладает пониженной метаболической активностью, но самым быстрым адаптационным и восстановительным потенциалом.

## Заключение

На сегодняшний день вид *L. iners* изучается только в крупных научных учреждениях. В рутинной практике, как правило, выделению данного вида не уделяется должного внимания. Оптимальным условием для постановки верного диагноза является интегральный подход к оценке микробиоты влагалища, сочетающий классические и инновационные методы исследования. Однако даже при наличии технической возможности пациенткам далеко не всегда назначаются классические культуральные и молекулярно-биологические методы исследования одновременно. Молекулярно-биологические методы исследования все еще остаются дорогими по стоимости и доступны не во всей стране. При использовании только классического культурального метода может быть выдано заключение об отсутствии лактобацилл и назначены пробиотические препараты, направленные на восполнение их дефицита, которого в действительности нет. Тем самым может нарушаться хрупкое равновесие компонентов микробиоты, необходимое именно в данном случае и именно этому пациенту. В этой связи, а также с целью

избегания ошибочного диагноза БВ возникла потребность в разработке питательной среды, позволяющей выделять прихотливые виды лактобацилл в повседневной деятельности микробиологических лабораторий различного уровня.

С появлением новых методов исследования расширяется наше понимание о структуре микробиоты различных полостей. Но значение ее компонентов для разных людей не одинаково, и, безусловно, предстоит проделать долгий научно-практический путь от общего понимания до персонализированного подхода.

## Литература/References

1. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCulle S.L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(Suppl. 1): 4680-7. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
2. Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U., Girerd P.H., Edwards D.J. et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading)*. 2014; 160(Pt 10): 2272-82. <https://dx.doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>.
3. Forsythe P., Kunze W.A. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70(1): 55-69. <https://dx.doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z>.
4. Frank D.N., Pace N.R. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24(1): 4-10. <https://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8>.
5. Noyes N., Cho K.-C., Ravel J., Forney L.J., Abdo Z. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191625. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191625>.
6. Schwebke J.R. Diagnostic methods for bacterial vaginosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1999; 67(Suppl. 1): S21-3. [https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(99\)00134-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(99)00134-4).
7. Culhane J.F., Rauh V., McCollum K.F., Elo I.T., Hogan V. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(5): 1272-6. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.127311>.
8. Gupta S. Microbiome: Puppy power. *Nature*. 2017; 543(7647): S48-9. <https://dx.doi.org/10.1038/543S48a>.
9. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.* 2020; 19(1): 203. <https://dx.doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>.
10. Krog M.C., Madsen M.E., Bliddal S., Bashir Z., Vexø L.E., Hartwell D. et al. The microbiome in reproductive health: protocol for a systems biology approach using a prospective, observational study design. *Hum. Reprod. Open*. 2022; 2022(2): hoac015. <https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac015>.
11. Witkin S.S., Mendes-Soares H., Linhares I.M., Jayaram A., Ledger W.J., Forney L.J. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio*. 2013; 4(4): e00460-13. <https://dx.doi.org/10.1128/mBio.00460-13>.
12. Witkin S.S., Linhares I.M. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG*. 2017; 124(4): 606-11. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14390>.
13. Boskey E.R., Cone R.A., Whaley K.J., Moench T.R. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum. Reprod.* 2001; 16(9): 1809-13. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.9.1809>.
14. Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25(9): 562-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-006-0190-3>.
15. Atassi F., Servin A.L. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain Lactobacillus johnsonii NCC933 and vaginal strain Lactobacillus gasseri KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated patho. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010; 304(1): 29-38. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01887.x>.
16. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 200. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-200>.
17. Stoyancheva G., Marzotto M., Dellaglio F., Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal Lactobacillus strains. *Arch. Microbiol.* 2014; 196(9): 645-53. <https://dx.doi.org/10.1007/s00203-014-1003-1>.
18. Neeser J.R., Granato D., Rouvet M., Servin A., Teneberg S., Karlsson K.A. Lactobacillus johnsonii La1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria. *Glycobiology*. 2000; 10(11): 1193-9. <https://dx.doi.org/10.1093/glycob/10.11.1193>.
19. Zárate G., Nader-Macias M.E. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Lett. Appl. Microbiol.* 2006; 43(2): 174-80. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.01934.x>.
20. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015; 17(3): 173-83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.01.004>.
21. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015; 6: 81. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>.
22. Pekmezovic M., Mogavero S., Naglik J.R., Hube B. Host-pathogen interactions during female genital tract infections. *Trends Microbiol.* 2019; 27(12): 982-96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.006>.
23. Uchihashi M., Bergin I.L., Bassis C.M., Hashway S.A., Chai D., Bell J.D. Influence of age, reproductive cycling status, and menstruation on the vaginal microbiome in baboons (*Papio anubis*). *Am. J. Primatol.* 2015; 77(5): 563-78. <https://dx.doi.org/10.1002/ajp.22378>.
24. Ma W., Mishra S., Gajanyaka N., Angel J.B., Kumar A. HIV-1 Nef inhibits lipopolysaccharide-induced IL-12p40 expression by inhibiting JNK-activated NF-κB in human monocytic cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(1): 804. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.A111.710013>.
25. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008; 6(11): e280. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
26. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006; 55(2): 205-11. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.
27. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Mrazek J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(18): 1899-911. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043802>.
28. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb. Pathog.* 2019; 127: 21-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046>.
29. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Dis.* 2019; 46(5): 304-11. <https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
30. Мелкумян А.Р. Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. *Акушерство и гинекология*. 2013; 7: 18-23. [Melkumyan A.R. Priputnevich T.V. Vaginal lactobacilli – modern approaches to species identification and the study of their role in the microbial community. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 7: 18-23. (in Russian)].
31. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микроиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; 2: 42-7. [Voroshilina E.S., Zornikov D.L.,

- Plotko E.E. The normal state of vaginal microbiocenosis: an assessment from a subjective, expert and laboratory point of view. Bulletin of the Russian State Medical University. 2017; 2: 42-7. (in Russian)].
32. Falsen E., Pascual C., Sjöden B., Ohlén M., Collins M.D. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus iners* sp. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 1999; 49(Pt 1): 217-21. <https://dx.doi.org/10.1099/00207713-49-1-217>.
  33. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C.J. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008; 72(4): 728-64, Table of Contents. <https://dx.doi.org/10.1128/MMBR.00017-08>.
  34. Yoshimura K., Ogawa M., Saito M. In vitro characteristics of intravaginal *Lactobacilli*; why is *L. iners* detected in abnormal vaginal microbial flora? Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 302(3): 671-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05634-y>.
  35. Kim H., Kim T., Kang J., Kim Y., Kim H. Is *Lactobacillus* gram-positive? A case study of *Lactobacillus iners*. Microorganisms. 2020; 8(7): 969. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8070969>.
  36. Vanechoutte M. *Lactobacillus iners*, the unusual suspect. Res. Microbiol. 2017; 168(9-10): 826-36.
  37. Klebanoff M.A., Schwabke J.R., Zhang J., Nansel T.R., Yu K.-F., Andrews W.W. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 2004; 104(2): 267-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.09.003>.
  38. Ragaliauskas T., Plečkaiytė M., Jankunec M., Labanauskas L., Baranauskienė L., Valincius G. Inerolysin and vaginolysin, the cytolytic factors implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. Sci. Rep. 2019; 9(1): 10606. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47043-5>.
  39. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 181. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.
  40. Будилова О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 96(4): 34-43. [Budilovskaya O.V. Modern ideas about lactobacilli of the vagina of women of reproductive age. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 96(4): 34-43. (in Russian)].
  41. Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C., Cribby S., Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(Suppl. 1): 4688-95. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000086107>.
  42. Nilsen T., Swedek I., Lagenaur L.A., Parks T.P. Novel selective inhibition of *Lactobacillus iners* by *Lactobacillus*-derived bacteriocins. Appl. Environ. Microbiol. 2020; 86(20): e01594-20. <https://dx.doi.org/10.1128/AEM.01594-20>.
  43. Bretelle F., Rozenberg P., Pascal A., Favre R., Bohec C., Loundou A. et al. High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. Clin. Infect. Dis. 2015; 60(6): 860-7. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu966>.
  44. Piot P., van Dyck E., Goodfellow M., Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955. J. Gen. Microbiol. 1980; 119(2): 373-96. <https://dx.doi.org/10.1099/00221287-119-2-373>.
  45. Rosca A.S., Castro J., Sousa L.G.V., Cerca N. *Gardnerella* and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol. Rev. 2020; 44(1): 73-105. <https://dx.doi.org/10.1093/femsre/fuz027>.
  46. González Pedraza Avilés A., Ortíz Zaragoza M.C., Irigoyen Coria A. Bacterial vaginosis a "broad overview". Rev. Latinoam. Microbiol. 1999; 41(1): 25-34.
  47. Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J. Clin. Microbiol. 2010; 48(5): 1812-9. <https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00851-09>.
  48. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L., Gansemans Y., Van Nieuwerburgh F., Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2019; 69(3): 679-87. <https://dx.doi.org/10.1099/ijsem.0.003200>.
  49. Castro J., Rosca A.S., Cools P., Vanechoutte M., Cerca N. *Gardnerella vaginalis* enhances *Atopobium vaginae* viability in an in vitro model. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 83. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00083>.
  50. Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M., Hammond J.-A., Reid G., Gloor G.B. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. Microbiome. 2013; 1(1): 12. <https://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-1-12>.

Поступила 13.10.2022

Принята в печать 06.12.2022

Received 13.10.2022

Accepted 06.12.2022

**Сведения об авторах:**

Миханюшина Наталья Владимировна, врач-бактериолог, заведующая лабораторией по сбору и хранению биоматериалов института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)546-47-80, [mikhanoshina.natalya@yandex.ru](mailto:mikhanoshina.natalya@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2868-0867>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Припутневич Татьяна Валерьевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)414-56-16, [prputn1@gmail.com](mailto:prputn1@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-18-66 (доб. 1489), [bayramova@mail.ru](mailto:bayramova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4826-661X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Миханюшина Наталья Владимировна, [mikhanoshina.natalya@yandex.ru](mailto:mikhanoshina.natalya@yandex.ru)

**Authors' information:**

Natalya V. Mikhanoshina, bacteriologist, Head of Biomaterials Collection and Storage Laboratory, Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)546-47-80, [mikhanoshina.natalya@yandex.ru](mailto:mikhanoshina.natalya@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2868-0867>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Tatiana V. Priputnevich, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(910)414-56-16, [prputn1@gmail.com](mailto:prputn1@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Guldana R. Bairamova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education, Head of Clinical Work of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495) 438-18-66 (ex. 1489), [bayramova@mail.ru](mailto:bayramova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4826-661X>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Corresponding author: Natalya V. Mikhanoshina, [mikhanoshina.natalya@yandex.ru](mailto:mikhanoshina.natalya@yandex.ru)

© Коллектив авторов, 2023

Г.Е. ЧЕРНУХА, В.А. ПРОНИНА

**КОМОРБИДНОСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Коморбидность является одной из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, в том числе — гинекологии. С точки зрения диагностики эндометриоза оценка сопутствующей патологии является одним из эффективных и доступных методов первичного скрининга данной группы пациенток. Однако в реальной клинической практике преимущественно оцениваются жалобы пациенток, клиническая картина и наличие гинекологических заболеваний; в то время как соматический анамнез оценивается не полно, а иногда и вовсе остается без внимания. Тем не менее взаимосвязь эндометриоза с негинекологической патологией может иметь важное клиническое значение. В современных отечественных и зарубежных источниках литературы достаточно широко обсуждается вопрос коморбидности эндометриоза с патологией щитовидной железы, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, фиброзно-кистозной болезнью, онкозаболеваниями. Однако остается без внимания широкий спектр сопутствующей негинекологической патологии, которая, тем не менее, достаточно часто встречается и прогностически значима для диагностики эндометриоза.

В обзоре представлены данные, демонстрирующие общность этиологии и патогенеза эндометриоза с низким индексом массы тела (ИМТ), акне, мигренью и синдромом раздраженного кишечника (СРК). Коморбидность эндометриоза с низким ИМТ и акне недостаточно изучена ввиду отсутствия полноценной доказательной базы данной взаимосвязи. Тем не менее эти коморбидные состояния являются не только простыми для диагностики в рамках первичного амбулаторного приема, но и обладают достаточной степенью специфичности для выявления женщин группы риска развития эндометриоза наравне с такими широко известными заболеваниями, как мигрень и СРК.

**Заключение:** Информация о коморбидности эндометриоза как с гинекологическими, так и с негинекологическими заболеваниями может служить основой правильного консультирования пациенток на начальном этапе обследования. Это будет способствовать сокращению времени до постановки диагноза и минимизации применения инвазивных методов исследования.

**Ключевые слова:** эндометриоз, коморбидность, индекс массы тела, акне, мигрень, синдром раздраженного кишечника.

**Вклад авторов:** Пронина В.А. — сбор и обработка материала; Пронина В.А., Чернуха Г.Е. — написание текста; Чернуха Г.Е. — редактирование.

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

**Финансирование:** Финансирование данной работы отсутствует.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коморбидность эндометриоза и ее клиническое значение.

Акушерство и гинекология. 2023; 1: 27-34  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.252>

© A group of authors, 2023

G.E. CHERNUKHA, V.A. PRONINA

**ENDOMETRIOSIS COMORBIDITY AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE**Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Comorbidity is one of the urgent interdisciplinary problems of modern medicine, including gynecology. From the standpoint of diagnosing endometriosis, the assessment of the comorbidity is one of the most effective and affordable methods of primary screening for this group of female patients. However, patient complaints, clinical presentations, and gynecological diseases are mainly evaluated in real clinical practice, while a somatic history is not fully assessed and sometimes completely ignored. Nevertheless, the relationship of endometriosis to a non-gynecological disease may be of great clinical significance. The modern Russian and foreign literature sources rather widely discuss the comorbidity of endometriosis with thyroid, cardiovascular, and fibrocystic diseases, and cancers. However, a wide range of concomitant non-gynecological diseases, which is, nevertheless, quite common and is of prognostic significance for the diagnosis of endometriosis, remains unaddressed.

The review presents the data demonstrating the common etiology and pathogenesis of endometriosis with low body mass index (BMI), acne, migraine, and irritable bowel syndrome (IBS). The comorbidity of endometriosis with low BMI and acne has been insufficiently studied due to lack of a strong evidence base for this relationship.

*Nevertheless, these comorbidities are not only easy to diagnose at a primary outpatient visit, but they also have a sufficient degree of specificity to identify women at risk for the disease along with well-known disorders, such as migraine and IBS.*

**Conclusion:** *Information about the comorbidity of endometriosis with both gynecological diseases and non-gynecological ones can serve as the basis for appropriate patient counseling at the initial examination stage. This will assist in reducing the time to diagnosis and in minimizing the use of invasive research methods.*

**Keywords:** *endometriosis, comorbidity, body mass index, acne migraine, irritable bowel syndrome.*

**Authors' contributions:** Pronina V.A. – material collection and processing; Pronina V.A., Chernukha G.E. – writing the text; Chernukha G.E. – editing.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

**Funding:** This investigation has not been sponsored.

*For citation: Chernukha G.E., Pronina V.A. Endometriosis comorbidity and its clinical significance. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 27–34 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.252>*

Эндометриоз рассматривается как хроническое гормоно- и иммунозависимое воспалительное заболевание, диагностируемое преимущественно среди женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости данного заболевания в общей популяции составляет около 10%, среди женщин с бесплодием она достигает 50%, а среди пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) – 90% [1–3]. На сегодняшний день одним из наиболее актуальных направлений исследований является оптимизация неинвазивной диагностики заболевания, в том числе – поиск фенотипических маркеров и коморбидных состояний, связанных с эндометриозом. Это обусловлено задержкой постановки диагноза, которая варьирует от 6 до 8 лет [4]. Несвоевременная диагностика заболевания оказывает негативное влияние на качество жизни пациенток, поскольку приводит к развитию более тяжелых форм эндометриоза, а также к возникновению центральной сенситизации – феномена, характеризующегося повышенной чувствительностью и реактивностью ноцицептивных нейронов центральной нервной системы в ответ на нормальную или подпороговую стимуляцию [5, 6]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что женщины с эндометриозом имеют повышенный риск возникновения сопутствующих гинекологических (миома матки, бесплодие, кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза), негинекологических заболеваний и состояний (низкий индекс массы тела (ИМТ), интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника (СРК), мигрень и др.) [2, 7–9]. В связи с этим важность определения наиболее клинически значимых состояний, сопутствующих эндометриозу, не вызывает сомнений.

### ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

Глобальный консорциум исследователей эндометриоза (ГКИЭ) относит вопрос изучения фенотипических проявлений заболевания к числу высокоприоритетных. В одной из последних деклараций ГКИЭ было заявлено о целесообразности «проведения исследования по изучению взаимосвязи между фенотипическими маркерами, включая ИМТ, и эндометриозом» [10]. Следует отметить, что многие исследова-

тели обращали внимание на взаимосвязь между антропометрическими параметрами и частотой эндометриоза. В крупном проспективном Датском исследовании, включавшем 171 447 женщин, изучалось влияние массы тела при рождении, ИМТ и роста в возрасте 7–13 лет на риск возникновения эндометриоза в будущем. Было обнаружено, что более низкий ИМТ и высокий рост были связаны с повышенным риском развития эндометриоза как в целом, так и его отдельных фенотипов – перитонеального и яичникового. Авторы предположили, что одним из возможных механизмов, который бы объяснял полученные результаты, является влияние эстрогенов на ускорение линейного роста, которое происходит в период полового созревания, что согласуется с концепцией эндометриоза как эстроген-зависимого заболевания [11]. Эти результаты подтверждаются более ранним исследованием, где изучались размеры тела (соматотип, по классификации Sorensen et al., 1983) и рост в возрасте 8 лет, в период менархе и в 20–25 лет. Было установлено, что соматотип (в баллах от 1 до 8) обратно пропорционален риску возникновения эндометриоза для всех возрастных групп. Наиболее высокие женщины (занимающие самые верхние quartили роста) имели значительно большие риски развития эндометриоза по сравнению с женщинами в самых низких quartилих (<158 см) (162–164 см: отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,46; ≥165 см: ОШ 1,33; 95% ДИ 1,18–1,49,  $P < 0,0001$ ) [12]. Результаты других исследований демонстрируют, что женщины с низким ИМТ и коэффициентом соотношения окружности талии и бедер <0,60, имеют более высокий риск развития эндометриоза [13, 14]. В исследовании по сравнению антропометрических данных пациенток с эндометриозом и здоровых женщин контрольной группы было обнаружено, что вероятность наличия заболевания при одинаковом росте больше при меньших значениях следующих показателей: массы тела (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88); толщины кожной складки под лопаткой (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,65–0,98); окружности талии и бедер (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,64–0,98 и ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94 соответственно); общей площади плеча и мышц плеча (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94 и отношение рисков (ОР) 0,74;

95% ДИ 0,59–0,93 соответственно) и ИМТ (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93) [15]. Метаанализ, включающий результаты 11 работ (2 когортных и 9 исследований случай-контроль), показал, что более высокий ИМТ коррелирует с более низким риском эндометриоза. Общий анализ продемонстрировал снижение риска эндометриоза на 33% на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличения ИМТ [16].

Несмотря на имеющиеся исследования, демонстрирующие взаимосвязь ИМТ, соматотипа и роста с эндометриозом, убедительных данных, которые бы объясняли эту ассоциацию, получено не было. Более того, известно, что на формирование соматотипа в детстве влияют не только эстрогены, но и целый ряд других факторов, включая генетическую предрасположенность, социальный статус семьи, характер питания, подверженность инфекциям, гормональный профиль и другие [12]. Тем не менее в литературе можно найти ряд возможных объяснений указанной взаимосвязи. Так, есть предположение, что низкий ИМТ связан с относительно более низким внутрибрюшным давлением. Это облегчает обратную регургитацию менструальной крови из полости матки, что является базовой патогенетической концепцией развития эндометриоза. Другим объяснением могут служить классические симптомы эндометриоза – дисменорея, ХТБ, которые наряду с нередко сопутствующими желудочно-кишечными расстройствами (тошнота, диарея) могут привести к потере аппетита и ограничению приема пищи [14]. Данные литературы демонстрируют также, что эндометриоз может влиять на ИМТ за счет воздействия на адипоциты и жировой обмен. Так, в экспериментальном исследовании на мышах с индуцированным эндометриозом было показано, что при эндометриозе имеют место снижение прибавки массы тела и наличие меньшего количества жировой ткани в организме, по сравнению с контрольными животными, которым было выполнено «ложное» хирургическое вмешательство. Исследователи установили повышение экспрессии 4 генов – *Syp2r1*, *Fabp4*, *Mrc1* и *Rock2*, связанных с потерей веса, и снижение экспрессии 2 генов, связанных с ожирением, – *Igfbp1* и *Mmd2*. Это указывает на возможное влияние эндометриоза на метаболические изменения в организме, способствующие снижению массы тела [17]. В другом исследовании на животных подобные фенотипические проявления объяснялись уменьшением числа клеток-предшественников адипоцитов, что могло препятствовать увеличению количества жировой ткани у мышей [18]. Высказываются предположения, что у женщин с эндометриозом имеются изменения и на уровне самих адипоцитов. Обнаружено, что ингибирование микроРНК *Let-7b*, наблюдаемое при эндометриозе, способно влиять на экспрессию метаболических генов жировых клеток и снижение их пролиферативной способности [18]. Известно, что избыточная экспрессия мРНК *Let-7b* ассоциирована с развитием инсулинорезистентности и нарушением толерантности к глюкозе [19]. Таким образом, изменение экспрессии ряда микроРНК, наряду с влиянием генетических факторов, может рассматриваться в качестве возможных механизмов, отражающих связь эндометриоза с низким ИМТ.

При эндометриозе наблюдается повышение уровня некоторых адипокинов в сыворотке крови, в частности, лептина – пептидного гормона, секретирующегося преимущественно в белой жировой ткани, участвующего в регуляции энергетического обмена и подавлении аппетита [20]. Данные литературы демонстрируют, что при эндометриозе могут диагностироваться более высокие уровни лептина, хотя четкая взаимосвязь со степенью его распространения не прослеживается [21–23]. Так, в одном из исследований более низкие концентрации лептина наблюдались при распространенном процессе в сравнении с ранними стадиями заболевания, что не имело патогенетического обоснования, но объяснялось авторами широкой вариабельностью значений сывороточного уровня лептина [22]. В другом исследовании, схожем по дизайну, куда были включены женщины с одинаковым ИМТ, было выявлено прогрессивное увеличение концентрации лептина от I к IV стадии эндометриоза [23].

Стоит отметить, что лептин, помимо своей основной функции – влияния на энергетический обмен, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [24, 25], а также в повышении митотической активности эутопического и эктопического эндометрия, что наблюдается и при эндометриозе [26]. Как показали исследования, лептин может синтезироваться не только в адипоцитах, но и в ткани яичников, плаценте и эндометрии [27]. По некоторым данным, в образцах ткани эндометриом экспрессия лептина достигала 100%, в то время как в нормальном эндометрии этот показатель составлял лишь 59,5%. Это дает возможность предположить, что эндометриоидная ткань может служить дополнительным источником продукции этого пептида. Выявлено также, что при эндометриозе, независимо от ИМТ и стадии заболевания, повышена экспрессия рецепторов к лептину (72,7% – при эндометриозе и 33,3% – в группе контроля) [28]. На основании этого можно высказать предположение, что у женщин с эндометриозом даже при низких или нормальных концентрациях лептина может наблюдаться его избыточное влияние, ассоциированное с низкими показателями ИМТ. Хотя при ожирении высокие уровни сывороточного лептина не оказывают подобного эффекта, что во многом объясняется феноменом лептинорезистентности [29]. Данные систематического обзора и метаанализа, опубликованного коллективом ученых из разных стран Европы в 2021 г., демонстрируют, что у пациенток с эндометриозом выявляются более высокие концентрации лептина и в перитонеальной жидкости, в сравнении с контролем [27]. Таким образом, уточнение антропометрических данных пациенток с эндометриозом и изучение показателей жирового обмена представляются важными с клинической точки зрения для совершенствования подходов к ранней диагностике этого заболевания.

## АКНЕ

*Acne vulgaris* является полиэтиологическим заболеванием, в генезе которого важную роль играют хроническое воспаление, избыток андрогенов

нов, а также изменение состава микробиоты кожи со сдвигом в сторону увеличения бактерий рода *Cutibacterium* [30]. Пациентки с эндометриозом часто имеют кожные проявления андрогенизации в виде акне и себореи. В литературе имеется ряд исследований, демонстрирующих эту взаимосвязь. Так, было установлено, что у подростков с акне тяжелой степени риск развития эндометриоза был на 20% выше в сравнении со здоровыми девушками (ОР 1,20; 95% ДИ 1,08–1,32) [31]. В недавнем исследовании, проведенном в Италии, были получены данные о двукратном повышении частоты акне среди пациенток с эндометриозом (ОР 2,5; 95% ДИ 1,1–5,7;  $p=0,025$ ). Результаты многомерного логистического регрессионного анализа показали, что наличие акне в подростковом возрасте связано с повышенным риском развития эндометриоза наравне с такими хорошо известными клиническими проявлениями заболевания, как ХТБ, диспареуния  $\geq 3$  баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и дисхезия. Авторами этого исследования была разработана модель предикции эндометриоза, имеющая чувствительность 90,2% и специфичность 75% [32]. Ассоциацию эндометриоза и акне можно объяснить близостью расположения на хромосоме 8q24 полиморфного локуса rs4133274, связанного с тяжелым проявлением акне у подростков (ОШ 4,01; 95% ДИ 2,37–6,82) [33] и гена *c-MYC*, связанного с клеточной пролиферацией эндометриоидной ткани [34, 35]. При этом полиморфный локус rs4133274 расположен всего на 72 тысячи пар нуклеотидов выше гена *MYC* на хромосоме 8q24 [33], что может указывать на возможное сцепленное наследование обоих признаков. Связь эндометриоза с акне объясняют также и с других позиций. Полагают, что лептин может участвовать в патогенезе акне за счет усиления продукции интерлейкина-6, -8 и ряда других провоспалительных цитокинов в себоцитах [36]. Таким образом, несмотря на отсутствие убедительной патогенетической взаимосвязи эндометриоза и акне, их наличие, наряду с низким ИМТ, можно рассматривать в качестве возможных фенотипических маркеров эндометриоза, обосновывающих поиск других характерных признаков данного заболевания.

## Мигрень

Эндометриоз часто ассоциирован с мигренью, о чем свидетельствуют данные большого числа научных исследований. Мигрень, как и эндометриоз, достаточно распространенное генетически-детерминированное заболевание, частота которого варьирует от 2,6 до 21,7%, составляя в среднем 12% в популяции [37]. Установлено, что риск эндометриоза значительно выше у женщин с мигренью (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,43–4,79) [38]; более тяжелые формы эндометриоза встречаются в 4,6 раза чаще (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,7–8,1), а аденомиоз – в 5 раз чаще [39].

Стоит отметить наличие общих факторов риска возникновения этих заболеваний, таких как ранний возраст менархе, обильные менструальные кровотечения, циклический характер болей и связь с менстру-

альным циклом [40–42]. Исследование, проведенное в группе подростков, продемонстрировало, что при эндометриозе ранний возраст менархе ( $\leq 11$  лет) был характерен для 51,2% девушек с мигренью и для 39,6% – при ее отсутствии. В противоположность этому при позднем менархе ( $\geq 14$  лет) в сравнении с ранним мигрень выявлялась на 70% реже (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,12–0,92) [43]. Известна также связь мигрени с менструальным циклом. Так, около 50% женщин с мигренью сообщают о возникновении приступов головной боли в дни менструации [44]. Результаты одного из исследований показали, что в когорте пациенток с мигренью эндометриоз встречается в 20% случаев при менструально-ассоциированной мигрени, в 17% – при истинной менструальной мигрени и лишь в 12% – при неменструальной мигрени [45]. Роль женских половых гормонов в генезе мигренозной головной боли подтверждается данными об уменьшении ее частоты и интенсивности во время беременности [42], фактом негативного влияния комбинированных оральные контрацептивов как на возникновение, так и на усугубление уже имеющейся головной боли [46] и положительного влияния прогестагенов на интенсивность приступов мигрени [47].

Крупные исследования на близнецах демонстрируют, что наследуемость мигрени составляет от 30 до 60% [48], а эндометриоза – около 50% [49], что говорит о существенном вкладе генетических факторов в этиологию обоих заболеваний. В другом исследовании, включающем 815 монозиготных и 457 дизиготных пар близнецов женского пола, были получены данные о том, что при эндометриозе вероятность развития мигрени повышалась примерно в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,12–2,21;  $P=0,009$ ). При этом между эндометриозом и мигренью отмечалась значительная аддитивная генетическая корреляция ( $r_g=0,27$ ; 95% ДИ 0,06–0,47) и двумерная наследуемость ( $\chi^2=0,17$ ; 95% ДИ 0,08–0,27) в отсутствие достоверных доказательств влияния факторов окружающей среды [50]. С учетом и других имеющихся данных о возможной коморбидности эндометриоза и мигрени [38, 39, 51], встает вопрос о существовании общих аллелей или генов, наличием которых можно было бы объяснить столь частое их сочетание. Для подтверждения этой гипотезы было проведено исследование, определено 196 генов, потенциально связанных как с эндометриозом, так и с мигренью. Были определены однонуклеотидные полиморфизмы, характерные для обоих заболеваний, кодирующие такие характеристики менструального цикла, как возраст наступления менархе и менопаузы, продолжительность менструального цикла и другие. При этом авторы выделили 3 потенциальных гена-кандидата – *ARL14EP* (локус 11p14.1), *TRIM32* (локус 9q33.1) и *SLC35G6* (локус 17p13.1), роль которых в коморбидности мигрени и эндометриоза ранее не была определена [52]. В рамках другого исследования обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы в генах рецепторов эстрогена 1-го и 2-го типов (*ESR1* и *ESR2*) – rs2234693 (Pvull), rs9340799 (Xbal) и rs4986938 (AluI), предположительно связанные с обоими заболеваниями [53].

Ведущим клиническим проявлением мигрени и эндометриоза является болевой синдром. Одним из значимых механизмов формирования боли, характерной для обоих заболеваний, является центральная сенситизация. Роль центральных механизмов в генезе тазовой боли наглядно демонстрируется при проведении магнитно-резонансной томографии. У пациенток с симптомным эндометриозом можно визуализировать связь передних отделов островка – области, где происходит обработка боли, – с другими областями головного мозга, а также обнаружить более высокий уровень нейротрансмиттеров, способствующих усилению связи между передним островком и медиальной префронтальной корой, являющейся зоной модуляции боли [54]. С помощью шкалы центральной сенситизации (ШЦС) было установлено, что у пациенток с эндометриозом и мигренью балл ШЦС был значительно выше по сравнению с группой контроля с отсутствием мигрени ( $39,49 \pm 2,096$  против  $26,21 \pm 1,872$ ;  $p < 0,001$ ), а также был более выраженным болевой синдром (дисменорея  $97,3$  и  $65,86\%$ ,  $p = 0,001$ ; диспареуния  $51,4$  и  $29,3\%$ ,  $p = 0,056$ ; ХТБ  $13,88$  и  $2,44\%$   $0,001$ , индекс тазовой боли  $3,0054 \pm 1,19$  и  $1,17 \pm 1,03$ ,  $p = 0,03$ ) в отсутствие статистически значимой разницы между формами эндометриоза [55]. Подводя итоги вышесказанному, можно заключить, что наличие жалоб на головные боли по типу мигрени может служить обоснованным поводом для выявления эндометриоза, в особенности при наличии сопутствующей клинической симптоматики заболевания.

### Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство, проявляющееся периодической абдоминальной болью, связанной с актом дефекации или изменениями частоты и характера стула. Учитывая достаточно широкую распространенность СРК в популяции ( $9,8$ – $12,8\%$ ), в 1992 г. были разработаны римские критерии, позволяющие диагностировать данное патологическое состояние клинически. СРК устанавливается при частоте вышеуказанных симптомов не менее 1 раза в неделю в течение последних 3 месяцев, при этом вышеуказанные жалобы должны быть выявлены не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [56]. По данным литературы, СРК диагностируется более чем в 3 раза чаще у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [57], а среди подростков вероятность наличия СРК увеличивается до 5 раз ( $95\%$  ДИ  $2,13$ – $13,0$ ) [58]. Этиология СРК остается до конца не изученной. Считается, что это мультифакторное заболевание, в развитии которого играют роль хроническое воспаление, дисбиоз, изменение проницаемости кишечника с транслокацией бактериальных эндотоксинов в просвет кишки, нарушение иммунной регуляции, дисфункция оси мозг-кишечник и ряд других механизмов [59]. Дисбиотические нарушения и липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий способствуют продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, что является одним из патогенетических механизмов

формирования как СРК, так и эндометриоза [60, 61]. В основе взаимосвязи СРК и эндометриоза могут лежать не только воспалительные, но и гормональные нарушения ввиду присутствия ГнРГ-содержащих нейронов и рецепторов ЛГ в кишечнике. Об этом может свидетельствовать более частое обострение желудочно-кишечных симптомов во время менструации и преимущественная распространенность СРК среди женщин по сравнению с мужчинами [62, 63].

Другим патогенетическим механизмом, объясняющим связь эндометриоза с СРК, является наличие висцеральной гиперчувствительности. Известно, что существует тесная взаимосвязь между висцеральными органами и их иннервацией за счет конвергенции афферентных путей на уровне спинного мозга и в высших мозговых структурах. Эта конвергенция способствует перекрестной реактивности, ввиду чего клинически сложно разделить ХТБ и СРК, а также определить исходную локализацию болевого синдрома [64]. Установлено, что перерастяжение стенки кишечника, характерное для СРК, приводит к активации афферентных нервных волокон, что может давать болевой синдром даже у пациенток в отсутствие глубокого и колоректального эндометриоза. Это может объяснять, почему женщины без распространенного патологического процесса часто жалуются на выраженные симптомы, несоизмеримые степени их заболевания [65]. Установлено, что у подростков с тяжелой ациклической тазовой болью СРК встречается в  $35,7$  раза чаще в сравнении с контрольной группой ( $95\%$  ДИ  $4,67$ – $272,6$ ). Увеличение показателя ациклической боли на 1 балл по ВАШ повышало вероятность наличия СРК на  $31\%$  (скорректированное ОШ  $1,31$ ;  $95\%$  ДИ  $1,18$ – $1,47$ ) [58].

Эндометриоз нередко сопряжен не только с СРК, но и такими желудочно-кишечными симптомами, как вздутие живота, тошнота, рвота, имеющими тенденцию к прогрессированию во время менструации [62]. Данные научных исследований демонстрируют, что подобная симптоматика нередко сопряжена с глубоким и колоректальным эндометриозом [66], и в этих случаях можно говорить об органической природе этих проявлений. При инфильтрации стенки кишки эндометриоидными очагами возникает локальное простагландин-опосредованное воспаление, иногда – механическая кишечная непроходимость и/или рецидивирующие микрокровоизлияния [62]. Таким образом, несмотря на наличие коморбидности эндометриоза и СРК, важное значение имеют дифференциальная диагностика последнего, в том числе с использованием римских критериев и дополнительных неинвазивных методов обследования, а также – скрининг на тяжелые формы эндометриоза при наличии желудочно-кишечных симптомов.

### Заключение

Информация о коморбидности эндометриоза как с гинекологическими заболеваниями, так и с негинекологическими, наиболее значимые из которых послужили темой для обсуждения в данном обзоре, является важной не только для гинекологов, но и для врачей других специальностей, поскольку

может служить основой правильного консультирования пациенток на начальном этапе обследования. Это будет способствовать сокращению времени до постановки диагноза и минимизации применения инвазивных методов исследования. Коморбидность эндометриоза с мигренью и СРК указывает на важность проведения «двойного скрининга» на выявление эндометриоза при наличии хотя бы одного из перечисленных сопутствующих состояний. Акцентирование внимания врачей на ИМТ пациенток с эндометриозом и проявлениях клинической гиперандрогении может определить «окно ранних возможностей», что позволит оптимизировать тактику ведения для снижения риска развития тяжелых форм заболевания за счет своевременного начала терапии.

## Литература/References

1. Meuleman C., Vandenaabee B., Fieuws S., Spiessens C., Timmerman D., D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil. Steril.* 2009; 92(1): 68-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>.
2. Choi E.J., Cho S.B., Lee S.R., Lim Y.M., Jeong K., Moon H.S., Chung H. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017; 60(6): 579-86. <https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.579>.
3. Giudice L.C. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(25): 2389-98. <https://dx.doi.org/10.1056/nejmcpl000274>.
4. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C. et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2019; 112(4, Suppl. 1): e137-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.082>.
5. Chapron C., Lafay-Pillet M.C., Santulli P., Bourdon M., Maignien C., Gaudet-Chardonnet A. et al. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. *EClinicalMedicine.* 2022; 44: 101263. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101263>.
6. Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Прокуряков К.В., Качановский М.С. Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при хронической неспецифической боли в шее и спине. *Российский журнал боли.* 2021; 19(3): 12-20. [Bakhtadze M.A., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Proskuryakov K.V., Kachanovsky M.S. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic nonspecific neck and back pain. *Russian journal of pain.* 2021; 19(3): 12-20. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/pain20211903112>.
7. Surrey E.S., Soliman A.M., Johnson S.J., Davis M., Castelli-Haley J., Snabes M.C. Risk of developing comorbidities among women with endometriosis: a retrospective matched cohort study. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018; 27(9): 1114-23. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2017.6432>.
8. Knific T., Vouk K., Vogler A., Osredkar J., Gsiöttner M., Wenzl R., Rižner T.L. Models including serum CA-125, BMI, cyst pathology, dysmenorrhea or dyspareunia for diagnosis of endometriosis. *Biomark. Med.* 2018; 12(7): 737-47. <https://dx.doi.org/10.2217/bmm-2017-0426>.
9. Eisenberg V.H., Decter D.H., Chodick G., Shalev V., Weil C. Burden of endometriosis: infertility, comorbidities, and healthcare resource utilization. *J. Clin. Med.* 2022; 11(4): 1133. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11041133>.
10. Rogers P.A., Adamson G.D., Al-Jefout M., Becker C.M., D'Hooghe T.M., Dunselman G.A. et al.; WES/WERF Consortium for Research Priorities in Endometriosis. Research priorities for endometriosis. *Reprod. Sci.* 2017; 24(2): 202-26. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719116654991>.
11. Aarestrup J., Jensen B.W., Ulrich L.G., Hartwell D., Trabert B., Baker J.L. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Ann. Hum. Biol.* 2020; 47(2): 173-80. <https://dx.doi.org/10.1080/03014460.2020.1727011>.
12. Farland L.V., Missmer S.A., Bijon A., Gusto G., Gelot A., Clavel-Chapelon F. et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum. Reprod.* 2017; 32(8): 1732-42. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex207>.
13. Kim H.J., Lee H.S., Kazmi S.Z., Hann H.J., Kang T., Cha J. et al. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. *BJOG.* 2021; 128(12): 1938-48. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16769>.
14. Holdsworth-Carson S.J., Dior U.P., Colgrave E.M., Healey M., Montgomery G.W., Rogers P.A., Girling J.E. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2018; 10(2): 79-87. <https://dx.doi.org/10.1177/2284026518773939>.
15. Backonja U., Hediger M.L., Chen Z., Lauver D.R., Sun L., Peterson C.M., Buck Louis G.M. Beyond body mass index: using anthropometric measures and body composition indicators to assess odds of an endometriosis diagnosis. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(9): 941-50. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2016.6128>.
16. Liu Y., Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(29): 46928-36. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
17. Goetz L.G., Mamillapalli R., Taylor H.S. Low body mass index in endometriosis is promoted by hepatic metabolic gene dysregulation in mice. *Biol. Reprod.* 2016; 95: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.142877>.
18. Zolbin M.M., Mamillapalli R., Nematian S.E., Goetz L., Taylor H.S. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1). <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0480-0>.
19. Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A.V., Shinoda G., Shah S.P., Einhorn W.S. et al. DIAGRAM Consortium; MAGIC Investigators, Altschuler D, Daley GQ. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell.* 2011; 147(1): 81-94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033>.
20. Picó C., Palou M., Pomar C.A., Rodríguez A.M., Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23(1): 13-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5>.
21. Gonçalves H.F., Zendron C., Cavalcante F.S., Aiceles V., Oliveira M.A., Manaia J.H., Babinski M.A., Ramos C.F. Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis. *J. Ovarian Res.* 2015; 8: 53. <https://dx.doi.org/10.1186/s13048-015-0180-0>.
22. Zhao Z., Wu Y., Zhang H., Wang X., Tian X., Wang Y. et al. Association of leptin and adiponectin levels with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37(7): 591-9. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1878139>.
23. Hussein S.S., Farhan F.S., Ibrahim Ali A. Serum leptin as a marker for severity of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Int.* 2020; 2020: 6290693. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/6290693>.
24. Kiernan K., MacIver N.J. The role of the adipokine leptin in immune cell function in health and disease. *Front Immunol.* 2021; 11: 622468. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.622468>.
25. Bedaiwy M.A., Falcone T., Goldberg J.M., Sharma R.K., Nelson D.R., Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum. Reprod.* 2006; 21(3): 788-91. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei376>.
26. Wu M.H., Chuang P.C., Chen H.M., Lin C.C., Tsai S.J. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8(5): 456-64. <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/8.5.456>.

27. Kalaitzopoulos D.R., Lempesis I.G., Samartzis N., Kolovos G., Dedes I., Daniilidis A. et al. Leptin concentrations in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 146: 103338. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2021.103338>.
28. Choi Y.S., Oh H.K., Choi J.H. Expression of adiponectin, leptin, and their receptors in ovarian endometrioma. *Fertil. Steril.* 2013; 100(1): 135-41.e1-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.019>.
29. Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019; 11(11): 2704. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11112704>.
30. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации «Акне вульгарные». 2020. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical guidelines "Acne vulgaris". 2020. (in Russian)].
31. Xie J., Kvskoff M., Li Y., Zhang M., Qureshi A.A., Missmer S.A., Han J. Severe teenage acne and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(11): 2592-9. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu207>.
32. Ricci G., Castelpetra E., Romano F., Di Lorenzo G., Zito G., Ronfani L. et al. Case-control study to develop and validate a questionnaire for the secondary prevention of endometriosis. *PLoS One.* 2020; 15(3): e0230828. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230828>.
33. Zhang M., Qureshi A.A., Hunter D.J., Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European-Americans. *Hum. Genet.* 2014; 133(3): 259-64. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1374-4>.
34. Pellegrini C., Gori I., Achdari C., Hornung D., Chardonnes E., Wunder D. et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(5): 1200-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.056>.
35. Khan M.A., Sengupta J., Mittal S., Ghosh D. Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 84. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-84>.
36. Törőcsik D., Kovács D., Camera E., Lovász M., Cseri K., Nagy G.G. et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(6): 1326-35. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13229>.
37. Yeh W.Z., Blizzard L., Taylor B.V. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav.* 2018; 8(6): e00950. <https://dx.doi.org/10.1002/brb3.950>.
38. Maitrot-Mantelet L., Hugon-Rodin J., Vatel M., Marcellin L., Santulli P., Chapron C., Plu-Bureau G. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. *Cephalalgia.* 2020; 40(6): 606-13. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102419893965>.
39. Wu Y., Wang H., Chen S., Lin Y., Xie X., Zhong G., Zhang Q. Migraine is more prevalent in advanced-stage endometriosis, especially when Co-occurring with adenomyosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 12: 814474. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.814474>.
40. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., Dyb G., Holmen T., Stovner L. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. The Head-HUNT Studies. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(2): 321-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03143.x>.
41. Tiejen G.E., Conway A., Utley C., Gunning W.T., Herial N.A. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache.* 2006; 46(2): 422-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00290.x>.
42. Petrovski B.É., Vevik K.G., Lundqvist C., Eberhard-Gran M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: A longitudinal population-based study. *J. Headache Pain.* 2018; 19(1): 27. <https://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0853-3>.
43. Miller J.A., Missmer S.A., Vitonis A.F., Sarda V., Laufer M.R., DiVasta A.D. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(4): 685-90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.016>.
44. Karlı N., Baykan B., Ertaş M., Zarifoğlu M., Siva A., Saip S., Ozkaya G. Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J. Headache Pain.* 2012; 13(7): 557-65. <https://dx.doi.org/10.1007/s10194-012-0475-0>.
45. Табеева Г.П., Громова С.А., Корешикина М.И. Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и менеструальной мигренью. *Проблемы женского здоровья.* 2013; 8(3): 44-51. [Tabeeva G.R., Gromova S.A., Koreshkina M.I. Gynecological pathology in patients with menstrual and non-menstrual migraines. *Women's health problems.* 2013; 8(3): 44-51 (in Russian)].
46. Merki-Feld G.S., Caveng N., Speiermann G., MacGregor E.A. Migraine start, course and features over the cycle of combined hormonal contraceptive users with menstrual migraine - temporal relation to bleeding and hormone withdrawal: a prospective diary-based study. *J. Headache Pain.* 2020; 21(1): 81. <https://dx.doi.org/10.1186/s10194-020-01150-1>.
47. Merki-Feld G.S., Imthurn B., Gantenbein A.R., Sandor P. Effect of desogestrel 75 µg on headache frequency and intensity in women with migraine: a prospective controlled trial. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2019; 24(3): 175-81. <https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1605504>.
48. Mulder E.J., Van Baal C., Gaist D., Kallela M., Kaprio J., Svensson D.A. et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res.* 2003; 6(5): 422-31. <https://dx.doi.org/10.1375/136905203770326420>.
49. Saha R., Pettersson H.J., Svedberg P., Olovsson M., Bergqvist A., Marions L. et al. Heritability of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 947-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>.
50. Nyholt D.R., Gillespie N.A., Merikangas K.R., Treloar S.A., Martin N.G., Montgomery G.W. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet. Epidemiol.* 2009; 33(2): 105-13. <https://dx.doi.org/10.1002/gepi.20361>.
51. Jenabi E., Khazaei S. Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. *Women Health.* 2020; 60(8): 939-45. <https://dx.doi.org/10.1080/03630242.2020.1779905>.
52. Adewuyi E.O., Sapkota Y., Auta A., Yoshihara K., Nyegaard M., Griffiths L.R. et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes (Basel).* 2020; 11(3): 268. <https://dx.doi.org/10.3390/genes11030268>.
53. van der Vaart J.F., Merki-Feld G.S. Sex hormone-related polymorphisms in endometriosis and migraine: a narrative review. *Womens Health (Lond).* 2022; 18: 17455057221111315. <https://dx.doi.org/10.1177/17455057221111315>.
54. As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilke T., Clauw D.J., Napadow V., Harris R.E. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J. Pain.* 2016; 17(1): 1-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.008>.
55. Багирова У.А., Чернуха Г.Е., Филатова Е.Г. Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13(1): 31-7. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-31-37>. [Bagirova U.A., Chernukha E.G., Filatova E.G. Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021; 13(1): 31-7. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-31-37>.
56. Lacy B., Patel N. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J. Clin. Med.* 2017; 6: 99. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm6110099>.
57. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P.A., Esposito G., Barretta M. et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 303(1): 17-25. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05797-8>.
58. DiVasta A.D., Zimmerman L.A., Vitonis A.F., Fadayomi A.B., Missmer S.A. Overlap between irritable bowel syndrome diagnosis and endometriosis in adolescents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19(3): 528-37.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.014>.
59. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(7): 712-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.

60. Huang H.L., Zhu J.Q., Yang L.S., Wu Q., Shou D.W., Chen H.T. et al. Fecal microbiota transplantation combined with a low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome with predominant diarrhea. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 5121496. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/5121496>.
61. Чернуха Г.Е., Пронина В.А., Припутневич Т.В. Микробиота кишечника и репродуктивного тракта при эндометриозе. *Акушерство и гинекология.* 2022; 8: 22-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.22-29>. [Chernukha G.E., Pronina V.A., Priputnevich T.V. Gut and genital microbiota in endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2022; 8: 22-9 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.22-29>.
62. Ek M., Roth B., Ekström P., Valentin L., Bengtsson M., Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. *BMC Womens Health.* 2015; 15: 59. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0213-2>.
63. Gee K.A., Gonlachanvit S., Ghoshal U.C., Chua A.S.B., Miwa H., Wu J. et al. Second Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 25(3): 343-62. <https://dx.doi.org/10.5056/jnm19041>.
64. Ek M., Roth B., Bengtsson M., Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms in women with endometriosis and microscopic colitis in comparison to irritable bowel syndrome: A Cross-Sectional Study. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021; 32(10): 819-27. <https://dx.doi.org/10.5152/tjg.2020.19583>.
65. Issa B., Onon T.S., Agrawal A., Shekhar C., Morris J., Hamdy S., Whorwell P.J. Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? *Gut.* 2011; 61(3): 367-72. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300306>.
66. Reh L.M., Darici E., Montanari E., Keckstein J., Senft B., Dauser B., Hudelist G. Differences in intensity and quality of bowel symptoms in patients with colorectal endometriosis : An observational cross-sectional study. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2022; 134(21-22): 772-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s00508-022-02088-x>.

Поступила 25.10.2022

Принята в печать 28.12.2022

Received 25.10.2022

Accepted 28.12.2022

**Сведения об авторах:**

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, гл.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Галина Евгеньевна Чернуха, c-galina1@yandex.ru

**Authors' information:**

Galina E. Chernukha, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Veronika A. Pronina, obstetrician-gynecologist, PhD student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Corresponding author: Galina E. Chernukha, c-galina1@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023

З.К. БАТЫРОВА<sup>1</sup>, Е.В. УВАРОВА<sup>1,2</sup>, В.Д. ЧУПРЫНИН<sup>1</sup>,  
А.В. АСАТУРОВА<sup>1</sup>, З.Х. КУМЫКОВА<sup>1</sup>, Д.А. КРУГЛЯК<sup>1</sup>, М.С. ГОТЬЕ<sup>3</sup>

## ОБСТРУКЦИЯ ГЕМИВЛАГАЛИЩА (СИНДРОМ ОНVIRA) ИЛИ МАТОЧНО-ВЛАГАЛИЩНАЯ ПЕРЕГОРОДКА И ИПСИЛАТЕРАЛЬНАЯ МОЧЕВАЯ АНОМАЛИЯ?

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

*В представленном обзоре анализируются современные данные о клинической картине, новых подходах к диагностике и лечению пороков развития мочеполовых органов у женщин (ОНVIRA или синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха).*

*В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по рассматриваемой теме и опубликованных в последние годы.*

*Приведен анализ современного состояния проблемы в изучаемой области. Систематизированы данные по диагностике и ведению пациенток с редким ассоциативным состоянием, выделены дальнейшие направления, требующие углубленного изучения.*

**Заключение:** Представленные исследования указывают на необходимость пересмотра наименования синдрома Херлина–Вернера–Вундерлиха и акронима ОНVIRA в пользу обструктивной маточно-влагалищной перегородки и ипсилатеральной мочевого аномалии. Подчеркнута важная роль и необходимость широкого внедрения визуальных методов диагностики и мини-инвазивных технологий хирургического лечения при ведении таких больных с целью повышения эффективности оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** ОНVIRA, обструкция гемивлагалища, маточно-влагалищная перегородка, ипсилатеральная мочевого аномалия, синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха, порок развития половых органов.

**Вклад авторов:** Батырова З.К., Готье М.С. — концепция; Батырова З.К., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Кругляк Д.А. — сбор и обработка материала; Батырова З.К. — написание текста; Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. — редактирование.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Батырова З.К., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Кумыкова З.Х., Кругляк Д.А., Готье М.С. Обструкция гемивлагалища (синдром ОНVIRA) или маточно-влагалищная перегородка и ипсилатеральная мочевого аномалия? Акушерство и гинекология. 2023; 1: 35-40  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.250>

©A group of authors, 2023

Z.K. BATYROVA<sup>1</sup>, E.V. UVAROVA<sup>1,2</sup>, V.D. CHUPRYNIN<sup>1</sup>,  
A.V. ASATUROVA<sup>1</sup>, Z.KH. KUMYKOVA<sup>1</sup>, D.A. KRUGLYAK<sup>1</sup>, M.S. GAUTIER<sup>3</sup>

## OBSTRUCTED HEMIVAGINA (OHVIRA SYNDROME) OR UTEROVAGINAL SEPTUM AND IPSILATERAL RENAL ANOMALY?

<sup>1</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*This review analyzes an update on the clinical presentations of female genitourinary malformations (OHVIRA or Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome) and new approaches to their diagnosis and treatment.*

*The review includes data from foreign and Russian articles found in PubMed on the topic under consideration and published in recent years.*

*The state-of-the-art in the area under study is analyzed. The data on the diagnosis and management of patients with the rare associative state are systematized; further areas that require in-depth study are identified.*

**Conclusion:** The presented studies indicate that there is a need to revise the name of the Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome and the acronym OHVIRA in favor of uterovaginal septum and ipsilateral renal anomaly. The important role of and need for the widespread introduction of visual diagnostic methods and minimally

*invasive surgical treatment technologies in the management of these patients in order to improve the efficiency of medical care are emphasized.*

**Keywords:** *OHVIRA, obstructed hemivagina, uterovaginal septum, ipsilateral renal anomaly, Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome, genital malformation.*

**Authors' contributions:** Batyrova Z.K., Gautier M.S. – concept; Batyrova Z.K., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kruglyak D.A. – material collection and processing; Batyrova Z.K. – writing the text; Uvarova E.V., Kumykova Z.Kh. – editing.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Funding:** The investigation has not been sponsored.

*For citation: Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kumykova Z.Kh., Kruglyak D.A., Gautier M.S. Obstructed hemivagina (OHVIRA syndrome) or uterovaginal septum and ipsilateral renal anomaly? Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 35-40 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.250>*

По литературным данным, с обструктивными аномалиями женских половых органов рождаются примерно 0,1–3,8% женщин [1].

Существует множество предложенных систем классификации. При этом основная их масса, как правило, фокусирует внимание на оценке строения тела матки, добавляя остальные варианты пороков, в лучшем случае – в качестве дополнительных критериев.

В 2021 г. была опубликована интерактивная классификация пороков развития ASRM. Однако рабочая группа указывает на возможность повторения вариантов. Так, например, пороки влагалища могут быть как при двурогой, так и при перегородчатой матке, и так далее [2].

Большинство классификаций не позволяет прицельно рассматривать аномалии развития влагалища, что затрудняет диагностический поиск и последующий выбор эффективного лечения.

В этой связи особое место среди врожденных пороков половых органов занимает синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха (ХВВ) – ассоциация удвоенной матки, обструкции гемивлагалища и агенезии ипсилатеральной почки, составляющий, по различным данным, 0,16–10% всех пороков половых органов [3].

В 2007 г. обнаружено, что у некоторых женщин аномалия мочевой системы может характеризоваться не агенезией, а дисплазией ипсилатеральной почки, в связи с чем было предложено именовать порок-ассоциацию акронимом OHVIRA – обструкция гемивлагалища и ипсилатеральная почечная аномалия.

Точная распространенность синдрома до сих пор неизвестна. Существуют разные данные с колебаниями от 1:2000 до 1:28 000 живорожденных детей [4].

Этиологические причины не ясны и практически не изучены.

Не вызывает сомнения, что ассоциативное состояние, характеризующееся аномалиями мочеполовых органов, возникает в результате сочетанного поражения как парамезонефральных (мюллеровых), так и мезонефральных (вольфовых) протоков [1].

Известен синдром Циннера, являющийся крайне редкой патологией у мужчин, впервые описанный в 1914 г. как аномалия развития протока первичной почки (мезонефроса) и включающий одностороннюю почечную аплазию, кисту семенного пузырька на стороне отсутствия почки и обструкцию семявы-

носящего протока [5–7]. Учитывая клиническую схожесть вышеописанной патологии, некоторые авторы предлагают именовать его OSVIRA по аналогии с OHVIRA, предлагая возможное мезонефрическое происхождение верхней трети влагалища; однако этот вопрос остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

Генетические причины возникновения порока не изучены. В доступной литературе найдена лишь одна публикация группы китайских авторов Li L. et al. (2021), которые провели первое и пока единственное полноэкзомное секвенирование биологического материала выделенной когорты пациенток, оказалось, что большинство выявленных мутаций принимают участие при реализации синдрома САКУТ (congenital anomalies kidney and urinary tract) [1]. Авторы подчеркнули, что необходимы дальнейшие, в том числе многоцентровые, исследования с вовлечением большего количества пациентов и членов их семей.

В обзоре [4] указано, что первую попытку систематизации порока обструктивного гемивлагалища в 1980 г. провели Rock et al., а в 2015 г. Lan Zhu, проанализировав клиническую картину 79 пациенток с синдромом ХВВ, предложил свою классификацию, основанную на наличии или отсутствии коммуникации гемиполостей.

Интересно, что с момента первого описания ХВВ до настоящего времени анатомические варианты синдрома существенно расширились. Установлено, что аномалия матки не ограничивается удвоением, а может быть представлена и двурогой или перегородчатой [8], обструкция может отмечаться не только в области гемивлагалища, но и на уровне удвоенной шейки и даже тела матки. Ипсилатеральный порок развития мочевой системы может быть представлен как агенезией, так и кистозной дисплазией почки, которая, по мнению некоторых авторов, является состоянием, предшествующим аплазии органа, а также дистопией почки и/или мочеточника, зачастую сопровождаемая его аномальным впадением в замкнутое влагалище или шейку матки, дивертикулум мочевого пузыря и даже удвоением проксимальной части уретры [4, 9–11].

Yu J.H. et al. (2021) описали клиническое наблюдение 12-летней девочки, проявления порока мочеполовых органов у которой не вписывались в типичное определение синдрома ХВВ или OHVIRA.

По данным комплексного обследования у пациентки обнаружили удвоенную матку с односторонней дисгенезией шейки, выпадающим в нее остаточным фрагментом расширенного дистального отдела мочеточника, агенезией влагалища, уретероцеле и агенезией правой почки с мультикистозно-диспластично измененной единственной левой почкой [12].

Интересно, что матка Роберта (Robert's Uterus), представляющая собой асимметричную перегородчатую матку, формирующую две гемиполости, одна из которых замкнута, а вторая сообщается с нормальной шейкой и влагалищем, иногда сочетается с ипсилатеральной аномалией мочевой системы: агенезией почки на стороне поражения [13, 14]. Подобное наблюдение указывает на возможную эмбриональную общность формирования OHVIRA, ХВВ и некоторых вариантов матки Роберта.

Все вышеописанное подчеркивает многообразие аномалий половых органов и необходимость нового обозначения вместо акронима OHVIRA для более четкого описания синдрома комплекса, например, **синдром обструктивной маточно-влагалищной перегородки и ипсилатеральной мочевой аномалии** (obstructive uterovaginal septum and ipsilateral urinary anomaly). Подобное определение указывает, что аномалия мочеполовых органов имеет два основных критерия: наличие обструктивной перегородки как на уровне тела, шейки, так и гемивлагалища; сочетание с ипсилатеральной аномалией мочевых органов, как почек, так и мочевых путей.

Чаще всего обструкцию гемивлагалища диагностируют в период полового созревания из-за боли в области таза и живота, прогрессирующей дисменорее с усилением через 12–18 месяцев от менархе, появления объемного образования в брюшной полости или промежности и ипсилатеральной агенезии почки; реже – у новорожденных, при обнаружении гидрокольпоса и/или объемного образования в малом тазу и промежности, а также аномалии мочевой системы при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Описаны случаи и поздней диагностики у взрослых с первичным бесплодием, пиометрой, непроходимостью мочевыводящих путей и ишиоректальным отеком [15].

Период от начала первых симптомов до установки диагноза составляет около 1,2 года, а назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и оральных контрацептивов без должного обследования может еще больше отсрочить постановку диагноза [9, 16, 17].

В 2022 г. авторы из Японии описали клиническое наблюдение результатов вскрытия 21-летней девушки, совершившей суицид, причиной которого, как оказалось по результатам аутопсии, была нестерпимая боль на фоне недиагностированного синдрома ХВВ [18]. Интересен также случай позднего выявления заболевания у женщины 41 года, которая обратилась с длительной тяжелой дисменореей. Учитывая регулярные менструации еще с подросткового возраста, пациентка наблюдалась с диагнозом ишиаса. Во взрослом возрасте пациентка забеременела, родила путем операции кесарева

сечения, но и тогда аномалия половых органов не была заподозрена. В связи с выраженным болевым синдромом она неоднократно обращалась к врачам. Учитывая изнуряющие боли, пациентка обратилась к психотерапевту и по поводу депрессивного состояния начала получать антидепрессанты. Лишь в возрасте 41 года, во время тотальной лапароскопической гистерэктомии в связи с неэффективностью лечения, выявлен синдром ХВВ [19].

Некоторые пациентки могут предъявлять жалобы на маточные кровотечения, однако возможны и урологические жалобы в виде задержки мочи, частого мочеиспускания. Не исключены межменструальные, в том числе гнойные, выделения из половых путей или бессимптомное течение, особенно при формировании свища в просвет полноценного влагалища, что повышает вероятность развития воспалительных заболеваний органов малого таза и грозных септических осложнений [19, 20].

Следует отметить, что у пациенток с синдромом ХВВ яичники на ипсилатеральной стороне могут быть дистопированы, в них нередко обнаруживают эндометриому. По данным одних авторов, эндометриоз сопутствует ХВВ у 10,3–13,6% [21], другие указывают пределы 8–17%, подчеркивая, что распространенность заболевания соответствует общепопуляционной. В некоторых источниках встречаются данные о резорбции эндометриоидных поражений после проведенного реконструктивного лечения, однако эта информация требует уточнения.

Как правило, обструктивный порок развития мочеполовых органов диагностируется при помощи визуальных методов. Трансабдоминальное или трансвагинальное УЗИ является ведущим и у 92,1% пациенток сочетается с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [22]; компьютерная томография выполняется у 1,7%, гистероскопия – у 1,7%, гистеросальпингография – у 0,9% пациенток. И лишь единичные публикации описывали лапароскопию как метод диагностики порока [9]. Большинство авторов указывают, что диагностическую лапароскопию следует проводить только если МРТ выполнить невозможно. Тем не менее при подозрении на патологию маточных труб, а также с целью лечения эндометриоидных поражений и тазовых спаек лапароскопия не теряет своей актуальности [3, 20, 23].

На важность МРТ как диагностического метода первой линии указал Zhang H. (2020), ретроспективно детально проанализировав данные протоколов МРТ и последующий хирургический диагноз и лечебную тактику у 40 пациенток. В результате обнаружено, что матка была удвоенной в 25 случаях (62,5%), перегородчатой – в 9 (22,5%) и двурогой – в 6 (15%). Диагноз аномалии развития матки по данным УЗИ в 33 случаях соответствовал данным МРТ. Порок был осложнен скоплением крови в гемиполости у 36 пациентов, но только у 9 был ипсилатеральный гематосальпинкс. Односторонняя перегородка влагалища была обнаружена в 30 случаях (75%), в остальных 10 (25%) была цервикальная атрезия при наличии одного влагалища (унилатеральная атрезия шейки матки). У 27 пациентов, получивших хирур-

гическое лечение, МРТ участков обструкции полностью соответствовала хирургическому диагнозу, а данные УЗИ были ошибочны у троих из их числа. Интересно, что у 9 пациентов, которые не были прооперированы, МРТ выявила свищи на уровне наружного зева или нижней части шеечной перегородки, которые не были обнаружены при гинекологическом осмотре. Во всех 40 случаях наблюдалась ипсилатеральная агенезия почек, а контралатеральная почка была гипертрофирована. На МРТ обнаружено 10 случаев ипсилатеральных аномалий мочеточника и/или паравагинальных кистозных структур. Было 4 случая простой эктопии ипсилатерального мочеточника, причем 3 впадали в замкнутое влагалище, а 1 – в шейку матки. Также имелись 2 случая простых ипсилатеральных паравагинальных кист. У 3 пациенток отмечены как ипсилатеральная эктопия мочеточника, так и паравагинальные кистозные образования. МРТ также выявила 1 случай ипсилатерального уретероцеле. Интересно, что общеизвестная форма синдрома ХВВ (удвоенная матка, замкнутое гемивлагалище и ипсилатеральная агенезия почек) была обнаружена в 18 случаях (45%) [20].

По данным Zhang J. et al. (2020), точность диагностики при помощи МРТ составила 100% [24]. В связи с вышеперечисленным большинство авторов указывают, что МРТ следует рассматривать как «золотой стандарт» и проводить всем пациенткам с обструктивными пороками перед оперативным вмешательством [25, 26].

Не вызывает сомнения, что ранняя диагностика и хирургическое вмешательство важны для облегчения симптомов, предотвращения осложнений и сохранения будущей фертильности [27].

Если раньше лапаротомическая гемигистерэктомия была частым решением, то в настоящее время подобное вмешательство выполняется лишь при высоких обструкциях удвоенной шейки по причине невозможности ее реконструкции и только лапароскопическим доступом.

Основным же хирургическим методом является вскрытие и опорожнение замкнутого гемивлагалища с последующим формированием соустья при помощи шовного материала. В некоторых исследованиях описан двухэтапный подход, который включает дренирование гематокольпоса и иссечение остальной ткани перегородки и реконструкции влагалища после периода заживления с целью предотвращения возможных случаев анатомических искажений, препятствующих удовлетворительной оценке состояния влагалища. Однако существуют случаи отказа от хирургического лечения вагинальным доступом по личным и религиозным представлениям, что иногда завершается абдоминальной гистерэктомией [16].

Переход к мини-инвазивным технологиям привел к возможности эндоскопической коррекции многих хирургических заболеваний, в том числе возможности резекции стенки замкнутого влагалища при удвоении матки и влагалища у девочки-подростка. Интересными были данные из Китая о 8-летнем наблюдении за 14 девочками-подростками, пролеченными при помощи вагиноскопиче-

ской резекции поперечной перегородки влагалища с использованием бесконтактной техники «no touch», указавшие на отсутствие стеноза влагалища или изменений в резецированной перегородке [28].

Kriplani A. (2019) опубликовала ретроспективные результаты 6-летнего наблюдения после мини-инвазивного лечения 8 пациенток в возрасте 13–41 года. Ни одной из 8 пациенток не потребовалась дополнительная послеоперационная анальгезия, отмечена быстрая выписка из стационара. Отсроченные осложнения после проведенного лечения также не наблюдались. Автор указывает на высокую эффективность мини-инвазивного лечения, однако подчеркивает необходимость долгосрочных наблюдений и расширения групп больных [19].

В последние годы стали появляться публикации, описывающие опыт успешного применения вагинорезектоскопии у девушек при обструктивных аномалиях влагалища, в том числе не имевших опыта половых контактов, с использованием ультразвукового 3D-контроля при иссечении перегородки [29–31].

Кроме того, исследователи рекомендуют отсроченную эндоскопическую оценку ипсилатеральной шейки и полости матки с целью минимизации риска рефлюкса содержимого в брюшную полость. Интересно, что некоторые авторы указывают на опорожнение гематосальпинкса на пораженной стороне в течение первых суток после проведенного вагинорезектоскопического лечения по результатам ультразвукового контроля, уточняя необходимость минимизации лапароскопического вмешательства [31].

Хирургическая резекция перегородки влагалища при обструкции гемивлагалища традиционно выполняется с помощью гинекологических зеркал, скальпеля, ножниц и швов. Однако вагинорезектоскопия показала себя безопасной, простой, эффективной и результативной альтернативой традиционному методу. Она превосходит классический подход, так как проста в исполнении, не требует наложения швов и обеспечивает отличную визуализацию за счет увеличения ограниченного операционного поля при помощи непрерывного поступления жидкости в рабочую полость. Кроме того, эта методика позволяет сохранить девственную плеву, в то время как ранее требовалась обязательная дефлорация, что может быть неприемлемо у некоторых этнических групп населения.

В отечественной литературе методик, описывающих возможность хирургического лечения замкнутого гемивлагалища при удвоении матки при помощи вагинорезектоскопии, найти не удалось.

Интересно, что ткань резецированной перегородки, кроме признаков воспаления, могла иметь признаки эндосальпингиоза или аденоза, который, в свою очередь, был ассоциирован с развитием стриктур после оперативного лечения. Кроме того, отмечались различные эпителиальные изменения. Так, у 2 пациенток описаны случаи злокачественных новообразований: аденосквамозной карциномы с паравагинальной инвазией и светлоклеточной карциномы I стадии [19], что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Таким образом, обструкция гемивлагалища и/или шейки при аномалии тела матки с ипсилатеральным пороком мочевого системы является сложным состоянием. Неспецифичность и гетерогенность жалоб, отсутствие данных об этиологии, четких критериев диагностики затрудняют своевременное выявление патологии и профилактику развития разнообразных, в том числе угрожаемых для жизни осложнений. В связи со всем вышеперечисленным разработка современных диагностических алгоритмов и мини-инвазивных подходов при лечении представляется крайне актуальным.

## Литература/References

- Li L., Chu C., Li S., Lu D., Zheng P., Sheng J. et al. Renal agenesis-related genes are associated with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Fertil. Steril.* 2021; 16(5): 1360-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.033>.
- Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J., Lindheim S.R., Petrozza J.C., Rackow B.W. et al. ASRM Müllerian anomalies classification 2021. *Fertil. Steril.* 2021; 116(5): 1238-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.025>.
- Noviello C., Romano M., Nino F., Martino A., Cobellis G. Clinical and radiological findings for early diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome in pediatric age: experience of a single center. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(1): 56-8. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1332178>.
- Алиева К.Х., Кохреидзе Н.А., Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Скрипник А.Ю. Синдром Herlyn-Werner-Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения). *Андрология и генитальная хирургия.* 2020; 21(4): 60-7. [Alieva K.Kh., Kokhreizde N.A., Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Skripnik A.Yu. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome in the prepubertal period (literature review and clinical observations). *Andrology and Genital Surgery.* 2020; 21(4): 60-7 (in Russian)].
- Makiyan Z. Systematization for female genital anatomic variations. *Clin. Anat.* 2021; 34(3): 420-30. <https://dx.doi.org/10.1002/ca.23668>.
- Koticha R.B. OHVIRA and OSVIRA syndrome. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2018; 28(3): 375-6. [https://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_401\\_17](https://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI_401_17).
- Panwar V.K., Narain T.A., Mittal A., Talwar H.S. Female counterpart of the Zinner syndrome in men: decoding the 'OHVIRA' syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(2): e239625. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-239625>.
- Yi S., Jiang J. Clinical characteristics and management of patients with complete septate uterus, double cervix, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021; 47(4): 1497-501. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.14662>.
- Лодейкина К., Каганцов И.М., Караваяева С.А., Кохреидзе Н.А. Урологические аномалии при синдроме OHVIRA (Herlyn-Werner-Wunderlich синдром). *Вестник урологии.* 2022; 10(2): 109-23. <https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-109-123>. [Lodeikina K., Kagantsov I.M., Karavaeva S.A., Kokhreizde N.A. Urological anomalies in OHVIRA syndrome (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *Bulletin of Urology.* 2022; 10(2): 109-23. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-109-123>.
- Gutiérrez-Montufar O.O., Zambrano-Moncayo C.P., Otálora-Gallego M.C., Meneses-Parra A.L., Díaz-Yamal I. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: case review and report of the literature. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 2021; 72(4): 407-22. <https://dx.doi.org/10.18597/rcog.3699>.
- Zhang A., Zeng X., Woo J.J., Morrell M., Xu D. An unusual case of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with a complete septate uterus and complicated urinary tract with rare ectopic ureteral opening. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 143(2): 248-50. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12578>.
- Yu J.H., Lee S.R., Choi H., Kim K.S., Kang B.M. A new case of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterine didelphys with unilateral cervical dysgenesis, vaginal agenesis, cervical distal ureteral remnant fistula, ureterocele, and renal agenesis in a patient with contralateral multicystic dysplastic kidney. *Diagnostics (Basel).* 2021; 12(1): 83. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12010083>.
- Yang Q.M., Li H., He S.H., Chen D., Chen L. Pregnancy in a blind hemi-cavity of Robert's uterus with ipsilateral renal agenesis: a case report and literature review. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47(7): 3427-34. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060519850422>.
- Liu Y., Yang Y., Duan J., Liu L., Zhang W., Wang Y. Favorable pregnancy outcome for a patient with Robert's uterus, bicornuate uterus, and ipsilateral renal agenesis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 151(2): 302-3. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13274>.
- Romanski P.A., Bortoletto P., Pfeifer S.M. Unilateral obstructed Müllerian anomalies: a series of unusual variants of known anomalies. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2021; 34(5): 749-57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2021.04.005>.
- Куцитарь И.В. Радиологические критерии диагностики синдрома Херлина-Вернера-Вундерлиха. В кн.: *Современные проблемы науки, технологии, инновационной деятельности. Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Белгород; 2017; ч.2: 21-7.* [Kutsitar I.V. Radiological criteria for the diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: *Modern problems of science, technology, innovation. Materials of the international scientific-practical conference. Belgorod. 2017; Part 2: 21-7 (in Russian).*]
- Zarfati A., Lucchetti M.C. OHVIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) or Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Is it time for age-specific management? *J. Pediatr. Surg.* 2022; 57(11): 696-701. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.04.002>.
- Uno A.T., Mukaisho K.I., Hitosugi M. Dysmenorrhea due to undiagnosed obstructed hemi-vagina and ipsilateral renal anomaly syndrome can become a cause of suicide. *Environ. Health Prev. Med.* 2022; 27: 8. <https://dx.doi.org/10.1265/ehpm.21-00043>.
- Kriplani A., Dalal V., Kachhawa G., Mahey R., Yadav V., Kriplani I. Minimally invasive endoscopic approach for management of OHVIRA syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2019; 69(4): 350-5. <https://dx.doi.org/10.1007/s13224-019-01240-4>.
- Zhang H., Ning G., Fu C., Bao L., Guo Y. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: diverse presentations and diagnosis on MRI. *Clin. Radiol.* 2020; 75(6): 480.e17-480.e25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.01.016>.
- Troncon J.K., Rosa-E-Silva J.C., Miranda R., Candido-Dos-Reis F.J., Polinetto O.B., Nogueira A.A. Diagnosis and treatment in a tertiary hospital of a series of complex genital malformations corresponding to double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. *Int. J. Reprod. Med.* 2018; 2018: 3806856. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/3806856>.
- Kudela G., Wiernik A., Droszdzol-Cop A., Machnikowska-Sokołowska M., Gawlik A., Hyla-Klekot L. et al. Multiple variants of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome - one clinical center case series and the systematic review of 734 cases. *J. Pediatr. Urol.* 2021; 17(5): 653.e1-653.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.06.023>.
- Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А., Адамьян Л.В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике мальформаций женских половых органов. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7: 61-73. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73>. [Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A., Adamyan L.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of female genital malformations. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 7: 61-73 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73>.
- Zhang J., Xu S., Yang L., Songhong Y. MRI image features and differential diagnoses of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36(6): 484-8. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1680623>.
- Zhang J., Zhang M., Zhang Y., Liu H., Yuan P., Peng X. et al. Proposal of the 30 (obstruction, ureteric orifice, and outcome) subclassification system associated with Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly (OHVIRA). *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33(3): 307-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2020.01.001>.

26. *Debiec K.E., Amies Oelschlager A.E.* Uterovaginal anomalies: a guide for the generalist obstetrician-gynecologist. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2020; 63(3): 512-27. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000542>.
27. *Андреева М.В., Линченко Н.А., Шевцова Е.П.* Исход беременности и родов при аномалиях развития половых органов. *Акушерство и гинекология.* 2020; 7: 166-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.166-169>. [Andreeva M.V., Linchenko N.A., Shevtsova E.P. The outcome of pregnancy and childbirth with abnormalities of the development of the genitals. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 7: 166-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.166-169>.
28. *Cheng C., Subedi J., Zhang A., Johnson G., Zhao X., Xu D., Guan X.* Vaginoscopic incision of oblique vaginal septum in adolescents with OHVIRA syndrome. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 20042. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56471-2>.
29. *Ludwin A., Ludwin I., Bhagavath B., Martins W.P., Lindheim S.R.* Virginity-sparing management of blind hemivagina in obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110(5): 976-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.007>.
30. *Fascilla F.D., Olivieri C., Cannone R., De Palma D., Manosperta F., Costantino A.S.* et al. In-office hysteroscopic treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case series. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020; 27(7): 1640-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.04.013>.
31. *Nigam A., Aggarwal P., Baghel A., Gupta N., Sharma S., Jain A.* Vaginoscopic incision of oblique vaginal septum in an adolescent girl with OHVIRA syndrome: simple management of complicated anomaly. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2021; 14(3): 313-6. [https://dx.doi.org/10.4103/jhrs.jhrs\\_46\\_21](https://dx.doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_46_21).

Поступила 21.10.2022

Принята в печать 28.12.2022

Received 21.10.2022

Accepted 28.12.2022

**Сведения об авторах:**

*Батырова Залина Кимовна*, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, [linadoctor@mail.ru](mailto:linadoctor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Уварова Елена Витальевна*, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-85-42, [elena-uvarova@yandex.ru](mailto:elena-uvarova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Чупрынин Владимир Дмитриевич*, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, [v\\_chuprynin@oparina4.ru](mailto:v_chuprynin@oparina4.ru), 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Асатурова Александра Вячеславовна*, д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, [a.asaturova@gmail.com](mailto:a.asaturova@gmail.com), 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Кумыкова Заира Хасановна*, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, [zai-kumykova@yandex.ru](mailto:zai-kumykova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Кругляк Диана Анатольевна*, к.м.н., врач 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, [diana.kruglyak@yandex.ru](mailto:diana.kruglyak@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1367-2530>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Готье Марина Сергеевна*, врач-педиатр ревматологического отделения, НМИЦ здоровья детей Минздрава России, +7(499)134-03-12, [marina.gautier@gmail.com](mailto:marina.gautier@gmail.com), 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1.

**Authors' information:**

*Zalina K. Batyrova*, PhD, Senior Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, [linadoctor@mail.ru](mailto:linadoctor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Elena V. Uvarova*, Corresponding member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; President of Interregional Public Organization "Association of Pediatric and Adolescent Gynecologists"; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, +7(495)438-85-42, [elena-uvarova@yandex.ru](mailto:elena-uvarova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Vladimir D. Chuprynin*, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, [v\\_chuprynin@oparina4.ru](mailto:v_chuprynin@oparina4.ru), 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Aleksandra V. Asaturova*, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-23-11, [a.asaturova@gmail.com](mailto:a.asaturova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Zaira Kh. Kumykova*, PhD, Senior Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, [zai-kumykova@yandex.ru](mailto:zai-kumykova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Diana A. Kruglyak*, doctor at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, [diana.kruglyak@yandex.ru](mailto:diana.kruglyak@yandex.ru), 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

*Marina S. Gautier*, Pediatrician, Department of Rheumatology, Children's Health Research Center, Ministry of Health of Russia, +7(499)134-03-12, [marina.gautier@gmail.com](mailto:marina.gautier@gmail.com), 2-1, Lomonosovsky Prospekt, 119296, Moscow, Russia.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2023

А.П. ШЕЛЕХИН<sup>2</sup>, О.Р. БАЕВ<sup>1,2</sup>, А.М. КРАСНЫЙ<sup>1</sup>

## СРАВНЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель:** Провести сравнительный анализ особенностей течения, родоразрешения и исходов беременности пациенток с гипертензивными расстройствами.

**Материалы и методы:** В ретроспективное исследование были включены 335 беременных, которых разделили на 6 групп: 1-я группа – контрольная (неосложненная беременность; 60 пациенток); 2-я группа – с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ, 55 пациенток); 3-я группа – с хронической артериальной гипертензией (ХАГ, 60 пациенток); 4-я группа – с умеренной преэклампсией (УПЭ, 60 пациенток); 5-я группа – с тяжелой преэклампсией (ТПЭ, 50 пациенток); 6-я группа – с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ, 50 пациенток).

**Результаты:** Беременные с гипертензивными расстройствами были старше и имели большую массу тела, чем женщины из группы контроля. ПЭ в анамнезе наиболее часто встречалась у женщин из групп ТПЭ и ПЭ/ХАГ. Отеки выявлялись с наибольшей частотой в группе УПЭ. В сравнении с группами ГАГ и ХАГ у пациенток с ПЭ значимо чаще диагностировалось нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока. Задержка роста плода и HELLP-синдром чаще всего выявлялись у беременных с ТПЭ. Преждевременное родоразрешение чаще имело место в группах ТПЭ (52%) и ПЭ/ХАГ (44%). Наименьшая масса новорожденных, а также наибольшее количество осложнений неонатального периода встречались в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ.

**Заключение:** Наиболее неблагоприятные материнские и перинатальные исходы имеют место при ранней манифестации гипертензивных нарушений, особенно при ТПЭ и ПЭ/ХАГ. Особое внимание следует уделить женщинам с ХАГ, которые представляют собой базис для формирования группы ПЭ/ХАГ и имеют высокую частоту оперативного родоразрешения.

**Ключевые слова:** беременность, гипертензивные расстройства, преэклампсия, перинатальные исходы.

**Вклад авторов:** Шелехин А.П. – сбор и обработка материала, обзор литературы, написание текста рукописи; Баев О.Р. – сбор и обработка материала, анализ и редактирование текста, написание статьи; Красный А.М. – редактирование текста.

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

**Финансирование:** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Одобрение Этического комитета:** Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 41-47  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.248>

©A group of authors, 2023

A.P. SHELEKHIN<sup>2</sup>, O.R. BAEV<sup>1,2</sup>, A.M. KRASNYY<sup>1</sup>

## COMPARISON OF THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCIES COMPLICATED BY HYPERTENSIVE DISORDERS

<sup>1</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

**Objective:** To compare the course of pregnancy, childbirth, and pregnancy outcomes in patients with hypertensive disorders.

**Materials and methods:** A retrospective study enrolled 335 pregnant women, who were divided into 6 groups. Group 1 included uncomplicated pregnancies (control group, n=60), Group 2 included patients with gestational

arterial hypertension (GAH,  $n=55$ ), Group 3 included patients with chronic arterial hypertension (CAH,  $n=60$ ), Group 4 included patients with moderate preeclampsia (MPE,  $n=60$ ), Group 5 included patients with severe preeclampsia (SPE,  $n=50$ ), Group 6 included patients with preeclampsia superimposed on chronic arterial hypertension (PE/CAH,  $n=50$ ).

**Results:** Pregnant women with hypertensive disorders were older and had a higher body weight than women in the control group. Women with SPE and PE/CAH were more likely to have a history of PE. The highest rate of edema was observed in the MPE group. Compared to the GAH and CAH groups, uterine-placental and fetal-placental blood flow disorders were significantly more often diagnosed in patients with PE. Pregnancies with SPE were more often complicated by fetal growth restriction and HELLP syndrome. The highest preterm birth was observed in the SPE (52%) and PE/CAH (44%) groups. Most low-birthweight deliveries and neonatal complications occurred in the SPE and PE/CAH groups.

**Conclusion:** The most adverse maternal and perinatal outcomes were observed in the early-onset hypertensive disorders, especially in patients with SPE and PE/CAH. Particular attention should be paid to women with CAH, who constitute the basis of the PE/CAH group and have a high rate of operative delivery.

**Keywords:** pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia, perinatal outcomes.

**Authors' contributions:** Shelekhin A.P. – data collection and analysis, literature review, manuscript drafting; Baev O.R. – data collection and analysis, manuscript critical revision and editing, manuscript drafting; Krasnyi A.M. – manuscript editing.

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

**Funding:** There was no funding for this study.

**Ethical Approval:** The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.

**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.

**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasnyi A.M. Comparison of the course and outcomes of pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 41-47 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.248>

Гипертензивные расстройства при беременности – актуальная проблема в акушерстве, так как часто являются причиной материнских и перинатальных осложнений. Данную группу состояний традиционно разделяют на гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), преэклампсию (ПЭ) и преэклампсию на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ) [1, 2]. ПЭ рассматривают как наиболее тяжелое гипертензивное осложнение беременности, и нередко она развивается на фоне другого предшествовавшего гипертензивного состояния [3]. При тяжелой форме в дополнение к симптомам гипертензии и протеинурии, которые являются диагностическими критериями, развивается дисфункция органов, что проявляется неврологическими нарушениями, печеночной и почечной недостаточностью и значительно ухудшает прогноз [4]. ПЭ классифицируют по степени тяжести на умеренную и тяжелую форму, а по времени манифестации – на раннюю (до 34-й недели) и позднюю (после 34-й недели) [5]. Несмотря на большое количество научных исследований, ПЭ и в настоящее время остается загадкой, причину которой до сих пор не могут разгадать врачи-исследователи во всем мире [6].

Во многом исходы беременности и отдаленные последствия для матери и ребенка зависят от степени тяжести перенесенного осложнения беременности [7]. Поскольку гипертензивные расстройства повышают риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, своевременная и правильная диагностика и правильный выбор плана ведения таких пациенток имеют важное значение для предотвращения тяжелых осложнений [8].

Одной из трудных задач ведения пациенток с гипертензивными нарушениями во время беременности является их дифференциальная диагностика [9].

Изучение гипертензивных расстройств, их отличительных черт и особенностей течения может дать более ясную картину для оценки степени тяжести, поможет в прогнозировании исходов и выборе наиболее подходящей тактики ведения беременности и родоразрешения. Однако при относительно большом количестве исследований, посвященных отдельным формам гипертензивных расстройств, недостаточно исследований, сравнивающих их между собой.

Цель исследования: изучение особенностей течения, родоразрешения и исходов беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами в зависимости от степени тяжести данных состояний.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. В него были включены 335 беременных женщин, наблюдавшихся в клинике с 2019 по 2022 гг., которых разделили на 6 групп: 1-я – контрольная группа; 2-я – группа ГАГ; 3-я – группа ХАГ; 4-я – группа умеренной ПЭ (УПЭ); 5-я – группа тяжелой ПЭ (ТПЭ); 6-я – группа ПЭ/ХАГ. Сравнение неонатальных исходов проведено отдельно для доношенных и недоношенных новорожденных. Критериями включения пациенток в исследование являлись следующие: возраст пациенток 18–45 лет; одноплодная беременность; гипертензивные расстройства, осложнившие беременность (для 2–6-й групп). Критериями исключения являлись: многоплодная беременность; онкологические заболевания;

аутоиммунные заболевания; перенесенные заболевания по трансплантации органов; врожденные пороки развития плода; острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.

Критерии, по которым устанавливалось заболевание и определялась степень тяжести, описаны в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [10].

Были изучены данные анамнеза, общего и акушерско-гинекологического осмотра, клинического и биохимического анализа крови (определение аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, маркеров ПЭ), общего анализа мочи (определение протеинурии), ультразвукового исследования, ультразвуковой доплерометрии, кардиотокографии.

**Статистический анализ**

Результаты исследований вносили в базу MS Excel. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Stattech (Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные

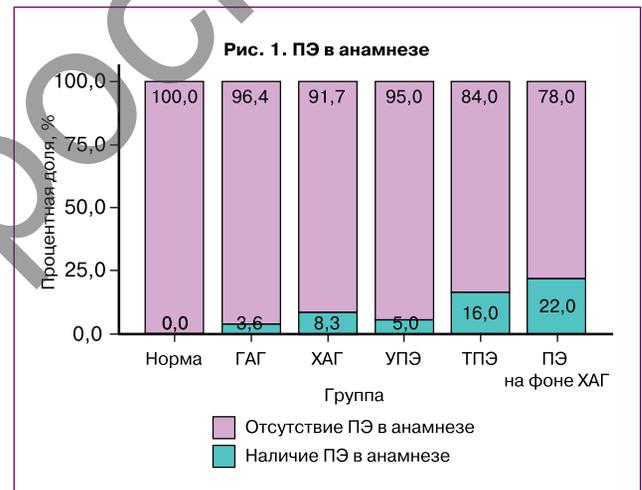
данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Средний возраст беременных с гипертензивными расстройствами был выше, чем в группе с неосложненным течением беременности. Наибольшую массу тела и индекс массы тела имели беременные с ХАГ и ПЭ/ХАГ (табл. 1).

Количество первобеременных и первородящих во всех группах не отличалось. ПЭ в анамнезе чаще всего встречалась в группах ПЭ/ХАГ (11/50) и ТПЭ (8/50),  $p < 0,04–0,001$  (рис. 1).

При сравнении групп не было выявлено значимых различий в частоте гестационного сахарного



**Таблица 1. Клинико-анамнестические и антропометрические характеристики пациенток**

Группа Показатель	1 Норма (n=60)	2 ГАГ (n=55)	3 ХАГ (n=60)	4 УПЭ (n=60)	5 ТПЭ (n=50)	6 ПЭ/ХАГ (n=50)	p
Возраст*, лет	32 (4)	35 (6)	36(6)	33 (5)	34(6)	34(6)	$p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,033$
Масса тела**, кг	72 (65–76)	76 (71–87)	84 (75–96)	78 (68–86)	71 (64–84)	88 (73–97)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,016$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,010$ $p_{5-6} < 0,001$
Индекс массы тела**, кг/м <sup>2</sup>	26 (24–28)	28 (26–30)	30 (28–35)	27 (26–31)	26 (23–30)	32 (28–35)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,012$ $p_{2-6} = 0,017$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,002$ $p_{5-6} < 0,001$
Первобеременные, абс. (%)	28 (46,7)	22 (40,0)	22 (36,7)	30 (50,0)	27 (54,0)	22 (44,0)	–
Первородящие, абс. (%)	34 (56,7)	31 (56,4)	34 (56,7)	41 (68,3)	33 (66,0)	27 (54,0)	–

\* данные описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений;

\*\* данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей; сравнение групп выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

диабета, маловодия, анемии беременных, истмико-цервикальной недостаточности, ретрохориальной гематомы и угрозы прерывания беременности на ранних сроках беременности (табл. 2).

Отеки чаще всего выявлялись в группе УПЭ (35/60 (63,6%)), что было больше, чем в группах ТПЭ (27/50 (55,1%)) и ПЭ/ХАГ (23/50 (46%)). Реже всего отеки выявлялись в группе контроля (3/60 (5%)), в группе ХАГ (18/60 (30%)).

Ранняя манифестация ПЭ (до 34 недель) была выявлена у 15/60 пациенток в группе УПЭ (25%), в 12/50 наблюдениях – в группе ПЭ/ХАГ (24%) и у 22/50 пациенток – в группе ТПЭ (44%) ( $p=0,035$ ). Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока наиболее часто встречалось в группах женщин с ПЭ. Максимальная частота (70% – нарушение маточно-плацентарного кровотока и 22% – нарушение фето-плацентарного кровотока) – при сочетании ПЭ/ХАГ. При ранней манифестации ПЭ нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии было диагностировано у 53,1% пациенток, а при поздней ПЭ – у 12,6%, что было статистически значимо ( $p<0,001$ ).

Задержка роста плода также наиболее часто выявлялась в группах женщин с ПЭ. Данное осложнение отмечено у каждой третьей женщины с ТПЭ, каждой пятой – с УПЭ и ПЭ/ХАГ.

HELLP-синдром развился только в группах женщин с ТПЭ и ПЭ/ХАГ. HELLP-синдром встречался чаще при ранней манифестации ПЭ (8/12 (66,7%)), чем при поздней (4/12 (33,3%)) ( $p=0,009$ ).

Наиболее высокие значения отношения маркеров ангиогенеза растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PlGF) закономерно были выявлены в группах женщин с УПЭ, ТПЭ, ПЭ/ХАГ (184 (198), 363 (439) и 214 (189) соответственно). Отношение данных маркеров в группах ГАГ (51 (69)) и ХАГ (38 (44)) было меньше, чем при ПЭ ( $p<0,001$ ), однако значительно превышало референсные значения для неосложненной беременности.

В группах тяжелой ПЭ и ПЭ/ХАГ срок беременности на момент родоразрешения был наименьшим, что указывает на тяжесть этих состояний (рис. 2).

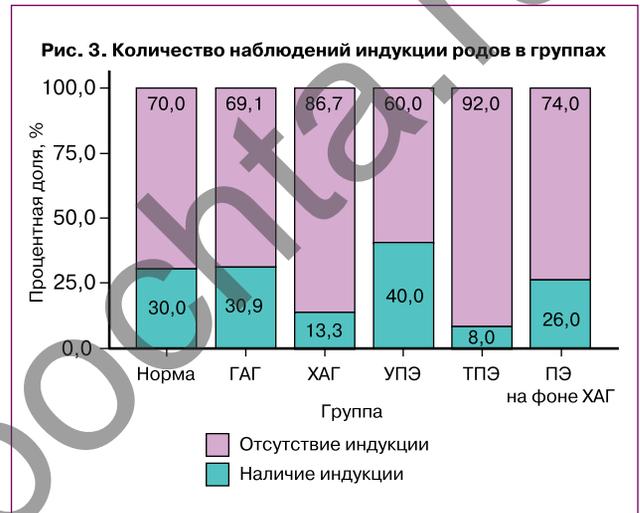
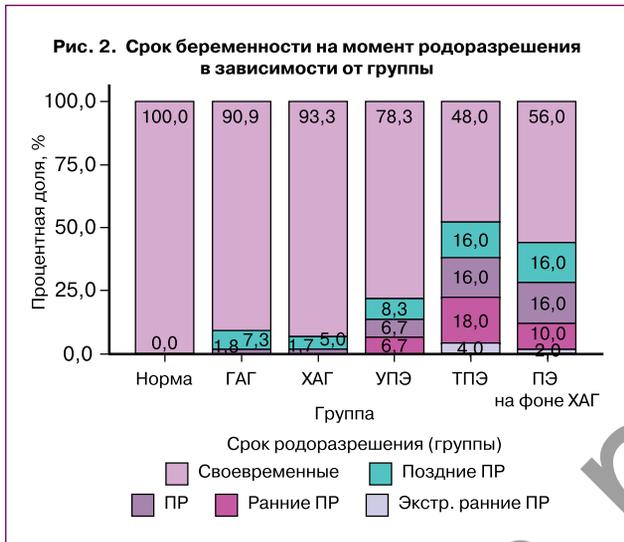
Досрочное родоразрешение у беременных с гипертензивными расстройствами требовалось в связи

Таблица 2. Осложнения беременности

Группа Показатель	1 Норма (n=60) абс. (%)	2 ГАГ (n=55) абс. (%)	3 ХАГ (n=60) абс. (%)	4 УПЭ (n=60) абс. (%)	5 ТПЭ (n=50) абс. (%)	6 ПЭ/ХАГ (n=50) абс. (%)	p
ОРВИ во время беременности	13 (21,7)	15 (27,3)	5 (8,30)	6 (10,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	$p_{2-4}=0,017$ $p_{2-6}=0,012$
Анемия беременных	29 (48,3)	21 (38,2)	19 (31,7)	21 (35,0)	10 (20,0)	18 (36,0)	–
Истмико-цервикальная недостаточность	3 (5,0)	4 (7,3)	7 (11,7)	5 (8,3)	5 (10)	2 (4)	–
Ретрохориальная гематома	4 (6,7)	1 (1,8)	8 (13,3)	2 (3,3)	1 (2,0)	5 (10)	–
Угроза прерывания беременности	8 (13,3)	20 (36,4)	20 (33,3)	15 (25,0)	19 (38)	16 (32,0)	$p_{1-5}=0,041$
Гестационный сахарный диабет	8 (13,3)	9 (16,4)	15 (25,0)	10 (16,7)	6 (12,0)	12 (24,0)	–
Отеки	3 (5)	26 (48,1)	18 (30,0)	35 (63,6)	27 (55,1)	23 (46,0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,003$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-6}<0,001$ $p_{3-4}<0,003$
Маловодие	8 (13,3)	7 (12,7)	9 (15,0)	6 (10,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	–
Многоводие	7 (11,7)	7 (12,7)	12 (20,0)	7 (11,7)	2 (4,0)	0	$p_{3-6}=0,012$
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	0	14 (25,5)	11 (18,3)	31 (52,5)	31 (62,0)	35 (70,0)	$p_{2-4}=0,016$ $p_{2-5}=0,001$ $p_{2-6}<0,001$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{3-6}<0,001$
Нарушение фето-плацентарного кровотока	0	2 (3,6)	1 (1,7)	12 (20,3)	17 (34)	11 (22)	$p_{2-4}<0,046$ $p_{2-5}<0,001$ $p_{2-6}<0,035$ $p_{3-4}<0,010$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{3-6}<0,007$
Синдром задержки роста плода	0	2 (3,6)	4 (6,7)	11 (18,6)	15 (30,0)	9 (18,0)	$p_{2-5}=0,003$ $p_{3-5}=0,014$
HELLP-синдром	0	0	0	0	10 (20)	2 (4,0)	–

**Таблица 3. Анализ метода родоразрешения в зависимости от группы женщин с гипертензивными нарушениями**

Категории	Группа				
	ГАГ	ХАГ	УПЭ	ТПЭ	ПЭ/ХАГ
Спонтанные роды, абс. (%)	11 (20,0)	10 (16,7)	12 (20,0)	4 (8,0)	6 (12,0)
Индукцированные роды, абс. (%)	15 (27,3)	5 (8,3)	22 (36,7)	4 (8,0)	13 (26,0)
Плановое кесарево сечение, абс. (%)	29 (52,7)	45 (75,0)	26 (43,3)	42 (84,0)	31 (62,0)



с ухудшением состояния плода или прогрессирующим тяжестями состояния. Родоразрешение в сроке 22–27,6 недель отмечено только в группе ТПЭ у 2/50 женщин (4%) и в группе ПЭ/ХАГ – у 1/50 женщины (2%). Родоразрешение в сроке 28–31,6 недель понадобилось в группе ТПЭ в 9/50 наблюдениях (18%), при ПЭ/ХАГ – в 5/50 наблюдениях (10%) и при УПЭ – в 4/60 наблюдениях (6,7%). Родоразрешение в сроке 32–33,6 недель встречалось с одинаковой частотой в группе ТПЭ и ПЭ/ХАГ (по 16%), при УПЭ имело место в 6,7%, реже – в группах ГАГ и ХАГ (1,8 и 1,7% соответственно).

Чаще всего родоразрешение в сроке 34–36,6 недель проводили в группах ПЭ/ХАГ и ТПЭ (14–16%). В остальных группах женщин с гипертензивными расстройствами родоразрешение в данном сроке встречалось в 2–3 раза реже. В контрольной группе все роды произошли в сроке 37–41,6 недель и были своевременными. Согласно полученным данным, установлены существенные различия между группами ГАГ и ТПЭ ( $p < 0,001$ ), ГАГ и ПЭ/ХАГ ( $p = 0,009$ ), ХАГ и ТПЭ ( $p < 0,001$ ), ХАГ и ПЭ/ХАГ ( $p = 0,002$ ).

В группе контроля индукция родов была проведена в 18/60 наблюдениях в доношенном сроке беременности (37–41 недель) по показаниям: анатомически узкий таз, перенашивание, крупный плод, многоводие (рис. 3). У остальных женщин основным показанием к индукции родов являлась необходимость завершения беременности в связи с гипертензивным осложнением.

Наиболее часто индукция родов была применена у пациенток с УПЭ (40%), реже всего – при ТПЭ (8%).

Индукцию родов в группах ГАГ, ХАГ и УПЭ проводили в сроках 37–40 недель, при ТПЭ – до 39 недель беременности.

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения в плановом порядке была наиболее высокой в группах ТПЭ (84%), ХАГ (75%) и ПЭ/ХАГ (62%), что значительно больше группы УПЭ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,004$ ,  $p < 0,052$ ). Преобладающими показаниями являлись: отрицательная динамика кровотока в системе мать-плод по данным доплерометрического исследования, нарастание тяжести ПЭ (увеличение отеков, нестабильность гемодинамических показателей на фоне проводимой антигипертензивной терапии), ухудшение состояния плода по данным кардиотокографии.

При сравнении групп беременных с гипертензивными расстройствами было отмечено меньшее количество операций кесарева сечения у женщин, у которых была использована тактика индукции родов. Из 56 женщин с проведенной индукцией только у 7 родов завершились кесаревым сечением (12,5%).

Для лечения гипертензивных расстройств использовали антигипертензивную и магниальную терапию. В группе беременных с ГАГ 78,2% женщины получали альфа-адреномиметик (допегит), 50,9% – терапию блокаторами кальциевых каналов (нифедипин), 5/55 (9,1%) пациенткам проводилась магниальная терапия. 83,3% женщин из группы с ХАГ получали допегит, 76,7% – нифедипин, 8/60 (13,3%)

пациенток – бета-адреноблокатор (бисопролол), 15/60 (25%) – магнезиальную терапию. Следует отметить, что магнезиальную терапию женщины в группах ГАГ и ХАГ получали только в момент госпитализации при высоких цифрах АД, когда не было возможности уверенно исключить ПЭ без дополнительного обследования. В группе УПЭ не было различий с группой ХАГ по назначаемым препаратам. В группе ТПЭ чаще назначали магнезиальную терапию (36/50 (72%)), а при ПЭ/ХАГ – бета-адреноблокаторы (11/50 (22%)).

Сравнивая неонатальные исходы, мы разделили новорожденных на родившихся своевременно и преждевременно. При родоразрешении в доношенном сроке беременности масса тела новорожденных существенно не различалась. При преждевременных родах самая низкая масса плода выявлена в группе ТПЭ (1488 (573)).

Оценка течения неонатального периода показала, что по сравнению с новорожденными, родившимися от здоровых матерей, у доношенных новорожденных от матерей с гипертензивными нарушениями в 2 раза чаще встречались гипербилирубинемия (6,4–8,3%), анемия (3,6–8,9%), внутрижелудочковое кровоизлияние (3,6–8,3%). В одном наблюдении у пациентки с ТПЭ у доношенного новорожденного развилась клиническая картина некротического энтероколита. Наиболее часто эти осложнения отмечены во всех группах с ПЭ. Суммарная частота неонатальных осложнений в группах УПЭ, ТПЭ, ПЭ/ХАГ была статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,03$ ;  $p < 0,04$ ;  $p < 0,03$ ), однако значимо не отличалась от таковой в группах ГАГ и ХАГ.

У недоношенных новорожденных осложнения закономерно встречались еще чаще: гипербилирубинемия – в 30,8–59,1%,  $p < 0,001$ , анемия – в 40–75%,  $p < 0,001$ , внутрижелудочковое кровоизлияние – в 32–38,5%,  $p < 0,001$ , некротический энтероколит – в 12–18,2%,  $p < 0,01$ , пневмония – в 25–68,2%, респираторный дистресс-синдром – в 7,7–50% случаев. В 4 наблюдениях недоношенных новорожденных имела место ранняя неонатальная смерть: 1 – в группе ХАГ, 2 – в группе ТПЭ и 1 – в группе ПЭ/ХАГ. Суммарная частота неонатальных осложнений в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ была значимо выше, чем в группе ГАГ, но не отличалась от таковой в группах ХАГ и УПЭ.

Неонатальная смерть зафиксирована в 2 наблюдениях при ТПЭ после операции кесарева сечения на 26-й и 27-й неделях и в 1 наблюдении в группе ПЭ на фоне ХАГ после экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения на сроке 28 недель беременности в связи с ухудшением состояния плода по данным функциональной диагностики. Во всех случаях имели место ранняя манифестация ПЭ и задержка роста плода.

### Обсуждение

В данной работе мы сравнили течение беременности, методы родоразрешения, материнские и перинатальные исходы у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности.

Клинико-anamнестический анализ показал, что беременные с ХАГ оказались старше женщин из других групп и имели наибольшую массу тела. ПЭ в анамнезе чаще всего имела место у женщин из групп с ТПЭ и ПЭ/ХАГ.

Соотношение sFlt-1/PlGF было наиболее высоким в группе ТПЭ и самым низким в группе ХАГ, что подтверждает результаты, полученные в ранее проведенных исследованиях.

Нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока чаще отмечались в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ, а также при ранней манифестации данных состояний. Синдром задержки роста плода наиболее часто был спутником ТПЭ. Также при ТПЭ чаще, чем в других группах, развивался HELLP-синдром.

Частота оперативного родоразрешения была наибольшей в группах ХАГ, ТПЭ и ПЭ/ХАГ, что, вероятно, было связано с необходимостью скорейшего родоразрешения таких пациенток.

Использование тактики индукции родов сочеталось со снижением количества кесаревых сечений, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [11]. Более благоприятные исходы у беременных с гипертензивными расстройствами при индукции родов, по-видимому, обусловлены исходно менее тяжелым течением осложнения. Однако это также свидетельствует о том, что родоразрешение через естественные родовые пути является более бережным методом для таких женщин, так как исключает операционный стресс и повышенную кровопотерю. В связи с этим более ранняя диагностика и своевременная оценка тяжести гипертензивных расстройств позволяют использовать наиболее подходящую тактику ведения пациенток с гипертензивными расстройствами и определить оптимальные сроки и методы родоразрешения. Исследование, проведенное Nagans M.J. et al. (2022) [12], подтверждает, что при использовании тактики индукции родов высоки шансы естественного родоразрешения.

Наибольшее количество неонатальных осложнений, таких как гипербилирубинемия, некротический энтероколит, пневмония новорожденных, респираторный дистресс-синдром, было отмечено в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ, что подтверждает данные других публикаций, сравнивающих гипертензивные расстройства во время беременности [13]. Однако тяжесть неонатальных осложнений также обусловлена ранним сроком беременности на момент родоразрешения.

Полученные данные свидетельствуют, что ТПЭ, ПЭ/ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний наиболее часто приводят к серьезным осложнениям и нежелательным исходам беременности, а также неблагоприятно отражаются на состоянии новорожденных. Также в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ высока частота преждевременного родоразрешения, что отражается на неонатальных исходах. Вместе с тем также заслуживают особого внимания женщины с ХАГ, которые представляют собой базис для формирования группы ПЭ/ХАГ и имеют высокую частоту оперативного родоразрешения.

Совершенствование тактики ведения женщин этой группы представляет собой резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами.

### Заключение

Неоднозначность течения гипертензивных расстройств, возможное прогрессирование осложнений и переход в более тяжелое состояние определяют важность наблюдения и проявления наступленности к таким пациенткам. Полученные данные показывают, что ТПЭ, ПЭ/ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний наиболее часто приводят к серьезным осложнениям и нежелательным исходам беременности для матери и плода. Совершенствование тактики ведения женщин с ХАГ представляет собой резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов.

### Литература/References

1. Sutton A.L.M., Harper L.M., Tita A.T.N. Hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018; 45(2): 333-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.012>.
2. Chahine K., Sibai B. Chronic hypertension in pregnancy: new concepts for classification and management. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36(2): 161-8. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1666976>.
3. Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: how can the evidence guide postpartum management? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21(12): 96. <https://dx.doi.org/10.1007/S11906-019-0999-7>.
4. Guedes-Martins L. Superimposed preeclampsia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 409-17. [https://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2\\_2016\\_32](https://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2_2016_32).
5. Büyükerem M., Çelik H.T., Örgül G., Yiğit Ş., Bektaş M.S., Yurdakök M. Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia. *Turk. J. Pediatr.* 2020; 62(5): 812. <https://dx.doi.org/10.24953/turkped.2020.05.013>.
6. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291-310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>.
7. Bokslag A., van Weissenbruch M., Mol B.W., de Groot C.J.M. Preeclampsia: short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum. Dev.* 2016; 102: 47-50. <https://dx.doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2016.09.007>.
8. Shen M., Smith G.N., Rodger M., White R.R., Walker M.C., Wen S.W. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PloS One.* 2017; 12(4): e0175914. <https://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0175914>.
9. Agrawal A., Wenger N.K. Hypertension during pregnancy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2020; 22(9): 64. <https://dx.doi.org/10.1007/S11906-020-01070-0>.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
11. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2017; 6: 41-7. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7>. [Khlestova G.V., Karapetyan A.O., Shakaya M.N., Romanov A.Yu., Baev O.R. Maternal and perinatal outcomes in early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017; 6: 41-7. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7>.
12. Hagans M.J., Stanhope K.K., Boulet S.L., Jamieson D.J., Plamer M.H. Delivery outcomes after induction of labor among women with hypertensive disorders of pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(25): 9215-21. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.2022645>.
13. Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами. *ДокторРу.* 2019; 166(11): 14-21. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21>. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders. *DoctorRu.* 2019; 166(11): 14-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21>.

Поступила 18.10.2022

Принята в печать 28.12.2022

Received 18.10.2022

Accepted 28.12.2022

#### Сведения об авторах:

Шелехин Артемий Павлович, аспирант, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.shelekhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7682-1329>, 119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2.  
 Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, o\_baev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.  
 Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a\_krasnyi@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7883-2702>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

#### Authors' information:

Artemiy P. Shelekhin, Postgraduate Student, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), dr.shelekhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7682-1329>, 2. Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.  
 Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), o\_baev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.  
 Alexey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a\_krasnyi@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7883-2702>, 4. Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

© Коллектив авторов, 2023

К.А. ГЛАДКОВА, В.А. САКАЛО, В.В. ВТОРУШИНА,  
А.А. ПИСКУЛИНА, Е.Р. ФРОЛОВА, К.В. КОСТЮКОВ, З.С. ХОДЖАЕВА

## РОЛЬ ФАКТОРОВ ВАСКУЛО- И АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

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

**Актуальность:** Синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП) встречается в 10–25% всех монохориальных беременностей двойней и характеризуется высокой перинатальной смертностью при несвоевременном выявлении, а также широким спектром неонатальных осложнений. Однако в настоящее время за счет динамического мониторинга состояния плодов и активного внедрения внутриутробных методов лечения, главным образом проведения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты, а также определения оптимальных сроков родоразрешения, удается достичь высоких показателей выживаемости для обоих плодов. Основным этиологическим фактором развития ССЗРП считается дисфункция плаценты, а именно морфофункциональные изменения, ассоциированные не только с дефицитом объема плаценты и аномальным развитием артерио-артериальных анастомозов, но и с особенностями васкуло- и ангиогенеза при становлении ранней монохориальной беременности.

**Цель:** Изучение роли сосудисто-эндотелиальных факторов в развитии ССЗРП при монохориальной беременности двойней.

**Материалы и методы:** В исследование включена 51 пациентка с монохориальной диамниотической двойней. 1-ю группу составили пациентки с ССЗРП ( $n=31$ ), 2-ю группу — с неосложненным течением монохориальной двойни ( $n=20$ ). Проведены ретроспективное исследование и сравнительный анализ факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии ССЗРП в плазме крови матери в сроках 18–26 недель беременности, оценка перинатального исхода, течения раннего периода новорожденности, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительности госпитализации на втором этапе выхаживания.

**Результаты:** Средний возраст обследованных женщин составил 31,6 (5,13) года. Сравнительный анализ концентраций факторов васкуло- и ангиогенеза, исходов беременности и раннего неонатального периода для плода и новорожденного не выявил значимых статистических различий. Однако для ранней неонатальной смертности характерно повышение в крови матери sVEGF-R1, VEGF-C и HIF1 $\alpha$ . При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1 $\alpha$ , что может быть использовано в клинической практике как маркер антенатальных и ранних неонатальных потерь. У беременных с sVEGF-R1 более 0,787 нг/мл и Ang-2 более 8255,91 нг/мл предполагалась высокая вероятность рождения новорожденных с низкой массой тела.

**Заключение:** Сравнительная характеристика влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на развитие ССЗРП позволяет предупредить прогрессирование данного состояния путем своевременного фетоскопического вмешательства, улучшить перинатальные исходы и минимизировать риски тяжелых антенатальных и неонатальных осложнений.

**Ключевые слова:** монохориальная беременность, многоплодие, селективная задержка роста плода, ангиогенные факторы.

**Вклад авторов:** Гладкова К.А., Сакало В.А. — концепция, дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Пискулина А.А., Фролова Е.Р., Костюков К.В. — сбор материала; Вторушина В.В. — анализ и статистическая обработка данных; Ходжаева З.С. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках государственного задания Рег.№ НИОКТР 121040600434-3.

**Одобрение Этического комитета:** Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Гладкова К.А., Сакало В.А., Вторушина В.В., Пискулина А.А., Фролова Е.Р., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 48–54  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.278>

©A group of authors, 2023

K.A. GLADKOVA, V.A. SAKALO, V.V. VTORUSHINA,  
 A.A. PISKULINA, E.R. FROLOVA, K.V. KOSTYUKOV, Z.S. KHODZHAeva

## THE ROLE OF VASCULAR AND ANGIOGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF SELECTIVE FETAL GROWTH RESTRICTION IN MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCY

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
 Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Background:** Selective fetal growth restriction (sFGR) affects 10–25% of all monochorionic twin pregnancies. If not detected and treated, sFGR is associated with high perinatal mortality and a wide range of neonatal complications. However, currently, due to the introduction of the dynamic fetal monitoring and intrauterine treatments, including fetoscopic laser coagulation of placental vascular anastomoses and the determination of optimal delivery time, it is possible to achieve high survival rates for both fetuses. The main etiological factor of sFGR is placental dysfunction, including morphological and functional changes associated with reduced placental volume, impaired development of arterio-arterial anastomoses, and vascular and angiogenic factors during the formation of an early monochorionic pregnancy.

**Objective:** To investigate the role of vascular endothelial factors in the development of sFGR in monochorionic twin pregnancy.

**Materials and methods:** The study included 51 patients with monochorionic diamniotic twins. Group 1 comprised patients with sFGR (n=31) and Group 2 consisted of patients with uncomplicated monochorionic twin pregnancies (n=20). The study retrospectively analyzed the role of maternal vascular and angiogenic factors at 18–26 weeks' gestation in the development of sFGR. The analysis also included the evaluation of perinatal outcomes, the course of the early neonatal period, stay in the intensive care unit, and length of hospital stay at the second stage of nursing.

**Results:** The mean age of participants was 31.6 (5.13) years. There were no statistically significant differences in concentrations of vascular and angiogenic factors, pregnancy and early neonatal outcomes. However, high concentrations of maternal VEGF-R1, VEGF-C, and HIF-1 $\alpha$  were associated with neonatal mortality, and a high concentration of HIF-1 $\alpha$  was associated with stillbirth. These findings may be used in clinical practice to predict antenatal and early neonatal loss. Pregnant women with sVEGF-R1 greater than 0.787 ng/mL and Ang-2 greater than 8255.91 ng/mL were found to have an increased risk of low-birthweight babies.

**Conclusion:** Comparative assessment of vascular and angiogenic factors in sFGR pregnancies offers the opportunity to prevent the progression of this condition by timely fetoscopic intervention, improve perinatal outcomes, and minimize the risks of severe antenatal and neonatal complications.

**Keywords:** monochorionic pregnancy, multiple pregnancy, selective fetal growth retardation, angiogenic factors.

**Authors' contributions:** Gladkova K.A., Sakalo V.A. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Piskulina A.A., Frolova E.R., Kostyukov K.V. – material collection; Vtorushina V.V. – data and statistical analysis; Khodzhaeva Z.S. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing.

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

**Funding:** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of Research Project № 121040600434-3.

**Ethical Approval:** The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.

**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.

**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

*For citation: Gladkova K.A., Sakalo V.A., Vtorushina V.V., Piskulina A.A., Frolova E.R., Kostyukov K.V., Khodzhaeva Z.S. The role of vascular and angiogenic factors in the development of selective fetal growth restriction in monochorionic multiple pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 48-54 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.278>*

Одним из наиболее частых (10–25%) специфических осложнений монохориальной беременности двойней является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), ассоциированный с высокой частотой неблагоприятных исходов беременности, пери- и неонатальной заболеваемости и смертности при запоздалой диагностике и ненадлежащем акушерском менеджменте. Причиной возникновения ССЗРП считается неравномерное разделение территории плаценты между близнецами [1]. В то же

время наибольшие успехи в фетальной хирургии и, соответственно, благоприятные исходы беременности и выживаемости близнецов достигнуты именно при ССЗРП в случае своевременной диагностики, динамического ультразвукового и доплеровского мониторинга, которые позволяют определить оптимальные сроки внутриутробного вмешательства и впоследствии – родоразрешения.

В 2018 г. опубликовано консенсусное исследование Delphi, где определены диагностические кри-

терии ССЗРП, однако относительно оптимальных сроков лечения и родоразрешения консенсус не достигнут [2]. В настоящее время лечение ССЗРП подразумевает выжидательный мониторинг, а в случае высокого риска антенатальной гибели плода с задержкой роста – активную тактику (экстренное родоразрешение). Хирургическое внутриутробное вмешательство включает селективную элиминацию плода с задержкой роста или фетоскопическую лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов (ФЛКА) плаценты. Селективное прерывание жизнедеятельности плода с задержкой роста способствует более прогнозируемому благоприятному исходу для второго близнеца. ФЛКА может обеспечить выживание обоих близнецов, однако риск антенатальной гибели меньшего плода и неврологических осложнений для большего достаточно высок [3–5].

В аспекте разбираемой проблемы научно-практический интерес представляет изучение факторов васкуло- и ангиогенеза, которые являются не только этиологическими, но могут служить своеобразными инструментами мониторинга тяжести состояния и предикции декомпенсации плодов.

Согласно многочисленным исследованиям, объем плаценты напрямую влияет на массо-ростовые показатели новорожденного [6–8]. Основные предпосылки к развитию фето-плацентарной дисфункции закладываются с ранних сроков беременности и в значительной степени обусловлены особенностями васкуло- и ангиогенеза как в маточно-плацентарном, так и фето-плацентарном русле.

Монохориальный тип беременности, осложненный ССЗРП, характеризуется угнетением процессов ангиогенеза. Однако в доступной литературе отсутствуют данные об особенностях васкуло- и ангиогенеза при ССЗРП [8–10]. По данным исследований, существенное влияние на развитие данного патологического процесса оказывают белки семейства васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF), ангиопоэтина-1 (Ang-1), ангиопоэтина-2 (Ang-2), растворимой формы рецептора васкуло-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R). Увеличение экспрессии растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) приводит к ассоциированному уменьшению синтеза PlGF и изменению синтеза VEGF, что является одним из наиболее ярких признаков нарушения баланса продукции эндотелиальных факторов роста [9, 10]. При этом следует отметить, что эффект Ang-2 на ангиогенез в целом зависит от концентрации VEGF-A. В отсутствие VEGF-A Ang-2 вызывает апоптоз и способствует регрессии васкуло-эндотелиального фактора роста, а при повышении концентрации VEGF-A – стимулирует ангиогенез [11, 12]. В работе Lyall et al. при развитии гипоксии крови матери VEGF секретируется в значительно больших концентрациях, вследствие чего можно предположить значительную гипоксемию при его высоких показателях [13].

В связи с этим актуальным является проведение анализа течения многоплодной беременности двойней, осложненной ССЗРП.

Цель исследования: изучение роли васкуло-эндотелиальных факторов в развитии ССЗРП при монохориальной беременности двойней.

## Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2021 гг. Проведены анализ течения беременности 51 женщины с монохориальной диамниотической двойней, сравнение показателей факторов васкуло- и ангиогенеза в зависимости от развития специфических осложнений. 1-ю группу составили пациентки с ССЗРП ( $n=31$ ), 2-ю группу – с неосложненным течением монохориальной беременности ( $n=20$ ).

Критерий включения: монохориальная диамниотическая двойня.

Критерии исключения: монохориальная моноамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни).

Диагностика ССЗРП основывалась на данных ультразвукового исследования: предполагаемая масса одного из плодов менее 10-го перцентиля, разница предполагаемой массы плодов более 25%, нарушение кровотока в артерии пуповины, венозном протоке плода с задержкой роста.

Содержание указанных ниже маркеров в плазме периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих тест-систем: Ang-2 (RayBiotech), гипоксией индуцируемый фактор 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) (RayBiotech), васкулоэндотелиальный фактор роста C (VEGF-C) (Invitrogen), sVEGF-R1 («Invitrogen»), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) (Invitrogen). Учет результатов производили на планшетном спектрофотометре Infinite F50 (TECAN).

Проведен сравнительный анализ концентрации факторов васкуло- и ангиогенеза в плазме матери в сроках 18–26 недель беременности с целью выяснения наиболее значимого в диагностике ССЗРП, а также в предикции неблагоприятных исходов беременности и неонатального периода.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Standard Edition 23.0. Нормальность распределения оценена по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты были представлены как среднее значение и стандартное отклонение M (SD) для данных с нормальным распределением. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок применялся критерий Манна–Уитни. Для описания количественных данных, отличных от нормального распределения, оценивались медианы (Me) и значения верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Результаты расценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### Результаты

Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 45 лет и составил в среднем 31,6 (5,13) года. Возраст беременных в 1-й группе колебался от 21 до 45 лет, во 2-й группе – от 22 до 44 лет. При сравнении возраста пациенток в группах было выявлено, что пациентки с ССЗРП были значительно моложе, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Анализ антропометрических показателей не показал различий в группах. Индекс массы тела был значительно выше у пациенток с нормально протекающей монохориальной беременностью и составил 27,46 (2,998) кг/м<sup>2</sup>, а в группе с ССЗРП оказался 25,76 (3,49) кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,019$ ).

При сравнении сроков родоразрешения наиболее поздний срок был при неосложненном течении беременности (2-я группа) – 36,2 [35,85; 36,5], в то время как в 1-й группе он составил 32,4 [31,45; 34,8] недели ( $p < 0,001$ ).

Мертворождение имело место в 2/57 (3,5%) случаях в 1-й группе, во 2-й группе случаев антенатальной гибели не диагностировано,  $p = 0,249$ . Летальность в раннем неонатальном периоде составила 7,02% (4/57) в 1-й группе и 2,5% (1/40) – во 2-й группе,  $p = 0,272$ . Среди выживших новорожденных 59/90 (65,56%) были с нормальной массой тела и 31/90 (34,44%) – ниже 3-й перцентили.

Нами был проведен сравнительный анализ концентраций факторов васкуло- и ангиогенеза в плазме матери в сроках 18–26 недель беременности с целью выяснения наиболее значимого в диагностике ССЗРП, а также в предикции неблагоприятных исходов беременности и неонатального периода (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, в плазме крови беременных обеих сравниваемых групп концентрации изученных факторов статистически не различались, за исключением Ang-2, уровень которого был значимо выше в группе пациенток с ССЗРП (8312,6 [6477,2; 10210,2] против 6130,7 [3916,5; 9126,4] нг/мл,  $p = 0,015$ ). Возможно, избыточная секреция Ang-2 эндотелиальными клетками приводит к нарушению формирования эмбриональных кровеносных сосудов и опосредованно влияет на развитие селективной задержки роста плода.

Сравнительный анализ ассоциаций факторов васкуло- и ангиогенеза, исходов беременности и раннего неонатального периода для плода и новорожденного не выявил значимых статистических различий (табл. 2). Однако для ранних неонатальных потерь характерно повышение в крови матери уровней sVEGF-R1, VEGF-C и HIF1 $\alpha$ . При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1 $\alpha$ .

Высокая концентрация HIF1 $\alpha$  в плазме крови матери является следствием окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Ввиду выраженной плацентарной дисфункции при повышении HIF1 $\alpha$  отмечаются тяжелое состояние новорожденных, высокая неонатальная смертность.

Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных не показал диагностически значимых различий (табл. 2).

При изучении массо-ростовых показателей были выявлены статистически значимые различия, что обусловлено более ранними сроками родоразрешения пациенток 1-й группы. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была также значительно ниже у новорожденных 1-й группы, что связано с более высокой степенью недоношенности и высокой заболеваемостью (табл. 3).

Таблица 1. Оценка эндотелиальных факторов в крови матери

Эндотелиальные факторы, нг/мл	1-я группа (ССЗРП) (n=31)	2-я группа (норма) (n=20)	p-value
sVEGF-R1	0,82 [0,57; 1,11]	0,85 [0,42; 1,60]	0,885
TGF- $\beta$ 1	468,97 [351,72; 527,59]	445,52 [363,45; 586,21]	0,764
VEGF-C	0,69 [0,66; 0,76]	0,68 [0,64; 0,72]	0,067
HIF1 $\alpha$	0,19 [0,04; 1,42]	0,17 [0,01; 0,71]	0,401
Ang-2	8312,6 [6477,2; 10210,2]	6130,7 [3916,5; 9126,4]	<b>0,015</b>

Таблица 2. Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных

Факторы васкуло- и ангиогенеза, нг/мл	Живой	Умер после рождения	Мертворожденный	p-value
sVEGF-R1	0,83 [0,49; 1,25]	0,96 [0,62; 1,19]	0,73 [0,59; 0,84]	0,385
TGF- $\beta$ 1	422,1 [328,3; 562,8]	388,9 [328,3; 422,1]	326,9 [304,8; 375,2]	0,335
VEGF-C	0,69 [0,65; 0,73]	0,72 [0,68; 0,77]	0,66 [0,63; 0,70]	0,125
HIF1 $\alpha$	0,16 [0,02; 1,11]	0,21 [0,10; 2,04]	0,69 [0,05; 1,89]	0,964
Ang-2	8312,6 [6265,4; 9414,0]	7144,2 [6210,3; 9076,5]	8673,4 [6333,9; 10009,7]	0,682

Таблица 3. Срок родоразрешения и состояние здоровья новорожденных

Показатели	1-я группа (ССЗРП)	2-я группа (контроль)	p-value
Срок родоразрешения, недель	32,4 [31,45; 34,8]	36,2 [35,85; 36,5]	<0,001
<b>1-й новорожденный</b>			
Масса тела, г	1724 [1356; 2100]	2318,5 [2109; 2785]	0,001
Рост, см	42 [39; 45]	47 [42,5; 48,5]	0,005
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7 [7; 7]	8 [7; 8]	0,002
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8 [8; 8]	9 [8; 9]	0,020
<b>2-й новорожденный</b>			
Масса тела, г	1840 [1120; 2200]	2450 [1970; 2699,5]	0,002
Рост, см	43 [38; 45]	47 [44; 48]	0,002
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7 [6; 7]	8 [7; 8]	0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8 [7; 8]	8 [8; 9]	0,040

Таблица 4. Оценка течения раннего периода новорожденности

Длительность госпитализации	1-я группа (ССЗРП)	2-я группа (норма)	p-value
<b>1-й новорожденный</b>			
Сутки в ОРИТН	6 [3; 14,5]	0 [0; 2]	<0,001
Сутки выписки	29 [16; 45,5]	5 [5; 18,5]	0,004
<b>2-й новорожденный</b>			
Сутки в ОРИТН	7,5 [3; 19,5]	0 [0; 4]	0,001
Сутки выписки	33,5 [18,5; 49]	5 [5; 17,5]	0,001

Оценка течения раннего периода новорожденности, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), длительности госпитализации на втором этапе выхаживания представлена в таблице 4.

Здоровые дети наблюдались значительно чаще в группе сравнения, что обусловлено сроком их родоразрешения и отсутствием ССЗРП.

Анализ раннего неонатального периода показал значимое различие в длительности пребывания в ОРИТН новорожденных из 1-й группы,  $p < 0,0001$ , что обусловлено степенью недоношенности и высокой заболеваемостью.

## Обсуждение

В научном мире особое внимание уделяется поиску молекулярных предикторов развития осложненной монохориальной многоплодной беременности. Исследователями отмечено повышение концентрации TGF- $\beta$ 1 в плазме крови матери при ССЗРП. По данным литературы, высокий уровень TGF- $\beta$ 1 в децидуальной ткани подавляет активацию специфических подмножеств ДНК. Это способствует маточно-плацентарной дисфункции и приводит к развитию преэклампсии [14, 15]. Нарушение экспрессии данного фактора может приводить даже к потере беременности [16]. Вероятно, генез ССЗРП при монохориальной многоплодной беременности также сопряжен с маточно-плацентарной дисфункцией. Однако в нашем исследовании влияние

TGF- $\beta$ 1 на развитие ССЗРП и жизнеспособность новорожденных не обнаружено, что, вероятно, обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Результаты проведенного исследования выявили повышенные уровни ангиогенного Ang-2 и антиангиогенного sVEGF-R1 факторов во II триместре беременности в плазме крови пациенток с ССЗРП. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований и дают представление о возможных патогенетических методах развития ССЗРП [17–21]. Известно, что sVEGF-R1 является негативным регулятором ангиогенеза, сдерживающим избыточное формирование кровеносных сосудов. Ang-2 препятствует стабилизации сосудов, вызывает апоптоз и способствует регрессии сосудистого русла [11]. Ввиду дисбаланса данных факторов нарушается процесс васкуло- и ангиогенеза плаценты, что приводит к формированию селективной задержки роста плода.

Ангиогенный VEGF-C фактор способствует формированию анастомозов между плодами [22]. Известно, что крупные артерио-артериальные анастомозы плаценты наиболее часто встречаются при селективной задержке роста плода. Однако в нашем исследовании мы не получили значимых данных влияния VEGF-C на развитие ССЗРП.

Результаты исследования факторов васкуло- и ангиогенеза подтвердили разнонаправленность выявленных особенностей секреции при ССЗРП у беременных монохориальной двойней.

## Заключение

Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных не показал диагностически значимых различий. Однако для неонатальной смертности характерно повышение в крови матери уровней VEGF-R1, VEGF-C и HIF1 $\alpha$  в II триместре беременности, при мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1 $\alpha$ , что может быть использовано в клинической практике как маркер антенатальных и ранних неонатальных потерь.

Проведение дальнейшего исследования на большей когорте пациентов, расширенный системный анализ течения многоплодной беременности, осложненной ССЗРП, позволит оптимизировать акушерскую тактику с целью улучшения перинатальных исходов при монохориальной двойне, снизить риск развития тяжелых перинатальных и неонатальных осложнений.

## Литература/References

- Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D. The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: The OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 153. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1335-3>.
- Khalil A., Beune I., Hecher K., Wynia K., Ganzevoort W., Reed K. et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(1): 47-54. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.19013>.
- Parra-Cordero M., Bennasar M., Martínez J.M., Eixarch E., Torres X., Gratacós E. Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler: a consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn. Ther.* 2016; 39(3): 186-91. <https://dx.doi.org/10.1159/000439023>.
- Chalouhi G.E., Marangoni M.A., Quibel T., Deloison B., Benzina N., Essaoui M. et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(2): 109-15. <https://dx.doi.org/10.1002/pd.4031>.
- Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G., Kumbay H., Thilaganathan B., Khalil A. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(1): 36-46. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20114>.
- Wang X., Li L., Yuan P., Zhao Y., Wei Y. Placental characteristics in different types of selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twins. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100(9): 1688-93. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14204>.
- Valsky D.V., Eixarch E., Martínez J.M., Crispi F., Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(6): 342-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002>.
- Wu J., He Z., Gao Y., Zhang G., Huang X., Fang Q. Placental NFE2L2 is discordantly activated in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and possibly regulated by hypoxia. *Free Radic. Res.* 2017; 51(4): 351-9. <https://dx.doi.org/10.1080/10715762.2017.1315113>.
- Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta*. 2004; 25(2-3): 114-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009>.
- Lyall F., Greer I.A., Boswell F., Fleming R. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104(2): 223-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11050.x>.
- Kappou D., Sifakis S., Konstantidou A., Papantoniou N., Spandidos D.A. Role of the angiopoietin/Tie system in pregnancy (Review). *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(4): 1091-6. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2280>.
- Barut F., Barut A., Gun B.D., Kandemir N.O., Harma M.I., Harma M. et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn. Pathol.* 2010; 5: 24. <https://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-5-24>.
- Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension*. 2000; 36(6): 965-9. <https://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.965>.
- Zhang J., Dunk C.E., Shynlova O., Caniggia I., Lye S.J. TGF $\beta$ 1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia. *EBioMedicine*. 2019; 39: 531-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.015>.
- Basavaraja R., Drum J.N., Sapuleni J., Bibi L., Friedlander G., Kumar S. et al. Downregulated luteolytic pathways in the transcriptome of early pregnancy bovine corpus luteum are mimicked by interferon-tau in vitro. *BMC Genomics*. 2021; 22(1): 452. <https://dx.doi.org/10.1186/s12864-021-07747-3>.
- Merr L., Oruc A.S., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukkagnici U., Karaer A., Danisman N. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38(4): 658-64. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x>.
- Gunatillake T., Yong H.E., Dunk C.E., Keogh R.J., Borg A.J., Cartwright J.E. et al. Homeobox gene TGIF-1 is increased in placental endothelial cells of human fetal growth restriction. *Reproduction*. 2016; 152(5): 457-65. <https://dx.doi.org/10.1530/REP-16-0068>.
- Ivanov D., Mazzoccoli G., Anderson G., Linkova N., Dyatlova A., Mironova E. et al. Melatonin, its beneficial effects on embryogenesis from mitigating oxidative stress to regulating gene expression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11): 5885. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22115885>.
- Anh N.D., Thuong P.H., Sim N.T., Thao T.T.P., Anh L.T.L., Canh T.T.T. et al. Maternal vascular endothelial growth factor receptor and interleukin levels in pregnant women with twin-twin transfusion syndrome. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18(14): 3206-13. <https://dx.doi.org/10.7150/ijms.61014>.
- Olaya-C.M., Garrido M., Hernandez-Losa J., Sesé M., Ayala-Ramirez P., Somoza R. et al. The umbilical cord, preeclampsia and the VEGF family. *Int. J. Womens Health*. 2018; 10: 783-95. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S174734>.
- He Y., Smith S.K., Day K.A., Clark D.E., Licence D.R., Charnock-Jones D.S. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol. Endocrinol.* 1999; 13(4): 537-45. <https://dx.doi.org/10.1210/mend.13.4.0265>.
- Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D. et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signalling. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13(10): 1202-13. <https://dx.doi.org/10.1038/ncb2331>.

Поступила 17.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

Received 17.11.2022

Accepted 22.12.2022

### Сведения об авторах:

Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода института акушерства, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности, НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, k.gladkova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8131-4682>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Сакало Виктория Анатольевна*, к.м.н., м.н.с. отдела акушерской и экстрагенитальной патологии института акушерства, врач акушер-гинеколог 1-го акушерского отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, v\_sakalo@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5870-4655>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Вторушина Валентина Валентиновна*, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v\_vtorushina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Пискулина Александра Александровна*, ординатор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, a\_piskulina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.

*Фролова Екатерина Романовна*, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, e\_frolova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2817-3504>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Костюков Кирилл Витальевич*, д.м.н., с.н.с. отдела медицины плода института акушерства, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-25-29, k\_kostyukov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3094-4013>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна*, д.м.н., профессор, заместитель заведующего института акушерства по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, z\_khodzhaeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

#### Authors' information:

*Kristina A. Gladkova*, Ph.D., Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, k\_gladkova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8131-4682>, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Viktoriya A. Sakalo*, Ph.D., Junior Researcher at the Department of Pregnancy Pathology, Institute of Obstetrics, doctor at the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, v\_sakalo@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5870-4655>, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Valentina V. Vtorushina*, Ph.D., doctor of laboratory and clinical diagnostics at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, v\_vtorushina@oparina4.ru, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Aleksandra A. Piskulina*, clinical resident, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, a\_piskulina@oparina4.ru, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Ekaterina R. Frolova*, graduate student at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, e\_frolova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2817-3504>, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Kirill V. Kostyukov*, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the Department of the Ultrasound and Functional Diagnosis, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-25-29, k\_kostyukov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3094-4013>, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

*Zulfiya S. Khodzhaeva*, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, z\_khodzhaeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

© Коллектив авторов, 2023

К.Т. МУМИНОВА, З.С. ХОДЖАЕВА, К.А. ГОРИНА, Р.Г. ШМАКОВ, М.М. ЗИГАНШИНА

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДВУХ СХЕМ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МАТЕРИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАННИМ И ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ

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

**Цель:** Оценка влияния гипотензивной терапии на гемодинамический профиль матери и выявление взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и состоянием эндотелиального гликокаликса (ЭГК) у пациенток с преэклампсией (ПЭ).

**Материалы и методы:** В исследование были включены 82 пациентки, из которых в группу сравнения вошли 30 женщин с неосложненной беременностью; в основную группу — 52 пациентки с ПЭ, получающие моно- или комбинированную гипотензивную терапию. Монотерапия была представлена Допегитом (средняя дозировка 1500 мг/су.), двухкомпонентная — Допегитом (средняя дозировка 2000 мг/су.) и Кордафлексом (средняя дозировка 40 мг/су.). Всем пациенткам с гипертензией проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью прибора BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Исследование компонентов ЭГК в крови проводилось методом иммуноферментного анализа.

**Результаты:** Перинатальные исходы ожидаемо были хуже в группе ранней ПЭ, что проявлялось в более ранних сроках родоразрешения, меньшей массе при рождении и более низкой оценкой по шкале Апгар. При ранней ПЭ систолическое и диастолическое АД было выше у пациенток, принимающих двухкомпонентную терапию. У пациенток с ранней ПЭ значения параметра  $(dP/dt)_{max}$  были значительно повышены, наиболее выражено — у пациенток на двухкомпонентной гипотензивной терапии. В данной подгруппе также отмечались более высокий индекс аугментации (АИх) и показатель RWTT. У пациенток с поздней ПЭ на монотерапии было выявлено значимое повышение значений показателей  $(dP/dt)_{max}$  и ED; также у них отмечалось погранично значимое повышение АИх. У всех пациенток, получающих монотерапию Допегитом, было выявлено значимое повышение уровня синдекана-1 в крови. У пациенток с ранней ПЭ на двухкомпонентной гипотензивной терапии было выявлено значимое снижение уровня гиалуронана и погранично значимое повышение уровня синдекана-1 по сравнению со здоровыми беременными на ранних сроках. У пациенток с поздней ПЭ значимых различий в состоянии ЭГК выявлено не было.

**Заключение:** Доказана патогенетическая связь между молекулярными и функциональными изменениями сосудов, которые отчасти компенсируются назначением гипотензивных лекарственных средств. Вероятно, при ранней ПЭ эффективность терапии менее выражена, поскольку изменения гемодинамики не корректируются назначением Допегита и Кордафлекса. В то же время эффективность комбинированной гипотензивной терапии при поздней ПЭ подтверждается компенсацией гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы матери.

**Ключевые слова:** гипотензивная терапия, преэклампсия, гемодинамика, эндотелиальный гликокаликс, эндотелиальная дисфункция, синдекан-1, гиалуронан.

**Вклад авторов:** Ходжаева З.С., Зиганшина М.М., Шмаков Р.Г., Муминова К.Т., Горина К.А. — разработка дизайна исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Муминова К.Т., Горина К.А. — сбор материала и получение данных для анализа, обзор публикаций по изучаемой проблеме, их перевод; Зиганшина М.М. — выполнение и анализ результатов молекулярного, иммунологического исследования; Ходжаева З.С. — анализ полученных данных, структурирование и редактирование статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 «Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ».

**Одобрение Этического комитета:** Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.).

**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Горина К.А., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М. Сравнительный анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамические показатели матери при преэклампсии с ранним и поздним началом. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 55–66  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290>

©A group of authors, 2023

K.T. MUMINOVA, Z.S. KHODZHAeva, K.A. GORINA, R.G. SHMAKOV, M.M. ZIGANSHINA

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF TWO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY REGIMENS ON MATERNAL HEMODYNAMIC PARAMETERS IN EARLY- AND LATE-ONSET PREECLAMPSIA

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Objective:** To investigate the effect of antihypertensive therapy on maternal hemodynamic profile and the relationship between hemodynamic parameters and endothelial glycocalyx (eGCX) status in patients with preeclampsia.

**Materials and methods:** The study comprised 82 patients, including women with uncomplicated pregnancy ( $n=30$ , comparison group) and patients with preeclampsia ( $n=52$ , study group) receiving mono- or combined antihypertensive therapy. Monotherapy consisted of Dopegit (mean dose 1500 mg/day) and two-component therapy included Dopegit (mean dosage 2000 mg/day) and Cordaflex (mean dosage 40 mg/day). All hypertensive patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24h-ABPM) using a BPLab device (Peter Telegin, Nizhny Novgorod, Russia). Blood components of eGCX were measured by an enzyme immunoassay.

**Results:** Early-onset preeclampsia was associated with worse perinatal outcomes, such as earlier gestational age at delivery, lower birth weight, and a lower Apgar score. Patients with early-onset preeclampsia receiving two-component therapy had higher systolic and diastolic BP. In patients with early-onset preeclampsia,  $(dP/dt)_{max}$  values were significantly elevated, most markedly in patients on two-component antihypertensive therapy. This subgroup also had a higher augmentation index (AIx) and a higher RWTT index. Patients with late-onset preeclampsia on monotherapy showed a significant increase in  $(dP/dt)_{max}$  and ED; they also had a borderline significant increase in AIx. All patients receiving Dopegit monotherapy had a significant increase in syndecan-1 blood levels. Patients with early-onset preeclampsia on two-component therapy showed a significant decrease in hyaluronan levels and a borderline significant increase in syndecan-1 levels compared to women with healthy pregnancy. No significant differences in eGCX status were detected in patients with late-onset preeclampsia.

**Conclusion:** The findings suggest a pathogenetic link between molecular and functional vascular changes, which is partially compensated by antihypertensive therapy. In early-onset preeclampsia, antihypertensive therapy is less effective because hemodynamic changes are not corrected by Dopegit and Cordaflex. At the same time, in late-onset preeclampsia the effectiveness of combined antihypertensive therapy is confirmed by compensation of hemodynamic parameters of the maternal cardiovascular system.

**Keywords:** antihypertensive therapy, preeclampsia, hemodynamics, endothelial glycocalyx, endothelial dysfunction, syndecan-1, hyaluronan.

**Authors' contributions:** Khodzhaeva Z.S., Ziganshina M.M., Shmakov R.G., Muminova K.T., Gorina K.A. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Muminova K.T., Gorina K.A. – data collection and analysis, review and translation of relevant publications; Ziganshina M.M. – analysis of molecular, immunological studies; Khodzhaeva Z.S. – data analysis, structuring and editing the manuscript.

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

**Funding:** The study was conducted within the framework of the RF Ministry of Health State Assignment No. 121040600435-0 "Validation of Personalized Approaches to Antihypertensive Therapy for HDP and Preeclampsia".

**Ethical Approval:** The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P (Ref. No: 5/ May 27, 2021).

**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.

**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Shmakov R.G., Ziganshina M.M. Comparative analysis of the effect of two antihypertensive therapy regimens on maternal hemodynamic parameters in early- and late-onset preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 55-66 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290>

Расширение представлений о гетерогенной природе преэклампсии (ПЭ) позволило выделить два клинических фенотипа (ПЭ с ранним началом – манифестация до 34 недель и ПЭ с поздним началом – после 34 недель беременности), которые имеют разную патофизиологию и тяжесть течения заболевания и, соответственно, разные исходы беременности [1]. Для обоих клинических фено-

типов также характерны различные патофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) матери, поскольку нарушенный морфогенез плаценты и плацентарная ишемия вызывают изменения кровотока в фетоплацентарной системе, а также нарушение регуляции системного артериального давления (АД). Эти последствия реализуются в дезадаптации материнской

гемодинамики и гемодинамики фетоплацентарной системы [2–4].

Гемодинамический профиль матери оценивается в настоящее время по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) с определением ограниченного набора показателей, отражающих суточный профиль АД и ригидность артерий по индексу аугментации (AIx) [5–7]. Однако для анализа функционального состояния ССС беременной и отдаленного прогноза осложнений необходима комплексная оценка, учитывающая как базовые, так и ряд дополнительных параметров гемодинамики. В частности, один из вариантов методики СМАД, выполняемый с помощью портативного регистратора суточного монитора VPLab, данные которого анализируются с использованием технологии Vasotens, позволяет оценить расширенный спектр показателей не только ригидности артерий, но и функционирования миокарда [8]. Эти параметры могут быть информативны для понимания и прогноза ухудшения состояния беременной в динамике, однако в клинической практике в настоящее время не используются.

Не менее значимой проблемой является отсутствие эффективной гипотензивной терапии при ПЭ: лечение является симптоматическим и не обеспечивает стойкого клинического эффекта, особенно при ПЭ с ранним началом. Однокомпонентная – метилдопа (Допегит) и комбинированная двухкомпонентная – Допегит в сочетании с нифедипином (Кордафлекс) терапия не всегда эффективна, и их воздействие на гемодинамический профиль матери не оценено в должной степени. Допегит и Кордафлекс относятся к группе гипотензивных лекарственных средств и имеют разный механизм действия [9]. Полученные нами ранее данные свидетельствуют о различном воздействии обоих препаратов на ключевую стадию эндотелиальной дисфункции – деструкцию поверхностного слоя эндотелиальных клеток – эндотелиального гликокаликса (ЭГК), которая является одним из ведущих патогенетических факторов ПЭ обоих клинических фенотипов [10–12]. Однако не установлен эффект этих препаратов на гемодинамический профиль матери с учетом расширенного спектра показателей.

Целью данного исследования явилась оценка влияния одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапии на гемодинамический профиль матери и выявление связи между гемодинамическими параметрами, характеризующими изменения материнской гемодинамики, и параметрами гемодинамического профиля в системе мать-плацента-плод, а также показателями деструкции ЭГК при ПЭ с ранним и поздним началом.

## Материалы и методы

В данное интервенционное продольное исследование были включены 82 пациентки во II и III триместрах беременности, из которых в группу сравнения вошли 30 женщин с неосложненной беременностью (группа 1А – пациентки II триместра ( $n=15$ ), группа 1Б – пациентки III триместра

( $n=15$ )); в основную группу – 52 пациентки с ПЭ (группа 2А – пациентки с ранней ПЭ ( $n=12$ ), получавшие монотерапию; группа 2Б – пациентки с ранней ПЭ, получавшие двухкомпонентную терапию ( $n=12$ ); группа 3А – пациентки с поздней ПЭ на монотерапии ( $n=16$ ); группа 3Б – пациентки с поздней ПЭ, получавшие двухкомпонентную терапию ( $n=12$ )). Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России» (далее – Центр) с января 2021 г. по май 2022 г. и было организовано в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями на 64-й генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). План исследования был представлен и одобрен на локальном этическом комитете Центра (протокол №5 от 27 мая 2021 г.). Ранняя ПЭ регистрировалась при манифестации симптоматики до 34 недель беременности, поздняя – соответственно после 34 недель. *Критериями включения в исследование для всех групп были:* спонтанная одноплодная беременность, возраст 18–42 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в основную группу: диагноз ПЭ, установленный по критериям, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [13]; в группу сравнения: физиологическая беременность. *Критерии не включения:* беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, тяжелая экстрагенитальная патология, наличие трансплантированных органов, онкологические заболевания, системные ревматологические и аутоиммунные заболевания. *Критерии исключения:* HELLP-синдром, хромосомные аномалии у плода, пороки развития плода, инфекционные и вирусные заболевания в стадии обострения. Пациенты включались в исследование методом подбора пар на основании возраста, индекса массы тела и срока беременности.

Всем пациенткам основной группы проводились стандартное обследование и лечение в условиях стационара. Пациентки группы сравнения медикаментозную терапию не получали. Базисная терапия 1-й линии была представлена гипотензивным средством центрального действия «Допегит», дозировка которого определялась степенью тяжести гипертензии. Средняя суточная доза препарата составляла 1500 мг. При наличии стойкой гипертензии, несмотря на прием Допегита в максимальной суточной дозировке (2000 мг), пациентке дополнительно назначался блокатор кальциевых каналов пролонгированного действия «Кордафлекс». Его средняя суточная дозировка составляла 40 мг. Показанием для старта гипотензивной терапии являлась регистрация стойкого повышения АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным записей в истории болезни (контроль АД осуществлялся 4–6 раз в сутки самой пациенткой и медицинским персоналом). Средняя длительность терапии составила в группе 2А – 14,83 (3,5); в группе 2Б – 43,33 (15,7); в группе 3А – 11,81 (8,62); в группе 3Б – 52,55 (8,46) дня.

Поскольку в основную группу также были включены пациентки с хронической артериальной гипертензией, они, как правило, получали гипотензивную терапию еще до манифестации ПЭ. Однако развитие у них ПЭ требовало оптимизации терапии.

Гипотензивная терапия, согласно клиническим рекомендациям [13], назначалась при АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. С целью коррекции терапии у всех пациенток проводилось СМАД с помощью прибора VPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), который рекомендован к использованию у беременных [14]. Был использован монитор АД VPLab МНСДП-2 (суточный монитор с регистрацией давления в манжете (осциллограммы) для повышения достоверности мониторинга АД) с дополнительным аускультативным каналом, но без ЭКГ-датчика. Интервалы между измерениями составляли 30 минут в дневное и 60 минут в ночное время. Осциллограммы анализировали с помощью программного обеспечения Vasotens (Россия), определяли ряд гемодинамических показателей. Для характеристики изменения центрального давления в аорте, оценки артериальной ригидности и внутрисердечной гемодинамики использовали следующие показатели: максимальное аортальное диастолическое АД (макс ДАД<sub>ао</sub>); максимальное аортальное систолическое АД (макс САД<sub>ао</sub>); минимальное аортальное диастолическое АД (мин ДАД<sub>ао</sub>); минимальное аортальное систолическое АД (мин САД<sub>ао</sub>); среднее аортальное диастолическое АД (ср ДАД<sub>ао</sub>); среднее аортальное систолическое АД (ср САД<sub>ао</sub>); время распространения отраженной волны по участку аорты (Reflected Wave Transit Time, RWTT); оценочная скорость пульсовой волны в аорте (Aortic Pulse Wave Velocity, PWV<sub>ао</sub>); AIx; индекс ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI) – вычисляется как  $AASI = 1 - (\text{наклон ДАД-САД})$ ; максимальная скорость нарастания давления (maximal rate of rise of arterial pressure,  $(dP/dt)_{\text{max}}$ ); амплификация пульсового давления (Pulse Pressure Amplification, PPA), длительность периода изгнания (Ejection Duration, ED); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (Subendocardial Viability Ratio, SEVR) [8].

Исследование компонентов ЭГК в крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud-Clone Corp., США: SEA182Ge (определение гиалуронана – минимально детектируемые количества 1,77 нг/мл); SEB966Hu (определение синдекана-1 – минимально детектируемые количества 0,61 нг/мл); SEC463Hu (определение эндокана 1 – минимально детектируемые количества 0,065 нг/мл).

Конечными точками исследования были: средние показатели, характеризующие центральное давление в аорте, артериальную ригидность, внутрисердечную гемодинамику и содержание структурных компонентов ЭГК в крови; корреляционные связи между содержанием протеогликанов и показателями, характеризующими материнскую гемодинамику, а также гемодинамику фето-плацентарной системы.

Критериями оценки служили: отличия средних значений показателей в группах с однокомпонент-

ной и двухкомпонентной гипотензивной терапией от средних значений показателей в группе с нормальной беременностью; наличие корреляционной связи между показателями.

#### Статистический анализ

Для статистического анализа и графического представления данных была использована программа MedCalc версия 16.4 (MedCalc, Бельгия). Нормальность распределения количественных показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении был использован критерий Стьюдента. Данные описаны как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении данных, отличном от нормального, для выявления достоверности различий между двумя независимыми группами количественных признаков был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона, характеризующего верхний и нижний квартили [Q25; Q75]. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении *p*-критерия менее 0,050.

## Результаты

Формирование групп пациенток для исследования проводилось методом подбора пар, вследствие чего по возрасту, массо-ростовым показателям, гестационному сроку при заборе крови на исследование пациентки были сопоставимы. Анализ перинатальных исходов в очередной раз продемонстрировал, что у пациенток с ранним началом ПЭ перинатальные исходы были хуже в сравнении с пациентками с поздней ПЭ. Так, все пациентки данной группы были родоразрешены в значительно более ранние сроки; соответственно, масса новорожденного и оценка по шкале Апгар у них были значимо ниже. При этом вид гипотензивной терапии не повлиял на перинатальные исходы (табл. 1). Срок родоразрешения пациенток с поздней ПЭ был сопоставим с группой сравнения; в то же время средняя масса новорожденных, рожденных от матерей с поздней ПЭ, была значимо ниже, чем в группе сравнения; при этом оценка состояния по шкале Апгар значимо не различалась между данными группами. Важно отметить, что указанные исходы не зависели от проводимой гипотензивной терапии (табл. 1).

Результаты СМАД на фоне применения одной и двухкомпонентной гипотензивной терапии (рис. 1) демонстрируют, что значения максимального, минимального и суточного центрального АД у пациенток с ПЭ как с ранним, так и с поздним началом значимо выше, чем в группах сравнения в соответствующие гестационные сроки. Значимых различий в значениях АД у пациенток с ПЭ, принимающих одно- и двухкомпонентную гипотензивную терапию, не было выявлено. Однако наблюдается тренд, свидетельствующий, что при ПЭ с ранним началом медианы значений как САД, так и ДАД

Таблица 1. Основная клинико-инструментальная характеристика матерей, плодов и новорожденных

Параметр	1А ранняя норма (n=15)	2А ранняя ПЭ (Долепит) (n=12)	3А ранняя ПЭ (Долепит +Кордафлекс) (n=16)	1Б поздняя норма (n=15)	2Б поздняя ПЭ (Долепит) (n=12)	3Б поздняя ПЭ (Долепит +Кордафлекс) (n=12)
Возраст, лет	32,0 (27,8–36,0)	31,5 (25,0–36,5)	36,0 (29,5–39,5)	34,0 (31,3–37,8)	32,0 (29,5–37,5)	31,0 (30,0–35,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,0 (23,0–26,0)	24,0 (22,2–26,5)	25,0 (23,5–27,5)	27,0 (24,5–29,0)	27,0 (24,0–32,0)	27,5 (25,5–31,0)
Гестационный срок при заборе крови*, нед.	30,5 (29,0–32,5)	30,2 (28,6–32,2)	29,9 (28,4–31,7)	37,0 (36,1–38,0)	37,5 (37,0–38,0)	36,8 (35,3–39,0)
Пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий (ср)	0,48 (0,67–0,92)	1,46 (1,34–1,68)##	1,21 (1,10–1,41)###	0,76 (0,64–0,81)	1,05 (0,66–1,60)	0,98 (0,67–1,20)
ПИ артерий плувины (ср)	0,84 (0,74–0,94)	1,40 (0,77–1,75)*	1,06 (0,95–1,55)*	0,86 (0,70–0,93)	0,94 (0,81–1,02)	0,98 (0,67–1,20)
ПИ средней мозговой артерии (ср)	20,9 (1,78–2,30)	1,41 (1,28–1,58)##	1,50 (1,20–1,83)##	1,41 (1,26–1,65)	1,61 (1,46–1,68)	1,36 (1,34–1,74)
Церебро-плацентарное соотношение (ЦПС)	2,14 (1,87–2,46)	1,35 (0,79–1,75)##	1,64 (0,79–1,69)##	2,04 (1,78–2,13)	1,66 (1,55–1,89)▲	1,67 (1,39–1,88)▲
Срок родоразрешения, нед.	39,4 (38,2–40,5)	31,7 (29,1–34,2)*	31,8 (29,2–34,1)*	39,4 (38,2–40,5)	37,9 (37,2–38,6)	37,6 (37–38,2)
Масса тела при рождении, г	3148,0 (3045,0–3617,5)	1156,5 (805,0–1350,0)*	1263,5 (930,0–1455,0)*	3310,0 (3088,0–3608,5)	2981,0 (2476,0–3430,0)	2870,5 (2290,0–3020,0)**
Оценка состояния по Апгар на 1-й мин., балл	8,0 (8,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)*	6,5 (6,0–7,0)*	8,0 (8,0–8,0)	7,5 (7,0–8,0)	7,5 (7,0–8,0)
Оценка состояния по Апгар на 5-й мин., балл	9,0 (8,0–9,0)	7,5 (7,0–8,0)*	8,0 (7,0–8,0)*	9,0 (8,0–9,0)	9,0 (9,0–9,0)	9,0 (8,0–9,0)

Примечание: \* – срок забора крови для исследования растворимых форм протеогликанов и гиалуронана, а также выполнения инструментальных исследований (СМАД и доплерографии); # – p<0,0100 при сравнении групп 2А и 3А с группой 1А; ## – p<0,0100 при сравнении групп 2Б и 3Б с группой 1Б; \* – p<0,0500 при сравнении групп 2А и 3А с группой 1А; \*\* – p<0,0500 при сравнении групп 2Б и 3Б с группой 1Б; ▲ – p<0,100 при сравнении групп 2А и 3А; ▲ – p<0,100 при сравнении групп 2Б и 3Б.

выше у пациенток, принимающих двухкомпонентную терапию во всех вариантах сравнений. У пациенток с поздним началом ПЭ медианы значений САД и ДАД сопоставимы в большинстве вариантов при обеих схемах терапии (рис. 1).

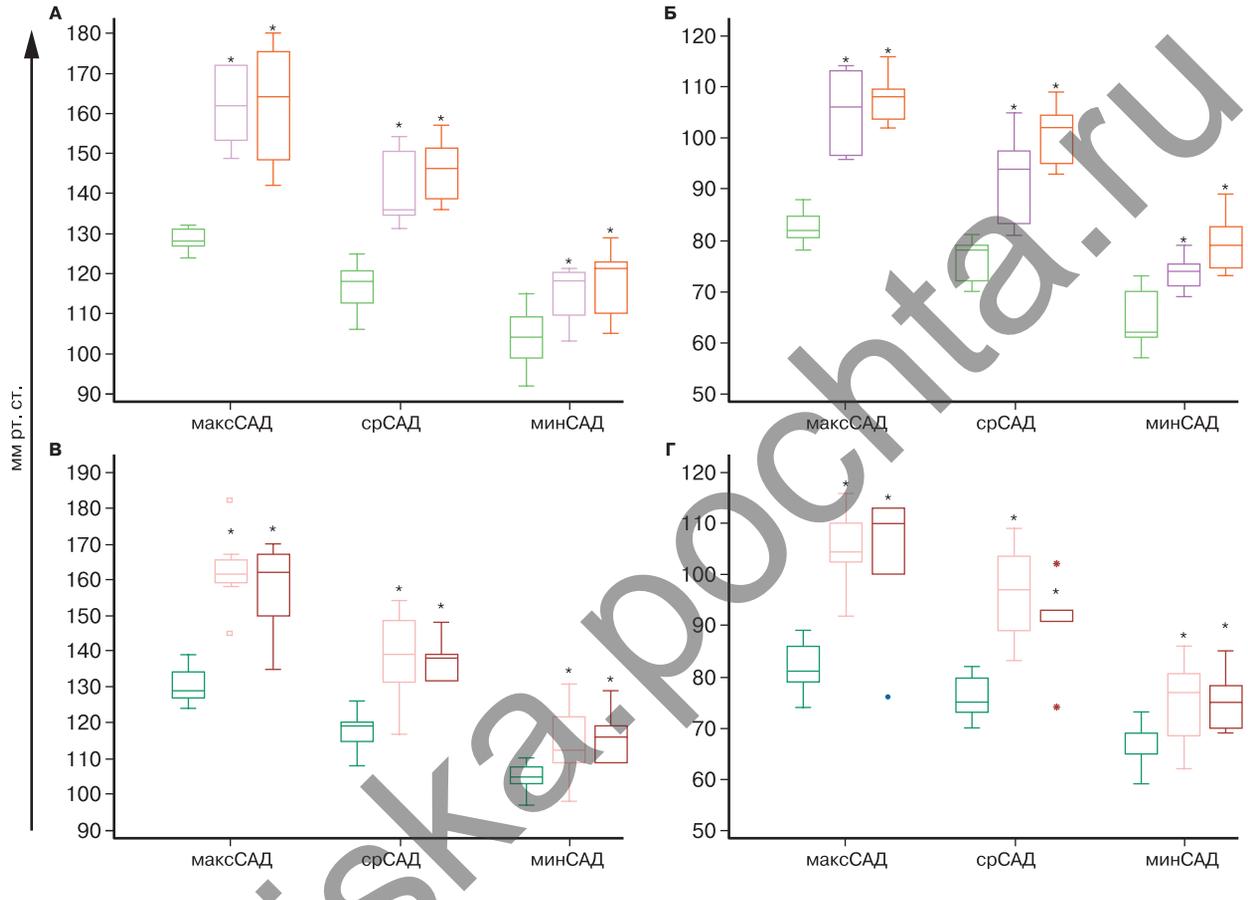
Совместное использование амбулаторного СМАД с монитором VPLab и технологией Vasotens позволило оценить не только центральное давление в аорте, но и ригидность артерий и ряд показателей функционирования миокарда, что обеспечивает расширенную функциональную диагностику ССС матери (табл. 2 и 3). Установлено, что при ПЭ с ранним началом на фоне монотерапии отмечается компенсация основных гемодинамических параметров, свидетельствующих об эффективном влиянии препарата «Долепит» на ригидность артерий. Однако у этих пациенток выявлено значимое повышение по сравнению с пациентками с физиологической беременностью параметра (dP/dt)<sub>max</sub>, который является максимальной производной давления в артерии по времени и косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий и динамическую нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны. Значения параметра (dP/dt)<sub>max</sub> также значимо повышены у пациенток, получающих двухкомпонентную антигипертензивную терапию. При этом действие комбинации препаратов «Долепит» и «Кордафлекс» на ССС матери менее выражено: на фоне их применения установлены более высокие AIx и показатель RWTT (табл. 2).

У пациенток с поздним началом ПЭ при приеме комбинированной двухкомпонентной терапии показатели, оценивающие ригидность артерий и функцию миокарда, были в пределах референсных значений. Напротив, при монотерапии было выявлено значимое повышение значений показателей (dP/dt)<sub>max</sub> и ED. Показатель ED отражает промежуток времени от начала пульсации до момента закрытия аортального клапана и позволяет косвенно судить о систолической функции миокарда. Погранично значимое повышение AIx также выявлялось у этих пациенток (табл. 3).

Анализ результатов содержания протеогликанов и гиалуронана в крови здоровых пациенток и пациенток с ПЭ, получающих разные схемы гипотензивной терапии, свидетельствует, что у пациенток, получающих монотерапию Долепитом, выявлено значимое повышение уровня синдекана-1 в крови по сравнению с нормальной беременностью в сопоставимые сроки (рис. 2А). На фоне применения двухкомпонентной гипотензивной терапии выявлено значимое снижение уровня гиалуронана и погранично значимое повышение уровня синдекана-1 по сравнению со здоровыми беременными на ранних сроках (рис. 2А, В). У пациенток с поздним началом ПЭ на фоне применения обеих схем гипотензивной терапии значимых различий в содержании свободно циркулирующих протеогликанов и гиалуронана не выявлено, что свидетельствует об отсутствии проявлений дисфункции ЭГК. Содержание эндокана в крови всех беременных было низким. У части беременных детектируемый

**Рис. 1. Суточный профиль центрального АД в аорте (данные СМАД) на фоне применения одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапии у пациенток с ранним (А, Б) и поздним (В, Г) началом ПЭ.**

А, В – показатели САД; Б, Г – показатели ДАД. Зеленые боксплоты – группа сравнения; розовые боксплоты – пациентки с однокомпонентной терапией; красные боксплоты – пациентки с двухкомпонентной терапией, \*  $p < 0,010$ .  
Элементы коробочных графиков включают: Минимум (Q0, 0-й процентиль); Максимум (Q4, или 100-й процентиль); Медиану (Q2, или 50-й процентиль); Первый квартиль (Q1); Третий квартиль (Q3).



**Таблица 2. Дополнительные гемодинамические показатели, характеризующие состояние ССС у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ с ранним началом**

Показатель гемодинамики	Группа пациентов			Уровень значимости ( $p$ )		
	1А поздняя норма ( $n=15$ )	2А ранняя ПЭ (Допегит) ( $n=12$ )	3А ранняя ПЭ (Допегит+Кордафлекс) ( $n=12$ )	$p_1$	$p_2$	$p_3$
AASI	0,278 0,396 <sup>0,520</sup>	0,309 0,415 <sup>0,576</sup>	0,326 0,412 <sup>0,453</sup>	0,727	0,805	0,570
AIx, %	-70,5 -57,0 <sup>-49,0</sup>	-56,8 -35,0 <sup>-32,0</sup>	-50,5 -41,0 <sup>-15,8</sup>	0,237	<b>0,044</b>	0,569
(dP/dt) <sub>max</sub> , мм рт.ст./с	268,3 327,0 <sup>378,3</sup>	436,8 681,0 <sup>687,8</sup>	460,0 561,0 <sup>740,5</sup>	<b>0,007</b>	<b>0,014</b>	0,935
ED, мс	284,8 292,0 <sup>311,5</sup>	292,5 298,5 <sup>343,0</sup>	241,0 271,0 <sup>301,0</sup>	0,394	0,120	0,107
PPA, %	108,3 132,0 <sup>152,0</sup>	115,0 127,0 <sup>146,5</sup>	119,5 123,0 <sup>137,0</sup>	0,801	0,972	1,000
PWVao, м/с	5,9 6,1 <sup>6,8</sup>	6,5 6,8 <sup>7,6</sup>	6,9 7,1 <sup>7,2</sup>	0,221	<b>0,048</b>	0,685
RWTT, мс	106,0 123,0 <sup>131,5</sup>	117,8 132,0 <sup>134,0</sup>	118,0 130,0 <sup>139,0</sup>	0,382	0,323	1,000
SEVR, %	78,8 101,0 <sup>115,8</sup>	66,5 146,0 <sup>193,0</sup>	95,8 136,0 <sup>299,8</sup>	0,617	0,159	0,649

$p_1$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на ранних сроках;

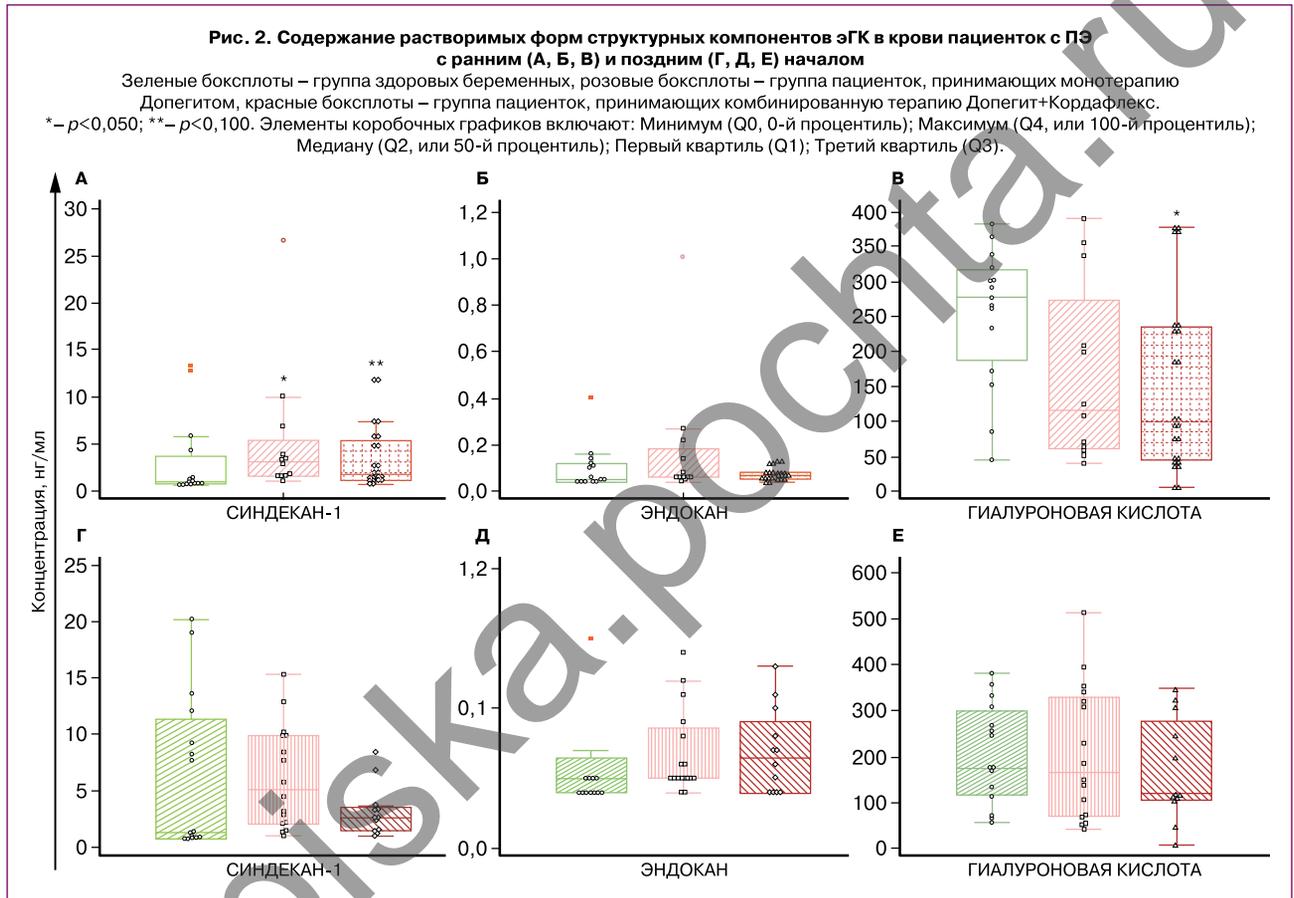
$p_2$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих двухкомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на ранних сроках;

$p_3$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную и двухкомпонентную гипотензивную терапию на ранних сроках. Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (нижн. квартиль – Me, верхн. квартиль), тест Манна-Уитни.

уровень эндокана лежал за пределами чувствительности набора, вследствие чего при корреляционном анализе данные содержания эндокана в крови не учитывались.

Для оценки связей между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами был проведен корреляционный анализ, учитывающий содержание протеогликанов и гиалуронана в крови мате-

ри, усредненные скоростные показатели кровотока в сосудах матки, пуповины и мозговой артерии плода, а также данные комплексного гемодинамического исследования ССС матери. Установлены различные корреляционные профили между исследуемыми показателями в группах исследования как на ранних, так и на поздних сроках беременности (табл. 4, 5).



**Таблица 3. Дополнительные гемодинамические показатели, характеризующие состояние ССС у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ с поздним началом**

Показатель гемодинамики	Группа пациентов			Уровень значимости (p)		
	1Б поздняя норма (n=15)	2Б поздняя ПЭ (Дологит) (n=12)	3Б ранняя ПЭ (Дологит+Кордафлекс) (n=12)	$p_1$	$p_2$	$p_3$
AASI	0,278 0,516 <sup>0,651</sup>	0,426 0,557 <sup>0,618</sup>	0,436 0,569 <sup>0,711</sup>	0,723	0,392	0,747
AIx, %	-70,5 -56,0 <sup>-36,8</sup>	-49,5 -31,0 <sup>-20,5</sup>	-66,0 -47,5 <sup>-43,0</sup>	<b>0,071</b>	0,668	0,220
(dP/dt) <sub>max</sub> , мм рт.ст./с	254,0 352,0 <sup>381,0</sup>	436,0 498,5 <sup>637,0</sup>	264,0 509,0 <sup>661,0</sup>	<b>0,002</b>	0,120	0,897
ED, мс	244,3 271,0 <sup>292,8</sup>	321,0 361,5 <sup>391,0</sup>	263,0 351,0 <sup>382,0</sup>	<b>0,001</b>	0,139	0,548
PPA, %	108,3 117,0 <sup>137,0</sup>	114,0 118,0 <sup>121,0</sup>	121,0 121,0 <sup>134,0</sup>	0,938	0,722	0,294
PWVao, м/с	5,9 7,1 <sup>7,7</sup>	6,5 7,0 <sup>8,9</sup>	6,7 7,7 <sup>8,8</sup>	0,383	0,512	0,685
RWTT, мс	114,0 127,0 <sup>139,5</sup>	115,5 119,5 <sup>129,5</sup>	117,0 131,5 <sup>159,0</sup>	0,366	0,559	0,220
SEVR, %	60,0 101,0 <sup>123,3</sup>	106,0 125,0 <sup>137,0</sup>	98,0 121,0 <sup>144,0</sup>	0,102	0,343	1,000

$p_1$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на поздних сроках;

$p_2$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих двухкомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на поздних сроках;

$p_3$  – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную и двухкомпонентную гипотензивную терапию на поздних сроках. Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (нижн. квартиль – Me<sub>нижн.кв.</sub>, верхн. квартиль – Me<sub>верхн.кв.</sub>), тест Манна–Уитни.

Таблица 4. Корреляционный анализ уровней циркулирующих компонентов эГК в крови и клинико-инструментальных параметров матери и плода (ранние сроки беременности)

Группа*	Показатель 1	Показатель 2	$r_s$	$p$
1А (норма ранняя)	синдекан-1	минДАД	0,598	0,019
	синдекан-1	срДАД	0,555	0,032
2А ранняя ПЭ (Додегит)	синдекан-1	$(dP/dt)_{max}$	-0,975	0,005
	синдекан-1	ПИ пупочной артерии (ср)	0,669	0,017
3А ранняя ПЭ (Додегит + Кордафлекс)	гиалуронан	максДАД	-0,919	0,003
	гиалуронан	срСАД	0,833	0,009
	синдекан-1	максДАД	-0,757	0,049

\*исследования и забор крови на ранних сроках беременности.

Таблица 5. Корреляционный анализ уровней циркулирующих компонентов эГК в крови и клинико-инструментальных параметров матери и плода (поздние сроки беременности)

Группа*	Показатель 1	Показатель 2	$r_s$	$p$
1Б (норма поздняя)	гиалуронан	ПИ маточной артерии (ср)	0,669	0,035
2Б поздняя ПЭ (Додегит)	–	–	–	–
3Б поздняя ПЭ (Додегит + Кордафлекс)	гиалуронан	ЦПС	0,714	0,047
	синдекан-1	РВТТ	-0,829	0,042
	синдекан-1	минДАД	0,886	0,019
	синдекан-1	ПИ средней мозговой артерии (ср)	-0,728	0,026

\*исследования и забор крови на поздних сроках беременности.

## Обсуждение

Как известно, АД определяется двумя основными факторами: сердечным выбросом и общим периферическим сосудистым сопротивлением. Гемодинамические исследования свидетельствуют о значимых изменениях сердечного выброса и других параметров по мере прогрессирования нормальной беременности, что является компенсаторным механизмом, позволяющим адаптировать ССС матери к нагрузке вследствие увеличенного объема крови [15]. Однако беременность, протекающая на фоне предшествующей гипертензии или впервые развившейся при беременности, характеризуется измененным гемодинамическим профилем [16]. В частности, известно, что основные гемодинамические показатели различны при ПЭ с ранним и поздним началом. Как правило, ранний клинический фенотип ПЭ, сочетанный с задержкой роста плода, является плацента-ассоциированным. Поздний, напротив, связан с наличием у матери соматической патологии (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и др.) и, соответственно, исходного измененного гемодинамического статуса. Как было установлено, гемодинамические профили при ранней ПЭ ассоциированы с высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением и низким сердечным выбросом, снижением внутрисосудистого объема; при этом, как правило, значимые сердечно-сосудистые нарушения развиваются у пациенток отсроченно после

родов. При поздней ПЭ, напротив, высокий сердечный выброс сочетается с нормальным или низким сосудистым сопротивлением и гиперволемией [17]. Учитывая различную патофизиологию гемодинамических нарушений и различно сформированные гемодинамические профили пациенток с ПЭ с ранним и поздним началом, нами был проведен анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамику матери с оценкой расширенного спектра показателей.

По данным СМАД установлено, что, несмотря на значимо повышенные показатели САД и ДАД на фоне применения гипотензивной терапии у пациенток с ПЭ, целевые показатели АД были достигнуты (у пациенток с ранней ПЭ – на непродолжительное время). Однако, несмотря на нормализацию АД, минимальные значения САД и ДАД у всех пациенток были значимо выше, чем у здоровых беременных (рис. 1). Несмотря на проводимую гипотензивную терапию, у пациенток с ранней ПЭ не удалось длительно пролонгировать беременность из-за прогрессивного нарастания тяжести гипертензии и ухудшения состояния плода. Это, в свою очередь, привело к досрочному родоразрешению и рождению недоношенных маловесных новорожденных (табл. 1). Не было выявлено значимых различий в массе при рождении и оценке состояния по шкале Апгар, а также параметрам суточного профиля центрального АД в аорте между группами пациенток с ранней ПЭ, получающих моно- и комбинированную терапию (табл. 1). Это обосновывает целесообразность оценки

дополнительных расчетных показателей, получаемых при контурном анализе пульсовой волны, характеризующих состояние систолической и диастолической функции сердца, скорость пульсовой волны, показателя субэндокардиального кровотока и др., которые играют существенную роль в оценке состояния ССС. Анализ этих показателей позволил установить, что при ПЭ с ранним началом, несмотря на применяемую терапию, выявляются изменения системной гемодинамики, которые более выражены при приеме комбинированной двухкомпонентной терапии. В частности, измененные параметры, которые не компенсированы применением препаратов «Допегит» и «Кордафлекс», включают: индекс аугментации (AIx) – наиболее часто используемый в клинической практике параметр, который отражает артериальную жесткость; максимальную скорость нарастания давления в артерии по времени  $(dP/dt)_{\max}$  – характеризует не только сократительную функцию миокарда, но и аортальный статус [18]; оценочную скорость пульсовой волны в аорте (PWVao) – параметр, оценивающий время распространения отраженной волны в аорте (табл. 2). Необходимо отметить, что важнейший параметр PWV (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ), рекомендованный как основной параметр оценки жесткости стенки артерии (класс I, уровень доказательности A) [19], который отражает состояние сосудов артериального русла, определяя АД, а также отражает вязкость крови, вследствие чего позволяет комплексно характеризовать функции ССС пациента [20], не оценивается в программном приложении Vasotens. Однако показатель RWTT и взаимосвязанный с ним PWVao являются альтернативными показателями оценки ССС. Повышение всех трех указанных выше показателей у пациенток, принимающих комбинированную гипотензивную терапию, свидетельствует об отсутствии эффекта препаратов на системную гемодинамику (табл. 2). При монотерапии Допегитом у пациенток с ПЭ с ранним началом выявлялось только двукратное увеличение параметра  $(dP/dt)_{\max}$  по сравнению с аналогичным параметром пациенток с нормальной беременностью. По данным производителя (BPLab), этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны [8] (табл. 2).

Гемодинамическое равновесие в ССС более эффективно поддерживалось при применении гипотензивной терапии при ПЭ с поздним началом. При комбинированной двухкомпонентной терапии не выявлялось отличий по дополнительным гемодинамическим показателям по сравнению с их профилем при нормальной беременности (табл. 3), вследствие чего терапию можно оценить как эффективную. Такое заключение подтверждается пролонгированием срока беременности до доношенного в группе пациенток с комбинированной гипотензивной терапией (табл. 1). Монотерапия Допегитом продемонстрировала меньшую эффективность. У пациенток данной группы выявлены: значимо повышенные значения показателя  $(dP/dt)_{\max}$  и относительной длительности периода изгнания левого желудочка (ED).

Пограничную значимость в данной группе пациенток имел показатель AIx (табл. 3). По-видимому, выявленные особенности гемодинамического профиля на фоне монотерапии при ПЭ с поздним началом свидетельствуют об изменениях миокарда у этих пациенток. Такой вывод можно сделать на основании повышения показателя  $(dP/dt)_{\max}$ , который отражает скорость изменения давления в левом желудочке во время изоволюмического сокращения и характеризует сократимость левого желудочка, что свидетельствует о повышении потребления сердцем кислорода и возрастании нагрузки на сердце, а также функциональных и компенсаторных изменениях миокарда. Этот вывод также подтверждается изменениями показателя ED, свидетельствующего о развитии систолической дисфункции миокарда [21], и выявленным трендом к повышению AIx у пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную терапию на поздних сроках беременности.

Гемодинамический профиль пациенток с ПЭ с ранним и поздним началом до назначения гипотензивной терапии был изучен нами ранее [22]. В данном исследовании были выявлены схожие изменения гемодинамических показателей, которые установлены при отсутствии эффективности применяемых лекарственных средств. Сопоставление ранее полученных данных с продемонстрированными в данном исследовании свидетельствует, что гипотензивная терапия оказывает эффект на ССС даже при ПЭ с ранним началом, поскольку при монотерапии препаратом Допегит ряд показателей скомпенсирован. Аналогично профиль гемодинамических показателей при ПЭ с поздним началом был схожим у пациенток без терапии [22] и с однокомпонентной терапией, что свидетельствует о неэффективности монотерапии при ПЭ с поздним началом.

Функциональное состояние ССС определяется не только состоянием сосудов, в частности их тонусом, эластичностью, сосудистым сопротивлением, но и адекватным функционированием эндотелия. Иницирующим фактором эндотелиальной дисфункции – ключевого патогенетического звена ПЭ, который определяет развитие эндотелиоза и полиорганной недостаточности, – является дисфункция поверхностного протективного слоя, ассоциированного с мембраной эндотелиальной клетки и обращенного в просвет сосуда – эГК [12]. Процесс «сшелушивания» эГК с выделением его структурных компонентов в кровоток установлен при различных заболеваниях, включая ПЭ, и всегда ассоциирован с потерей барьерной, антиадгезивной функций эндотелия, а также с потерей способности поддерживать физиологические значения АД в ССС [11]. Имеются экспериментальные данные о прямой зависимости жесткости сосудов от степени деструкции эГК [23, 24]. В нашем исследовании деструкция эГК установлена только при ПЭ с ранним началом; причем выраженная деструкция наблюдалась при однокомпонентной гипотензивной терапии, что свидетельствует об отсутствии фармакологической протекции эГК под воздействием применяемых лекарственных средств. При комбинированной гипотензивной терапии признаки деструкции эГК были менее

выражены, т.к., кроме незначительного повышения содержания синдекана-1 в крови (пограничный уровень значимости), выявлялись значимо более низкое содержание гиалуронана по сравнению с нормальной беременностью (рис. 2). Необходимо отметить, что исследования циркулирующих в крови структурных компонентов ЭГК проводились при ПЭ и ранее, однако результаты этих исследований противоречивы [13]. В частности, деструкция ЭГК предполагает интенсивную потерю протеогликанов и гликозаминогликанов из слоя ЭГК и их повышенное содержание в крови, что было выявлено в нашем предшествующем исследовании, где были охарактеризованы различные молекулярно-функциональные паттерны сосудов при ПЭ с ранним и поздним началом [22]. Однако в ряде исследований выявлены сниженное содержание синдекана-1 и повышенное – гиалуронана при ПЭ, что противоположно эффектам, выявленным нами [25]. В цитируемых выше исследованиях не было указаний на применяемую терапию у пациенток с ПЭ, а также на сопоставимость сравниваемых групп по возрасту и индексу массы тела матерей. В нашем исследовании эти конфаундеры были учтены (табл. 1) и отбор пациенток в исследование производился по методу подбора пар, поскольку известно, что ригидность сосудов повышается с возрастом, а признаки активации системной воспалительной реакции – основного фактора дестабилизации ЭГК – наблюдаются даже при нормальной беременности, с увеличением гестационного срока, и особенно при ожирении [26]. Отличия в содержании циркулирующих компонентов в крови, полученные нами, могут быть обусловлены особенностями когорты пациентов, но также нельзя исключить присутствие в крови пациенток факторов, маскирующих эти компоненты. В частности, как нами было показано ранее, при ПЭ выявляется повышенный уровень аутоантител к компоненту ЭГК – гиалуронану, что может, по-видимому, объяснять его снижение в крови у пациенток с ПЭ [27]. Возможно, гипотензивная терапия способствует снижению выделения гиалуронана в кровотоки, однако это необходимо доказывать в дальнейшем.

Анализ корреляционных связей между гемодинамическими параметрами матери, фето-плацентарного комплекса и компонентами ЭГК показал различные паттерны корреляционных связей в группах исследования. Синдекан-1, с учетом значимых различий, выявленных на ранних сроках беременности, по-видимому, выполняет особую роль (рис. 2, табл. 4), которая определяется его меняющейся динамической концентрацией в крови. Синдекан-1 является мультифункциональной молекулой, позитивно и негативно регулирующей процессы ангиогенеза, свертывания крови, воспаления, метаболизма липидов. Установлено, что он влияет на механическую чувствительность эндотелиальных клеток [28]. Учитывая отсутствие эффективности как моно-, так и комбинированной гипотензивной терапии при ПЭ с ранним началом, влияние синдекана-1 необходимо исследовать более детально, с изучением внутриклеточных сигнальных путей в модельных

экспериментах. Корреляционные паттерны, выявленные при ПЭ с поздним началом, с учетом клинической эффективности гипотензивной терапии (особенно комбинированной терапии), напротив, свидетельствуют о позитивном влиянии гиалуронана на гемодинамику фетоплацентарного комплекса (табл. 5).

## Заключение

Представленные данные, во-первых, свидетельствуют о наличии патогенетической связи между молекулярными и функциональными изменениями сосудов, которые отчасти компенсируются назначением гипотензивной терапии при ПЭ с ранним и поздним началом. Во-вторых, представлено успешное использование прибора BPLab и ПО Vasotens, позволяющих регистрировать широкий спектр показателей гемодинамического профиля матери для оценки эффективности гипотензивной терапии при обоих фенотипах ПЭ. Отсутствие эффективности гипотензивной терапии при ПЭ с ранним началом подтверждается изменениями гемодинамики, которые не корректируются назначением лекарственных средств. Относительно более выражен протективный эффект монотерапии при ПЭ с ранним началом, однако она не влияет на пролонгирование беременности; но в дальнейшем этот эффект может быть изучен в катмнезе за состоянием ССС пациенток в отдаленном будущем. Эффективность комбинированной гипотензивной терапии при ПЭ с поздним началом подтверждается компенсацией гемодинамических параметров ССС матери, что является важным выводом данного исследования, поскольку дополнительное назначение Кордафлекса производится по показаниям при ухудшении состояния пациенток и неэффективности монотерапии Допегитом. По-видимому, монотерапия при ПЭ с поздним началом менее эффективна, поскольку выявляются измененные показатели, свидетельствующие о дисфункции миокарда.

## Литература/References

1. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 4-11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyayeva E.M. Early and late preeclampsia: Pathobiology paradigms and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 4-11. (in Russian)].
2. Di Pasquo E., Ghi T., Dall'Asta A., Angeli L., Fieni S., Pedrazzi G., Frusca T. Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(6): 633.e1-633.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.029>.
3. Vasapollo B., Novelli G.P., Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension*. 2008; 51(4): 1020-6. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105858>.
4. Ghossein-Doha C., Khalil A., Lees C.C. Maternal hemodynamics: a 2017 update. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(1): 10-4. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17377>.
5. Лу О.А. Результаты суточного мониторирования артериального давления у женщин с метаболическим синдромом во II триместре беременности. *Лечебное дело*. 2011; 4: 77-84. [Lee O.A. 24-hour blood pressure monitoring

- in women with metabolic syndrome during the second trimester of pregnancy. *Lechebnoe delo*. 2011; 4: 77-84. (in Russian)].
6. Чулков В.С., Верейна Н.К., Синицын С.П., Долгушина В.Ф. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 86(12): 15-9. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2014861215-19>. [Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinityn S.P., Dolgushina V.F. Estimation of central blood pressure and arterial stiffness in pregnant women with different forms of hypertension. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(12): 15-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2014861215-19>.
  7. Tan M.Y., Koutoulas L., Wright D., Nicolaidis K.H., Poon L.C.Y. Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(2): 175-9. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17467>.
  8. Руководство пользователя ПО BPLab® V.06.02.00 (редакция 01.2018): с. 28. [BPLab® User Manual V.06.02.00 (revision 01.2018): page 28. (in Russian)].
  9. Easterling T., Mundle S., Bracken H., Parvekar S., Mool S., Magee L.A. et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1011-21. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31282-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31282-6).
  10. Муминова К.Т., Зиганшина М.М., Ходжаева З.С. Оценка влияния различных схем гипотензивной терапии на состояние эндотелиального гликокаликса системы кровообращения у пациенток с преэклампсией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022; 85(10): 4-10. <https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-4-10>. [Muminova K.T., Ziganshina M.M., Khodzhaeva Z.S. Evaluation of the effect of different strategies of antihypertensive treatment on endothelial glycocalyx in patients with preeclampsia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022; 85(10): 4-10. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-4-10>.
  11. Ziganshina M.M., Yarotskaya E.L., Pavlovich S.V., Sukhikh G.T., Bovin N.V. Can endothelial glycocalyx be a major morphological substrate in pre-eclampsia? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(9): 3048. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093048>.
  12. Зиганшина М.М., Зиганшин А.Р., Халтурина Е.О., Баранов И.И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(9): 91-103. [Ziganshina M.M., Ziganshin A.R., Khalturina E.O., Baranov I.I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(9): 91-103. (in Russian)].
  13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. *Clinical guidelines "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period."* 2021. (in Russian)].
  14. Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPLab®sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: Validation study according to the British Hypertension Society protocol. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 245-9. <https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S82381>.
  15. Ling H.Z., Guy G.P., Bisquera A., Poon L.C., Nicolaidis K.H., Kametas N.A. Maternal hemodynamics in screen-positive and screen-negative women of the ASPRE trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54(1): 51-7. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20125>.
  16. Ferrazzi E., Stampalija T., Monasta L., Di Martino D., Vonck S., Gyselaers W. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(1): 124.e1-124.e11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.226>. Повтор см. №2
  17. Ghossein-Doha C., Khalil A., Lees C.C. Maternal hemodynamics: a 2017 update. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(1): 10-14. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17377>.
  18. Евсеева М.Е., Ерёмин М.В., Итальянцева Е.В., Кошель В.И., Карпов В.П. Сосудистая ригидность, центральное давление и некоторые показатели функционирования миокарда при декомпенсированном хроническом тонзиллите. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15(2): 229-33. <https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2020.15054>. [Evseyeva M.E., Eremin M.V., Italyantseva E.V., Koshel V.I., Karpov V.P. Vascular stiffness, central pressure and some indicators of myocardial function in the presence of decompensated chronic tonsillitis. *Medical news of North Caucasus*. 2020; 15(2): 229-33. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2020.15054>.
  19. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015; 66(3): 698-722. <https://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>.
  20. Глазков А.А., Лаптан Д.Г., Макаров В.В., Рогаткин Д.А. Оптический неинвазивный автоматизированный прибор для исследования центральной и периферической гемодинамики. *Физические основы приборостроения*. 2021; 10(4): 28-36. <https://dx.doi.org/10.25210/jfop.2104-028036>. [Glazkov A.A., Lapitan D.G., Makarov V.V., Rogatkin D.A. Optical non-invasive automated device for the study of central and peripheral hemodynamics. *Physical fundamentals of instrumentation*. 2021; 10(4): 28-36. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.25210/jfop.2104-028036>.
  21. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Мильгин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галевич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергеацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 2: 4-19. [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. The agreed opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016; 2: 4-19. (in Russian)].
  22. Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khasbiullina N.R., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T. Characterization of vascular patterns associated with endothelial glycocalyx damage in early- and late-onset preeclampsia. *Biomedicines*. 2022; 10: 2790. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10112790>.
  23. Ikonomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., Triantafyllidi H., Pavlidis G., Katogiannis K. et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2018; 20(4): 672-9. <https://dx.doi.org/10.1111/jch.13236>.
  24. Mahmoud M., Mayer M., Cancel L.M., Bartosch A.M., Mathews R., Tarbell J.M. The glycocalyx core protein glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. *Cardiovasc. Res.* 2021; 117(6): 1592-605. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa201>.
  25. Davutoglu A.E., Firat A.A., Ozel A., Yilmaz N., Uzun I., Yuksel T.I. et al. Evaluation of maternal serum hypoxia inducible factor-1α, progranulin and syndecan-1 levels in pregnancies with early- and late-onset preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(15): 1976-82. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1333098>.
  26. Weinbaum S., Cancel L.M., Fu B.M., Tarbell J.M. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2021; 12(1): 37-71. <https://dx.doi.org/10.1007/s13239-020-00485-9>.
  27. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюник Н.В., Сергунина О.А., Бот И., Тютюник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т.

Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 24-31. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.24-31>. [Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Novakovsky M.E., Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V., Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V., Sergunina O.A., Bot I., Tyutyunnik V.L., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Autoantibodies against endothelial antigens in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 3: 24-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.24-31>.

28. *Gandley E., Althouse A., Jeyabalan A., Bregand-White J.M., McGonigal S., Myerski A.C. et al. Low soluble syndecan-1 precedes preeclampsia. PLoS One*. 2016; 11(6): e0157608. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157608>.

Поступила 05.12.2022

Принята в печать 22.12.2022

Received 05.12.2022

Accepted 22.12.2022

#### Сведения об авторах:

*Муминова Камилла Тимуровна*, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, [kamika91@mail.ru](mailto:kamika91@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2708-4366>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна*, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, [zhodjaeva@mail.ru](mailto:zhodjaeva@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Горина Ксения Алексеевна*, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, [kсениагорина@gmail.com](mailto:kсениагорина@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6266-2067>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Шмаков Роман Георгиевич*, д.м.н., профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, директор Института акушерства, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, [mdshmakov@mail.ru](mailto:mdshmakov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Зиганшина Марина Михайловна*, к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, [mmz@mail.ru](mailto:mmz@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1578-8403>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

#### Authors' information:

*Kamilla T. Muminova*, PhD, Researcher at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, [kamika91@mail.ru](mailto:kamika91@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2708-4366>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

*Zulfiya S. Khodzhaeva*, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, [zhodjaeva@mail.ru](mailto:zhodjaeva@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

*Kseniia A. Gorina*, PhD, Researcher at the High-Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, [kсениагорина@gmail.com](mailto:kсениагорина@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6266-2067>, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

*Roman G. Shmakov*, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, [mdshmakov@mail.ru](mailto:mdshmakov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

*Marina M. Ziganshina*, PhD (Bio), Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, [mmz@mail.ru](mailto:mmz@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1578-8403>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

© Коллектив авторов, 2023

О.В. ТЫСЯЧНЫЙ, Е.В. ИНВИЯЕВА, В.В. ВТОРУШИНА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, О.Р. БАЕВ

## СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДО НАЧАЛА СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДОВ

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

*Согласно современным представлениям, иммунологические механизмы играют основополагающую роль в инициации родовой деятельности. В литературе отсутствует информация о содержании цитокинов в плазме крови беременных накануне спонтанных и индуцированных родов. Изучение профиля цитокинов может способствовать выявлению нарушения их баланса и определению прогностических критериев неуспеха преиндукции родов.*

**Цель:** Изучить субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови женщин перед спонтанными и индуцированными родами.

**Материалы и методы:** Пилотное проспективное исследование, включившее 30 здоровых первородящих женщин, которые были разделены на 3 группы: контрольная (n=8) – «предвестники родов», первая группа сравнения (n=14) – потребовался один этап подготовки к родам, после чего развилась родовая деятельность, и вторая группа сравнения (n=8) – потребовалось использование двух этапов подготовки.

**Результаты:** Полученные результаты показали значимо более высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовалась более длительная подготовка к родам, – 2,9 (2,0;3,1) пг/мл в контрольной группе против 2,9 (2,0;3,7) пг/мл в группе сравнения 1 и 5,4 (4,3;6,1) пг/мл в группе сравнения 2 (p=0,025).

**Заключение:** Выявленный нами наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки.

**Ключевые слова:** преиндукция родов, цитокины в периферической крови.

**Вклад авторов:** Тысячный О.В. – сбор материала, написание текста; Инвияева Е.В. – статистическая обработка данных; Вторушина В.В. – обработка материала; Кречетова Л.В. – концепция, дизайн исследования, написание текста, редактирование данных; Баев О.Р. – написание текста, редактирование данных.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено без финансовой поддержки.

**Одобрение Этического комитета:** Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

*Для цитирования:* Тысячный О.В., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови до начала спонтанных и индуцированных родов. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 67-74 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.323>.

©A group of authors, 2023

O.V. TYSYACHNYI, E.V. INVYAEVA, V.V. VTORUSHINA, L.V. KRECHETOVA, O.R. BAEV

## CELL SUBPOPULATION COMPOSITION AND CYTOKINE CONTENT IN PERIPHERAL BLOOD BEFORE SPONTANEOUS AND INDUCED LABOR

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*According to current concepts, immunological mechanisms play a fundamental role in the initiation of labor. The current literature lacks information related to the plasma cytokine content of pregnant women prior to spontaneous and induced labor. Studying the cytokine profile may contribute to the identification of its imbalance and determine prognostic criteria for failed labor preinduction.*

**Objective:** To investigate cell subpopulation composition and cytokine content in peripheral blood before spontaneous and induced labor.

**Materials and methods:** A prospective pilot study included 30 healthy primiparous women who were divided into 3 groups. Control group (n=8) included women with early signs of labor; patients in group 1 (n=14) required one stage of labor preparation to develop labor activity; patients in group 2 (n=8) required two stages of preparation.

**Results:** Women who required longer labor preparation had significantly higher TNF- $\alpha$  levels [2.9 (2.0;3.1) vs 2.9 (2.0;3.7) vs 5.4 (4.3;6.1) pg/ml in the control group, group 1 and group 2, respectively,  $p=0.025$ ].

**Conclusion:** The highest level of TNF- $\alpha$  in women who required the second stage of labor preparation probably reflects slower cervical ripening.

**Keywords:** preinduction of labor, cytokines in peripheral blood.

**Authors' contributions:** Tsyachny O.V. – material collection, manuscript drafting; Inviyayeva E.V. – statistical data processing; Vtorushina V.V. – material processing; Krechetova L.V. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing; Baev O.R. – manuscript drafting and editing.

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

**Funding:** There was no funding for this study.

**Ethical Approval:** The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.

**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.

**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

*For citation: Tsyachny O.V., Inviyayeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Baev O.R. Cell subpopulation composition and cytokine content in peripheral blood before spontaneous and induced labor. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 67-74 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.323>.*

Согласно современным представлениям, иммунологические механизмы играют основополагающую роль в процессе имплантации, плацентации, пролонгирования беременности и инициации родовой деятельности [1–3]. Считается доказанным, что успешность данных процессов зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровни которых изменяются в течение всего гестационного периода [4].

Следует отметить, что в литературе практически отсутствует информация о содержании цитокинов в плазме крови беременных накануне спонтанных родов [5], а также у беременных перед преиндукцией родов [6]. Учитывая тот факт, что в 21% наблюдений преиндукция родов оказывается успешной [7], изучение профиля цитокинов может способствовать выявлению нарушения их баланса и определению прогностических критериев неуспеха преиндукции родов.

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови (ПК) женщин перед спонтанными и индуцированными родами.

## Материалы и методы

Проведено пилотное проспективное исследование, в которое были включены 30 практически здоровых первородящих беременных. Все беременные были родоразрешены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с января по июнь 2021 г.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 40 лет, спонтанно наступившая одноплодная беременность, головное предлежание плода, доношенный срок беременности, первые спонтанные неосложненные роды через естественные родовые пути, информированное согласие пациентки на проведение исследования.

Критериями исключения служили: тяжелая соматическая патология, осложненное течение беременности, родов, аномалии развития матки, пороки развития плода, подтвержденные лабораторно признаки внутриутробной инфекции новорожденного.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа (контрольная,  $n=8$ ) – женщины с жалобами на нерегулярные тянущие боли внизу живота («предвестники родов»), спонтанная родовая деятельность у которых возникла в течение 24 ч после госпитализации. Вторая группа (группа сравнения,  $n=22$ ) – женщины, которым потребовалась подготовка к родам. В свою очередь, вторая группа была разделена на 2 подгруппы: группа сравнения 1 ( $n=14$ ) – женщины, которым для подготовки к родам потребовалась одна доза препарата мифепристон, после чего развилась родовая деятельность, и группа сравнения 2 ( $n=8$ ) – женщины, которым для подготовки к родам была необходима повторная доза препарата мифепристон, после чего также развилась родовая деятельность.

У всех беременных взятие ПК проводили при поступлении в приемное отделение при помощи 9-миллилитрового полипропиленового вакутейнера (S-Monovette, Германия). Образцы крови центрифугировали при 23°C в течение 10 минут при 3000 об./мин., после чего сыворотку замораживали и хранили при -80°C до проведения анализа.

Фенотипирование лимфоцитов ПК осуществляли с помощью проточной цитометрии при использовании моноклональных антител (mAb), (Becton Dickinson и eBioscience, США), меченных FITC, PE и APC. Лимфоцитарный гейт, позволяющий исключить из анализа другие клетки крови, выявляли с помощью mAb к CD45 (Дакко, Дания). Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по следующим маркерам: CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD56<sup>br</sup>CD16<sup>dim</sup>, CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>br</sup>, Т-регуляторные клетки (Treg) определяли как клетки с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием программы Kaluza.

С целью изучения содержания цитокинов в сыворотке (ПК) в зависимости от этапов подготовки к родам была проведена оценка следующих показателей: IL-2, -4, -6, -8, -10, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Определение концентрации цитокинов проводили мультиплексным методом с использованием стандартной 8-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Assay (Bio-Rad, США) на проточном лазерном иммуноанализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) и последующей обработкой полученных результатов с использованием приложения Bio-Plex Manager 6,0 Properties (Bio-Rad, США). Исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание цитокинов в сыворотке крови выражали в пикограммах в миллилитре (пг/мл).

Показаниями к преиндукции послужили: анатомические особенности таза, крупные размеры плода и сочетание этих показателей. Подготовку шейки матки к родам проводили с использованием клинических рекомендаций «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение), 2021 г.» [8]. Следует отметить, что средняя оценка по шкале Бишоп в группе контроля составила 5,4 (2,3) балла против 5,5 (3,1) в группе сравнения 1 и 5,3 (4,2) балла в группе сравнения 2 соответственно ( $p>0,05$ ).

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), использовали *t*-тест для определения значимости. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса с использованием поправки Бонферрони для сравнений в трех группах, одна из которых – контрольная, различия признавали значимыми при  $p<0,025$ , апостериорные сравнения – с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия считали значимыми при  $p<0,05$ . Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные величины, для сравнения групп между собой использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия между сравниваемыми величинами признавали значимыми при  $p<0,05$ . Корреляционный анализ выполняли с помощью рангового коэффициента Спирмена, различия считали значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты

При сравнении исследуемых групп нами не было выявлено различий в возрастных показателях.

Средний возраст женщин в основной группе составил 30,3 (2,9) года против 30,1 (3,3) и 30,9 (3,4) года в группах сравнения 1 и 2 ( $p>0,05$ ). Средние значения индекса массы тела женщин также не различались и составили 27,7 (3,2) кг/м<sup>2</sup> против 26,1 (3,5) и 26,9 (4,3) кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p>0,05$ ).

Не было выявлено различий между группами в частоте и структуре соматических заболеваний, данных гинекологического анамнеза и течения беременности, что представлено в таблице 1.

На момент родоразрешения срок беременности не отличался в группах и в контрольной группе составил 278 (2,6) дней – 39 недель 5 дней против 278,8 (3,5) дня – 39 недель 5 дней в группе сравнения 1 и 279 (1,5) дней – 39 недель 6 дней в группе сравнения 2 соответственно ( $p=0,32$ ).

На первом этапе мы провели анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в контрольной группе (женщин без медикаментозной подготовки) и общей группе сравнения (женщин, которым потребовалась медикаментозная подготовка), что представлено в таблице 2, а также с учетом двух групп сравнения, что представлено в таблице 3.

Как следует из представленных в таблицах 2 и 3 результатов, в момент поступления в стационар не выявлено значимых различий в субпопуляционном составе клеток ПК женщин, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или проведена преиндукция родов.

Также представлен анализ содержания цитокинов в ПК обследованных женщин как в общей группе сравнения (табл. 4), так и с учетом двух групп сравнения (табл. 5).

Полученные нами результаты показали значимо более высокий уровень TNF- $\alpha$  у женщин, которым потребовалась более длительная подготовка к родам. При этом следует отметить, что не было выявлено различий в содержании TNF- $\alpha$  у тех, у кого родовая деятельность возникла самостоятельно, и у кого использовался только один этап подготовки к родам. Однако у женщин, которым потребовалось проведение второго этапа подготовки к родам, уровень TNF- $\alpha$  был выше, чем у женщин первой группы. Различий в содержании других исследованных цитокинов не обнаружено.

Дальнейший анализ включал оценку корреляционных связей субпопуляционного состава клеток и содержания исследованных цитокинов в ПК женщин, поступивших на роды. Результаты представлены в таблице 6.

Как следует из данных таблицы 6, только в контрольной группе отмечаются сильные значимые корреляционные связи между содержанием в ПК провоспалительного цитокина IL-6 и субпопуляции натуральных киллерных клеток (CD56<sup>+</sup>), между содержанием провоспалительного TNF- $\alpha$  и Трег-клеток с естественной регуляторной активностью, что отражает тенденции к провоспалительному состоянию иммунной системы женщины, вступающей в период родов, связанному также и с отменой толерантности, сформированной во время беременности, к антигенам полуаллогенного плода. У этих женщин роды начались спонтанно.

Таблица 1. Частота соматических и гинекологических заболеваний, течения беременности в исследуемых группах

Тип заболевания	Вид заболевания	Контроль (n=8)	Группа сравнения 1 (n=14)	Группа сравнения 2 (n=8)	p-значение
Соматические заболевания, абс. (%)	Органы зрения	2/8 (25)	3/14 (21,4)	2/8 (25)	0,97
	ЛОП-органы	3/8 (37,5)	4/14 (28,5)	2/8 (25)	0,84
	Желудочно-кишечный тракт	4/8 (50)	5/14 (35,7)	3/8 (37,5)	0,80
	Сердечно-сосудистая система	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Мочевыделительная система	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
Гинекологические заболевания, абс. (%)	Искусственный аборт	2/8 (25)	3/14 (21,4)	3/8 (37,5)	0,71
	Самопроизвольный выкидыш	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Неразвивающаяся беременность	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
Течение беременности, абс. (%)	Ранний токсикоз	4/8 (50)	5/14 (35,7)	4/8 (50)	0,74
	Угрожающий выкидыш	2/8 (25)	3/14 (21,4)	2/8 (25)	0,97
	Угроза преждевременных родов	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Анемии беременных	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Субпопуляционный состав ПК беременных контрольной и общей группы сравнения, Me (Q1; Q3)

Перечень субпопуляций лимфоцитов	Содержание субпопуляций, %, в группах		p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения (n=22)	
Лейкоциты, $10^9$ кл./л	8,7 (8,0; 11,6)	10 (8,16; 11,4)	0,75
Нейтрофилы	71,4 (69,4; 74,9)	70,4 (68,2; 73,5)	0,73
Моноциты	8,0 (6,5; 8,9)	8,4 (6,7; 9,8)	0,52
Лимфоциты	16,2 (15,8; 20,3)	19,1 (16,8; 22,5)	0,47
CD3 <sup>+</sup>	81,3 (74,2; 84,1)	81 (77,2; 82,7)	0,78
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	49,5 (44,5; 51,2)	45,4 (40,1; 50,6)	0,4
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	28,6 (21,0; 33,0)	30,4 (25,5; 33,9)	0,3
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	2,9 (2,2; 5,7)	2,9 (1,8; 3,7)	0,49
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>dim</sup>	11,2 (5,5; 17,3)	9,2 (6,8; 11,9)	0,51
CD56 <sup>+</sup>	18,5 (15,0; 21,4)	13,9 (10,5; 16,3)	0,09
CD56 <sup>br</sup> CD16 <sup>dim</sup>	0,45 (0,3; 0,65)	0,5 (0,2; 1,0)	0,75
CD56 <sup>dim</sup> CD16 <sup>br</sup>	7,75 (4,65; 11,3)	7,1 (4,9; 10,4)	0,71
Трег	6,3 (4,55; 8,85)	6,7 (6,1; 8,6)	0,66
CD19 <sup>+</sup>	7,1 (5,95; 11,25)	9,2 (6,6; 9,5)	0,67
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,5)	0,6

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию Манна–Уитни. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таких корреляций не отмечено ни в одной подгруппе женщин, потребовавших преиндукции.

В подгруппе женщин, потребовавших второй процедуры преиндукции, в ПК в период поступления на роды содержание цитокинов (IL-2, IL-4, TNF-

$\alpha$ ) значимо обратно коррелировало с содержанием субпопуляций натуральных киллерных клеток (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>br</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и Трег, что связано с неактивным состоянием клеточного звена иммунной

**Таблица 3. Субпопуляционный состав ПК беременных контрольной и двух групп сравнения, Ме (Q1; Q3)**

Перечень субпопуляций лимфоцитов	Содержание субпопуляций, %, в группах			p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения 1 (n=14)	сравнения 2 (n=8)	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	8,7 (8,0; 11,6)	10,0 (8,2; 10,7)	9,8 (7,9; 12,7)	0,92
Нейтрофилы	71,4 (69,4; 74,9)	69,7 (68,1; 74,1)	71,7 (69,2; 73,9)	0,69
Моноциты	8,0 (6,5; 8,9)	8,4 (6,2; 10,8)	8,2 (7,4; 9,4)	0,79
Лимфоциты	16,2 (15,8; 20,3)	19,3 (15,6; 22,5)	19,1 (17,5; 23,7)	0,77
CD3 <sup>+</sup>	81,3 (74,2; 84,1)	80,1 (73,9; 82,7)	81,3 (77,6; 83,0)	0,82
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	49,5 (44,5; 51,2)	45,7 (40,1; 52,0)	43,8 (39,8; 49,4)	0,66
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	28,6 (21,0; 33,0)	29,7 (24,9; 33,9)	30,4 (28,5; 36,1)	0,45
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	2,9 (2,2; 5,7)	2,2 (0,8; 3,1)	3,6 (3,4; 4,0)	0,13
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	11,2 (5,5; 17,3)	10,4 (7,9; 11,9)	7,0 (5,2; 10,3)	0,35
CD56 <sup>+</sup>	18,5 (15,0; 21,4)	14,3 (10,3; 17,9)	13,2 (11,0; 15,3)	0,23
CD56 <sup>br</sup> CD16 <sup>dim</sup>	0,45 (0,3; 0,65)	0,45 (0,2; 0,9)	0,9 (0,4; 1,2)	0,49
CD56 <sup>dim</sup> CD16 <sup>br</sup>	7,75 (4,65; 11,3)	8,8 (7,0; 10,4)	4,9 (3,5; 9,1)	0,29
T <sub>per</sub>	6,3 (4,55; 8,85)	7,4 (6,3; 10,8)	6,6 (5,7; 7,5)	0,76
CD19 <sup>+</sup>	7,1 (5,95; 11,25)	7,6 (6,4; 9,3)	9,4 (9,2; 10,2)	0,20
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)	0,4 (0,2; 0,7)	0,48

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию Краскела–Уоллиса. Различия признавали значимыми при  $p < 0,025$ .

**Таблица 4. Содержание цитокинов в ПК беременных контрольной и общей группы сравнения, Ме (Q1; Q3)**

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл, в группах		p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения (n=22)	
IL-2	3,7 (3,7; 3,8)	3,72 (3,72; 4,03)	0,21
IL-4	0,06 (0,06; 0,07)	0,06 (0,05; 0,06)	0,15
IL-6	1,6 (0,9; 2,0)	1,11 (0,79; 1,3)	0,21
IL-8	1,6 (1,1; 2,7)	1,07 (0,89; 1,64)	0,17
IL-10	0,03 (0,03; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,33
GM-CSF	0,09 (0,07; 0,10)	0,09 (0,09; 0,1)	0,65
IFN- $\gamma$	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,21
TNF- $\alpha$	2,9 (2,0; 3,1)	3,73 (2,88; 4,57)	0,21

Примечание. Различия показателей по критерию Манна–Уитни значимы при  $p < 0,05$ .

Здесь и в таблицах 5, 6: IL – интерлейкин, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN – интерферон, TNF – фактор некроза опухоли.

системы. Однако наличие сильных значимых прямых связей между общим содержанием Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и цитокинов IL-2 и TNF- $\alpha$  свидетельствует о самых начальных этапах процессов активации. Косвенным подтверждением может явиться и значимая прямая связь между содержанием IFN- $\gamma$  и субпопуляцией В1-клеток (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>), отражающая активацию гуморального звена иммунной системы.

В отличие от показателей женщин второй группы, у женщин, которым было достаточно одного этапа

подготовки (группа сравнения 1), выявлена значимая обратная связь между содержанием противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 с содержанием натуральных киллеров с преимущественной цитотоксической активностью (CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>br</sup>), а также прямая – с содержанием IL-4 и общим содержанием Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), между содержанием GM-CSF и Т-лимфоцитов с хелперной активностью (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), что можно объяснить активацией врожденной иммунной системы с последующей акти-

Таблица 5. Содержание цитокинов в ПК беременных контрольной и двух групп сравнения, Ме (Q1; Q3)

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл, в группах			p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения 1 (n=14)	сравнения 2 (n=8)	
IL-2	3,7 (3,7; 3,8)	3,9 (3,7; 4,0)	3,7 (3,7; 4,0)	0,43
IL-4	0,06 (0,06; 0,07)	0,06 (0,05; 0,06)	0,06 (0,05; 0,06)	0,34
IL-6	1,6 (0,9; 2,0)	0,9 (0,8; 1,3)	1,3 (1,2; 1,6)	0,13
IL-8	1,6 (1,1; 2,7)	1,1 (0,9; 1,8)	1,5 (0,4; 1,5)	0,39
IL-10	0,03 (0,03; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,20
GM-CSF	0,09 (0,07; 0,10)	0,09 (0,08; 0,1)	0,10 (0,08; 0,10)	0,49
IFN- $\gamma$	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,07 (0,06; 0,09)	0,28
TNF- $\alpha$	2,9 (2,0; 3,1)	2,9 (2,0; 3,7)	5,4 (4,3; 6,1)	<b>0,025</b> $p_{к-2}=0,04$ $p_{1,2}=0,013$

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при  $p < 0,025$ , при апостериорном анализе в попарных сравнениях использовали критерий Манна–Уитни, различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 6. Значимые корреляционные связи между содержанием субпопуляций лимфоцитов и цитокинов в ПК у женщин с предвестниками родов и перед преиндукцией

Субпопуляции лимфоцитов	Группа	Коэффициент корреляции и p-значения для цитокинов							
		GM-CSF	IFN- $\gamma$	IL-10	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	к								
	1								
	2		<b>0,697</b> $p=0,05$						
CD3 <sup>+</sup>	к								
	1					<b>0,593</b> $p=0,033$			
	2				<b>0,784</b> $p=0,021$			<b>0,79</b> $p=0,02$	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	к								
	1	<b>0,659</b> $p=0,014$							
	2								
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	к								
	1								
	2				<b>-0,784</b> $p=0,021$			<b>-0,719</b> $p=0,045$	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	к								
	1								
	2					<b>-0,85</b> $p=0,008$			
CD56 <sup>+</sup>	к						<b>0,711</b> $p=0,048$		
	1								
	2				<b>-0,825</b> $p=0,012$			<b>-0,755</b> $p=0,03$	
CD56 <sup>dim</sup> CD16 <sup>br</sup>	к								
	1			<b>-0,766</b> $p=0,002$		<b>-0,67</b> $p=0,012$			
	2				<b>-0,784</b> $p=0,021$			<b>-0,743</b> $p=0,03$	
Трег	к								<b>0,835</b> $p=0,009$
	1								
	2				<b>-0,701</b> $p=0,05$				

Примечание. Коэффициент корреляции рассчитывался по ранговому критерию Спирмена, различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

к – контрольная группа, 1 – первая группа сравнения, 2 – вторая группа сравнения.

**Таблица 7. Соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ПК женщин исследуемых групп, Me (Q1; Q3)**

Соотношения цитокинов	Соотношения цитокинов, отн. ед., в группах			p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения 1 (n=14)	сравнения 2 (n=8)	
TNF-α/IL-10	101,1 (66,2; 116,0)	124,0 (87,8; 154,2)	200,4 (175,2; 227,8)	0,025 ρ <sub>к-2</sub> =0,050 ρ <sub>1-2</sub> =0,021
TNF-α/IL-4	49,5 (35,0; 56,2)	55,6 (39,4; 64,1)	88,3 (78,7; 127,3)	0,025 ρ <sub>к-2</sub> =0,037 ρ <sub>1-2</sub> =0,012

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при  $p < 0,025$ , при апостериорном анализе в попарных сравнениях использовали критерий Манна–Уитни, различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

вацией адаптивной иммунной системы. Отмеченное свидетельствует о менее активных иммунных реакциях у женщин 1-й группы по сравнению с контрольной группой, но более активное – по сравнению с показателями женщин группы сравнения 2.

Для подтверждения описанных результатов был проведен анализ соотношений про- и противовоспалительных цитокинов в ПК обследованных женщин (табл. 7).

Выявленные высокие соотношения TNF-α/IL-10 и TNF-α/IL-4 в группе с двумя этапами подготовки к родам (табл. 7), вероятно, свидетельствует не об уровне интенсивности воспалительных реакций, а о более медленных темпах отмены толерантности перед родами у женщин, потребовавших второй дозы преиндукции, или, иными словами, о более медленных темпах развития провоспалительных реакций перед родами в этой группе.

### Обсуждение

В данной работе мы провели сравнительную оценку субпопуляционного состава и содержания цитокинов в ПК женщин со спонтанным началом родовой деятельности, а также женщин, которым производилась преиндукция родов.

Известно, что провоспалительный цитокин TNF-α, продуцируемый активированными макрофагами децидуальных и трофобластных клеток, один из ключевых медиаторов воспалительного процесса и активации лейкоцитов, являясь биомаркером воспаления, способствует развитию родовой деятельности, продуцируя простагландины [9, 10]. Кроме того, известно, что уровень TNF-α в тканях нижнего сегмента матки повышается с началом родовой деятельности и продолжает повышаться до открытия маточного зева на 4–6 см, после чего отмечается его незначительное снижение [11]. Тао Li et al. в своем исследовании показали отрицательную корреляционную связь между TNF-α и началом спонтанной родовой деятельности ( $r = -0,409$ ) [12].

Исходя из этих данных, логично предположить, что в нашем исследовании содержание TNF-α у женщин с «предвестниками родов» должно было быть значимо выше в сравнении с теми, которым проводилась подготовка к родам. Однако в результате проведенного нами исследования

было обнаружено, что у женщин с «предвестниками родов» в сравнении с теми, кто был госпитализирован для подготовки к родам, отмечается более низкое содержание TNF-α. В то же время у женщин, кому понадобился второй этап преиндукции, отмечалось наиболее высокое содержание TNF-α.

Известно, что содержание TNF-α в сыворотке ПК беременной женщины повышается с увеличением срока беременности [13]. Кроме того, по данным В.П. Румянцевой и соавт. (2013), концентрация TNF-α в ПК матери  $\leq 0,946$  пг/мл до начала родовой деятельности с 80% чувствительностью и 100% специфичностью позволяет выделить пациенток, имеющих риск перенашивания беременности [14]. Выявленное нами более высокое содержание TNF-α у женщин, которым предстояла преиндукция родов, вероятно, отражает данную зависимость.

Кроме того, более продолжительное течение первого периода родов коррелирует с увеличением содержания TNF-α в сыворотке крови [15]. Выявленный нами наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки. Похожие данные приводят Тесакова М.Л. и соавт., они показали, что женщины, которые были индуцированы, но в последующем родоразрешены путем экстренного кесарева сечения, имели более высокое содержание TNF-α в ПК в сравнении с теми, кто родил через естественные родовые пути, – 4,3 (3,8–6,6) пг/мл против 2,0 (1,0–2,8) пг/мл соответственно,  $p = 0,0101$  [16].

### Заключение

Выявленный наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки. Полученные нами результаты пилотного исследования позволяют предположить, что цитокиновый баланс является важной составляющей (отражает интенсивность провоспалительных реакций) в развитии родовой деятельности и дальнейшие исследования цитокинов могут позволить обнаружить закономерности развития ее нарушений.

## Литература/References

1. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(3): 37-40. [Levkovich M.A. Modern ideas about the role of cytokines in the genesis of the physiological and pathological course of pregnancy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2008; 8(3): 37-40. (in Russian)].
2. Тысячный О.В., Павлова О.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В. Баев О.Р. Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 86-92. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.86-92>. [Tsyachnyi O.V., Pavlova O.A., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Baev O.R. Peripheral blood cytokine levels in women according to the phase of the first period of labor. Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 86-92. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.86-92>.
3. Сельков С.А., Павлов О.В., Лалаян Д.В. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности. Медицинская иммунология. 2003; 5(3-4): 341. [Selkov S.A., Pavlov O.V., Lalayan D.V. The cytokine network of the placenta. possible role in the initiation of labor. Medical immunology. 2003; 5(3-4): 341. (in Russian)].
4. Thornton C.A. Immunology of pregnancy. Proc. Nutr. Soc. 2010; 69(3): 357-65. <https://dx.doi.org/10.1017/S0029665110001886>.
5. Воскресенский С.Л., Федорков А.Ч., Мосько П.Л., Иванчик Г.И., Мельник Е.В. Содержание цитокинов в цервикальной слизи у беременных женщин накануне родов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012; 2: 19-26. [Voskresensky S.L., Fedorkov A.Ch., Mosko P.L., Ivanchik G.I., Melnik E.V. The content of cytokines in cervical mucus in pregnant women on the eve of childbirth. Reproductive Health. Eastern Europe. 2012; 2: 19-26. (in Russian)].
6. Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Малолеткина О.Л., Мельник Е.В., Иванчик Г.И. Прогнозирование исхода индукции родов по уровням цитокинов в плазме крови. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2014; 1: 36-42. [Tesakova M.L., Nebyshinets L.M., Maloletkina O.L., Melnik E.V., Ivanchik G.I. Predicting the outcome of labor induction by the levels of cytokines in blood plasma. Reproductive Health. Eastern Europe. 2014; 1: 36-42. (in Russian)].
7. Desta M., Duguma A. The magnitude of failed induction of labor and associated factors among women delivered at public hospitals of Arsi zone, Southeast Ethiopia, 2020: A cross-sectional study. Int. J. Gen. Med. 2021; 14: 6021-33. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S318441>.
8. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации "Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)" 2021. [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics). [Russian Society of Obstetricians-Gynecologists. Clinical guidelines "Unsuccessful attempt to induce labor (preparation of the cervix for labor and labor induction)". 2021. [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics). (in Russian)].
9. Keelan J.A., Blumenstein M., Helliwell R.J.A., Sato T.A., Marvin K.W., Mitchell M.D. Cytokines, prostaglandins and parturition - a review. Placenta. 2003; 24(Suppl. 3): S33-46. <https://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0948>.
10. Lim R., Barker G., Lappas M. TRADD, TRAF2, RIP1 and TAK1 are required for TNF- $\alpha$ -induced pro-labour mediators in human primary myometrial cells. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(1): e12664. <https://dx.doi.org/10.1111/aji.12664>.
11. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. BJOG. 2003; 110(Suppl. 20): 118-23. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-0328\(03\)00062-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-0328(03)00062-4).
12. Li T., Yi T., Zhao J., Zhao X., He X. Combined proinflammatory biomarkers have better predictive value for term labor than single markers. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 4513-20. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.917298>.
13. Spence T., Allsopp P.J., Yeates A.J., Mulhern M.S., Strain J.J., McSorley E.M. Maternal serum cytokine concentrations in healthy pregnancy and preeclampsia. J. Pregnancy. 2021; 2021: 6649608. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/6649608>.
14. Румянцева В.П., Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Донников А.Е., Рыбин М.В., Сухих Г.Т. Полиморфизм генов цитокинов при своевременных родах и перенашивании беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 6: 34-40. [Rumyantseva V.P., Strizhakov A.N., Baev O.R., Donnikov A.E., Rybin M.V., Sukhikh G.T. Cytokine gene polymorphism during term labor and prolonged pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2013; 6: 34-40. (in Russian)].
15. Cierny J.T., Unal E.R., Flood P., Rhee K.Y., Praktish A., Olson T.H. et al. Maternal inflammatory markers and term labor performance. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(5): 447.e1-447.e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.038>.
16. Тесакова М.Л., Мельник Е.В., Малолеткина О.Л. Соотношение уровней цитокинов в слизи к их уровню в крови как прогностический критерий исхода индукции родов. Охрана материнства и детства. 2014; 1: 41-5. [Tesakova M.L., Melnik E.V., Maloletkina O.L. The ratio of the levels of cytokines in the mucus to their level in the blood as a prognostic criterion for the outcome of labor induction. Protection of motherhood and childhood. 2014; 1: 41-5. (in Russian)].

Поступила 23.12.2022

Принята в печать 12.01.2023

Received 23.12.2022

Accepted 12.01.2023

## Сведения об авторах:

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., н.с. I-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o\_tsyachnyi@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, k\_l\_v\_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Инеяева Евгения Владимировна, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, e\_inviyeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Вторушина Валентина Валентиновна, к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v\_vtorushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8406-3206>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель I-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, metod\_obsyn@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

## Authors' information:

Oleg V. Tsyachnyi, Ph.D., Researcher at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o\_tsyachnyi@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, l\_krechetova@oparina4.ru, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

Valentina V. Vtorushina, PhD, Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v\_vtorushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8406-3206>, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

Evgeniya V. Inviyeva, PhD (Bio), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, e\_inviyeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637>, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, o\_baev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.