

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Научно-практический журнал

Вестник охраны материнства и младенчества

Bulletin of Maternity and Child Care

ISSN 3034-395X (Online)

Том/Vol. 2

№ 5 / 2025



Актуальные вопросы

репродуктологии,

гинекологии

и перинатологии



ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт
охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Вестник охраны материнства и младенчества

Научно-практический журнал

**Том 2
№ 5, 2025**

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Bulletin of Maternity and Child Care

Scientific and practical journal

**Volume 2
No. 5, 2025**

Цели и задачи журнала

Целью издания является содействие популяризации и развитию научных достижений в области фундаментальных и прикладных исследований в различных областях медицины, публикация обзоров, лекций, статей ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области акушерства, гинекологии, репродукции, фетальной хирургии, эндокринологии, неонатологии, педиатрии, анестезиологии и реанимации, иммунологии и микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, медицинской и лабораторной генетики, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями.

Научная концепция издания предполагает многопрофильный характер публикаций ре-

зультатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

К публикации в журнале приглашаются как отечественные, так и зарубежные ученые и врачи.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, описание клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы по широкому спектру вопросов, а также результаты клинических и экспериментальных исследований. Большое значение редакция журнала уделяет вопросам подготовки кадров по специальностям «акушерство и гинекология», «педиатрия», «анестезиология и реаниматология».

Главный редактор

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, доцент, Заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>

Редакционная коллегия

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист акушер-гинеколог и репродуктолог в Уральского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-8483>

Мальгина Галина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Путилова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8892-7585>

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, Руководитель научного отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Дерябина Елена Геннадиевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Заместитель главного редактора

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель научного отделения биологических и лучевых методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-467Q-798X>

Кинжалова Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Захарова Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>

Чижовская Анна Валерьевна — заместитель директора по организационно-методической работе и общественным вопросам ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-1613>

Гаева Александра Игоревна — заместитель директора по педиатрии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шерстобитов Алексей Васильевич — заместитель директора по лечебной части — главный врач ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Устюжанин Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Давыденко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела разработки и внедрения новых медико-организационных форм перинатальной помощи ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>

Каюмова Алена Владимировна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела контроля качества и безопасности медицинской деятельности, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-4285>

Пестряева Людмила Анатольевна — кандидат медицинских наук, руководитель научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства

Редакционный совет

Котова Евгения Григорьевна — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации

Шешко Елена Леонидовна — директор Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сахарова Виктория Владиславовна — заместитель директора Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чадова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения Свердловской области

Петров Иван Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Обоскалова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оразов Мекан Рахимбердыевич — доктор медицинских наук, пластический хирург, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Париса Лумумбы» Минобрнауки РФ

и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Третьякова Татьяна Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель группы генетических исследований научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>

Макаров Роман Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-5643>

Якорнова Галина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1756-9511>

Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Малоедова Евгения Андреевна — врач терапевт, кардиолог ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-350X>

Молчанов Олег Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Аполихина Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Президент Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет»

Кукарская Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», главный акушер-гинеколог, главный специалист по репродуктивному здоровью мужчин Министерства здравоохранения РФ в Уральском федеральном округе

Полякова Валентина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ковалев Владислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГАУДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б.Блохина»

Куликов Александр Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве, председатель регионального отделения ФАР по Свердловской области, главный внештатный специалист по анестезиологии — реаниматологии по акушерству и гинекологии Минздрава Свердловской области

Ксенофонтова Ольга Леонидовна — кандидат медицинских наук, Главный врач ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». Главный педиатр Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга

Вахлова Ирина Вениаминовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, госпитальной

педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мухамедшин Рустам Фаритович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Казачкова Элла Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Казачков Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Ворошилина Екатерина Сергеевна — доктор медицинских наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

История издания журнала:	издается с 2024 г.
Периодичность:	выходит 4 раза в год.
Префикс DOI:	10.69964
Свидетельство о регистрации средства массовой информации:	Эл № ФС77-88580 от 21.10.2024 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Условия распространения материалов:	контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредитель:	ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Издатель, редакция:	ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес:	ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон редакции:	+7 (343) 371 87 68
Сайт:	www.vestnikomm.ru
E-mail:	omm@niiomm.ru , galinamalgina@mail.ru
Копирайт:	© Вестник охраны материнства и младенчества, оформление, 2025

Focus and Scope

The aim of the publication is to promote the popularization and development of scientific achievements in the field of fundamental and applied research in various fields of medicine, publication of reviews, lectures, articles by leading domestic and foreign experts in the field of obstetrics, gynecology, reproduction, fetal surgery, endocrinology, neonatology, pediatrics, anesthesiology and resuscitation, immunology and microbiology, pathomorphology and cytodiagnostics, medical and laboratory genetics, as well as introducing a wide medical audience to innovative medical technologies.

The scientific concept of the publication assumes the multidisciplinary nature of publishing

Editor-in-Chief

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>

Editorial Board

Nadezhda V. Bashmakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance obstetrician-gynecologist and reproductive biologist in the Ural Federal District of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-8483>

Galina B. Malgina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Secretary of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, leading researcher of the Federal State Budgetary Institution Research Institute of OMM of the Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Natalya V. Putilova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Antenatal Fetal Protection of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8892-7585>

Anna A. Mikhelson — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Preservation of Reproductive Function of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Elena G. Deryabina — Doctor of Medical Sciences, leading researcher at the antenatal care department of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Natalya V. Kosovtsova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Biophysical and Radiation Research Methods of the Federal State Budgetary Institu-

tion "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-467Q-798X>

the results of scientific research, the results of national and international clinical trials.

Both domestic and foreign scientists and doctors are invited to publish in the journal.

The journal publishes original articles, results of fundamental research, descriptions of clinical observations, lectures and literature reviews on a wide range of issues, as well as the results of clinical and experimental studies. The editors of the journal pay great attention to the issues of training personnel in the specialties of obstetrics and gynecology, pediatrics, anesthesiology and resuscitation.

Deputy Editor-in-Chief

Oksana A. Melkozerova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research Work of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Svetlana V. Kinzhalova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Intensive Care and Reanimation of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

Guzel N. Chistyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Svetlana Yu. Zakharova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Physiology and Pathology of Newborns and Young Children of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>

Anna V. Chizhovskaya — Deputy Director for organizational and methodological work and public issues of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-1613>

Alexandra I. Gaeva — Deputy Director for Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey V. Sherstobitov — Deputy Director for Medical Affairs — Chief Physician of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander V. Ustyuzhanin — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Natalya B. Davydenko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for the development and implementation of new medical and organizational forms of perinatal care of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>

Alena V. Kayumova — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Quality Control and Safety of Medical Activities, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-4285>

Lyudmila A. Pestryaeva — Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Biochemical Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Tatyana B. Tretyakova — Candidate of Medical Sciences, head of the genetic research group of the scientific de-

partment of biochemical research methods Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>

Roman A. Makarov — Candidate of medical sciences, senior researcher at the scientific intensive care and resuscitation departments Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-5643>

Galina V. Yakornova — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Department of Newborns and Premature Babies Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1756-9511>

Maria V. Lazukina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Preservation of Reproductive Function of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Evgenia A. Maloedova — general practitioner, cardiologist, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-350X>

Editorial Council

Evgeniya G. Kotova — Deputy Minister of Health of the Russian Federation

Elena L. Sheshko — Director of the Department of Medical Care for Children, Maternity Services and Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Victoria V. Sakharova — Deputy Director of the Department of Medical Care for Children, Maternity Services and Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Elena A. Chadova — Deputy Minister of Health of the Sverdlovsk Region

Ivan M. Petrov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Tatyana A. Oboskalova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of medical genetics at the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mekan R. Orazov — Doctor of Medical Sciences, plastic surgeon, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology, RUDN University

Oleg L. Molchanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the First St. Petersburg Medical University, I.P. Pavlova

Inna A. Apolikhina — Doctor of Medical Sciences, Professor Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Larisa D. Belotserkovtseva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Head of the Department of

Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Surgut State University

Irina I. Kukarskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of the Tyumen Region Perinatal Center, Chief Obstetrician-Gynecologist, Chief Specialist in Male Reproductive Health of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Ural Federal District

Valentina A. Polyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Autonomous Institution of Additional Professional Education Ural Institute of Healthcare Management named after. A.B. Blokhina

Alexander V. Kulikov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of the Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators, Member of the Board of the FAR, Chairman of the FAR Committee on Anesthesiology and Intensive Care therapy in obstetrics, chairman of the regional department of the FAR in the Sverdlovsk region, chief freelance specialist in anesthesiology and resuscitation in obstetrics and gynecology of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region

Olga L. Ksenofontova — Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Ekaterinburg Clinical Perinatal Center" (Ekaterinburg Clinical Perinatal Center), Ekaterinburg, Chief Pediatrician of the Health Department of the Ekaterinburg City Administration

Irina V. Vakhlova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Dean of the Pediatric Faculty of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Rustam F. Mukhamedshin — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ella A. Kazachkova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the South Ural State Medical University

Evgeniy L. Kazachkov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathology Anatomy FSBEI HE "South Ural State Medical University"

Ekaterina S. Voroshilina — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, acting. O. Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Founded:	the journal has been published since 2024
Frequency:	quarterly
DOI Prefix:	10.69964
Mass Media Registration Certificate:	EL No FS77-88580 as of 21 October 2024 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).
Distribution:	content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder:	Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Publisher, Editorial Office:	Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address:	st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Editorial office phone number:	+7 (343) 371 87 68
Website:	www.vestnikomm.ru
E-mail:	omm@niomm.ru , galinamalgina@mail.ru
Copyright:	© Bulletin of Maternity and Child Care, layout, 2025

Содержание

Передовая статья

Корреляционный анализ взаимосвязи клинических данных, носительства ВПЧ-инфекции и состояния микробиоты влагалища у пациенток с сочетанием глубокого эндометриоза и интраэпителиального поражения шейки матки

М.А. Авсеенко, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Ю.А. Семёнов, А.А. Михельсон, Е.О. Тимерханова10

Обзоры

Гипопластический эндометрий при маточном бесплодии: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы)

М.А. Обрядов, Е.Ю. Кукарская, А.А. Суханов, А.Р. Рыбак, А.А. Серебрякова27

Оригинальные статьи

Прогностическое значение возраста и морфокинетических параметров эмбрионов для вероятности положительного исхода программы ЭКО

В.Н. Локшин, А.Н. Рыбина, Н.В. Башмакова, Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, К.Т. Нигметова40

Особенности соотношения полов плода при прогрессирующей и неразвивающейся беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий

Г.Б. Мальгина, Т.Б. Третьякова, И.В. Матузкова48

Восстановление репродуктивного потенциала у пациенток с хроническим эндометритом: современные терапевтические стратегии

А.А. Суханов, М.А. Обрядов, Е.Ю. Кукарская 61

О роли эритропоэтина и грелина при предлежании и вращении плаценты

Ю.С. Чуланова, Е.Г. Сяндюкова, С.Л. Сашенков, В.С. Чулков, Е.С. Головнева, Б.И. Медведев, Наймушина Ю.В.72

Оценка эффективности ведения беременных из группы критических акушерских состояний в стратегии снижения материнской смертности

Е.Н. Васильковская 82

Модернизированный алгоритм ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности

Л.С. Ищенко, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков94

Content

Editorial

Correlation analysis of the relationship between clinical data, HPV infection carriage and the state of the vaginal microbiota in patients with a combination of deep endometriosis and intraepithelial lesions of the cervix

Maria A. Avseenko, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Alexander V. Ustyuzhanin, Yuri A. Semenov, Anna A. Mikhelson, Ekaterina O. Timerkhanova 10

Reviews

Hypoplastic endometrium in uterine infertility: modern approaches to diagnosis and treatment (literature review)

Mikhail A. Obryadov, Ekaterina Yu. Kukarskaya, Anton A. Sukhanov, Anna R. Rybak, Anastasia A. Serebryakova 27

Original articles

Prognostic value of embryo age and morphokinetic parameters for the probability of a positive outcome in an IVF program

Vyacheslav N. Lokshin, Anastasiya N. Rybina, Nadezhda V. Bashmakova, Ravil K. Valiev, Sholpan K. Karibayeva, Kamshat T. Nigmatova 40

Features of the fetal sex ratio in progressive and non-viable pregnancies resulting from assisted reproductive technologies

Galina B. Malgina, Tatyana B. Tretyakova, Inga V. Matuzkova 48

Restoring reproductive potential in patients with chronic endometritis: modern therapeutic strategies

Anton A. Sukhanov, Mikhail A. Obryadov, Ekaterina Yu. Kukarskaya 61

On the role of erythropoietin and ghrelin in placenta previa and placenta accrete

Yulia S. Chulanova, Elena G. Syundyukova, Sergey L. Sashenkov, Vasily S. Chulkov, Elena S. Golovneva, Boris I. Medvedev, Yuliana V. Naymushina 72

Evaluation of the effectiveness of care for pregnant women with critical obstetric conditions in the maternal mortality reduction strategy

Elena N. Vasilkovskaya 82

Updated algorithm for managing patients who have had COVID-19 in different trimesters of pregnancy

Lyudmila S. Ishchenko, Ella A. Kazachkova, Ekaterina E. Voropaeva, Evgeny L. Kazachkov 94



Передовая статья

Корреляционный анализ взаимосвязи клинических данных, носительства ВПЧ-инфекции и состояния микробиоты влагалища у пациенток с сочетанием глубокого эндометриоза и интраэпителиального поражения шейки матки

М.А. Авсеенко, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Ю.А. Семёнов, А.А. Михельсон, Е.О. Тимерханова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эндометриоз является хроническим, гормонозависимым, медленно прогрессирующим заболеванием, которое поражает до 190 млн (10%) женщин во всем мире. В современной литературе имеется недостаточно данных, посвященных особенностям течения эндометриоза у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, а также выбору тактики ведения и профилактики рецидивов данных заболеваний.

Цель исследования. Оценить взаимное влияние клинико-анамнестических данных, состояние микробиоты влагалища и ВПЧ-инфекции у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Материал и методы. Выполнено проспективное сравнительное исследование 103 пациенток репродуктивного возраста, которым проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза, в том числе 52 пациентки с глубоким эндометриозом в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (основная группа) и 51 пациентка с глубоким эндометриозом без интраэпителиального поражения шейки матки (группа сравнения). Проведен анализ соматического анамнеза. Оценка состава микробиоты влагалища и ВПЧ типирование проводилась методом количественной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты исследования. При оценке характера сопутствующей соматической патологии выявлено, что пациентки основной группы значительно чаще страдали алиментарным ожирением 1/52 (40,4%) против 8/51 (15,7%) в группе сравнения, $p=0,010$, заболеваниями желудочно-кишечного тракта 1/52 (20,4%) против 4/51 (7,8%), $p<0,001$, заболеваниями мочевыделительной системы у 23/52 (44,2%), против 6/51 11,8%, $p=0,001$, заболеваниями кожи вирусной этиологии у 16/52 (30,8%) против 1/51 (2,0%), $p<0,001$. При сравнении корреляционных взаимосвязей между условно-патогенными микроорганизмами в составе микробиоты влагалища и клинико-анамнестическими показателями у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки установлены сильные и умеренные взаимосвязи между уровнем распространенности в составе микробиоты влагалища комплекса условно-патогенных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. и наличием у пациентки хронического цистита ($r=0,555894$), инфекций передаваемых половым путем ($r=0,452654$), а также рецидивирующим течением эндометриоза ($r=0,504666$). Выявлены сильные

положительные корреляционные взаимосвязи между высококанцерогенными типами вирусов: ВПЧ 16 типа и хроническим эндометритом в анамнезе ($r=0,401496$); между ВПЧ 31 типа и хроническим циститом ($r=0,532417$), а также бактериальным вагинозом в анамнезе ($r=0,545374$); между ВПЧ 35 типа и инфекциями передаваемыми половым путем в анамнезе ($r=0,514113$); между ВПЧ 45 типа и рецидивирующим течением эндометриоза ($r=0,56018$), а также кистэктомии эндометриом яичников в анамнезе ($r=0,468031$); между ВПЧ 53 типа и геморроем в анамнезе ($r=0,514113$). Установлены сильные корреляционные взаимосвязи между пациентками с 2 и более типами ВПЧ и наличием хронического цистита ($r=0,620546$).

Заключение. Течение наружного генитального эндометриоза в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией может являться единым патологическим процессом, который включает в себя взаимодействие и взаимное влияние различных факторов макроорганизма, микробиоты, определяющих особенности фенотипа полипролиферативной патологии у женщин репродуктивного возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генитальный эндометриоз, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, микробиоценоз влагалища, вирус папилломы человека, рецидив заболевания, репродуктивный возраст.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Авсеенко М.А., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Семёнов Ю.А., Михельсон А.А., Тимерханова Е.О. Корреляционный анализ взаимосвязи клинических данных, носительства ВПЧ-инфекции и состояния микробиоты влагалища у пациенток с сочетанием глубокого эндометриоза и интраэпителиального поражения шейки матки. *Вестник охраны материнства и младенчества.* 2025; 2(5): 10–26. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-10-26>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора института по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. Рабочий телефон: +7 (343) 371-87-68. Мобильный телефон: +7-922-219-45-06. E-mail: abolmed1@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Получена: 25.10.2025. Принята к публикации: 18.11.2025

© Авсеенко М.А., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Семёнов Ю.А., Михельсон А.А., Тимерханова Е.О. 2025

Editorial

Correlation analysis of the relationship between clinical data, HPV infection carriage and the state of the vaginal microbiota in patients with a combination of deep endometriosis and intraepithelial lesions of the cervix

**Maria A. Avseenko, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova,
Alexander V. Ustyuzhanin, Yuri A. Semenov, Anna A. Mikhelson,
Ekaterina O. Timerkhanova**

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternity and Infancy Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Repin str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Introduction. Endometriosis is a chronic, hormone-dependent, slowly progressive disease that affects up to 190 million (10%) women worldwide. Current literature lacks data on the characteristics of endometriosis in patients with cervical intraepithelial neoplasia, as well as on the choice of treatment strategies and recurrence prevention for these diseases.

Study Objective. To evaluate the interaction between clinical and anamnestic data, vaginal microbiota status, and HPV infection in patients with deep endometriosis and cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted on 103 patients of reproductive age who underwent surgical treatment for common forms of external genital endometriosis. These included 52 patients with deep endometriosis combined with grade 1 cervical intraepithelial neoplasia (the study group) and 51 patients with deep endometriosis without cervical intraepithelial neoplasia (the comparison group). A medical history was analyzed. Vaginal microbiota composition and HPV typing were assessed using real-time quantitative PCR.

Results. When assessing the nature of concomitant somatic pathology, it was found that patients in the main group significantly more often suffered from alimentary obesity 1/52 (40.4%) versus 8/51 (15.7%) in the comparison group, $p=0.010$, gastrointestinal diseases 1/52 (20.4%) versus 4/51 (7.8%), $p<0.001$, diseases of the urinary system in 23/52 (44.2%), versus 6/51 11.8%, $p=0.001$, skin diseases of viral etiology in 16/52 (30.8%) versus 1/51 (2.0%), $p<0.001$. When comparing the correlations between opportunistic microorganisms in the vaginal microbiota and clinical and anamnestic parameters in patients with deep endometriosis and cervical intraepithelial neoplasia, strong and moderate correlations were found between the prevalence of the complex of opportunistic microorganisms *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. in the vaginal microbiota and the presence of chronic cystitis ($r = 0.555894$), sexually transmitted infections ($r = 0.452654$), and recurrent endometriosis ($r = 0.504666$); Strong positive correlations were found between highly carcinogenic virus types: HPV type 16 and a history of chronic endometritis ($r = 0.401496$); Between HPV type 31 and chronic cystitis ($r=0.532417$), as well as a history of bacterial vaginosis ($r=0.545374$); between HPV type 35 and a history of sexually transmitted infections ($r=0.514113$); between HPV type 45 and recurrent endometriosis ($r=0.56018$), as well as a history of ovarian endometriectomy ($r=0.468031$); between HPV type 53 and a history of hemorrhoids ($r=0.514113$). Strong correlations were established between patients with 2 or more HPV types and the presence of chronic cystitis ($r=0.620546$).

Conclusion. The course of external genital endometriosis in combination with cervical intraepithelial neoplasia may represent a single pathological process involving the interaction and mutual influence of various factors within the host and microbiota, which determine the phenotype of polyproliferative pathology in women of reproductive age.

KEYWORDS: genital endometriosis, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal microbiota, human papillomavirus, disease recurrence, reproductive age

FOR CITATION: Avseenko M.A., Melkozereva O.A., Chistyakova G.N., Ustyuzhanin A.V., Semenov Yu.A., Mikhelson A.A., Timerkhanova E.O. Correlation analysis of the relationship between clinical data, HPV infection carriage and the state of the vaginal microbiota in patients with a combination of deep endometriosis and intraepithelial lesions of the cervix. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 10–26. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-10-26> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Oksana A. Melkozereva* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. Work phone: +7 (343) 371-87-68. Mobile phone: +7-922-219-45-06. E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Received: 25.10.2025. Accepted: 18.11.2025

© M.A. Avseenko, O.A. Melkozereva, G.N. Chistyakova, A.V. Ustyuzhanin, Yu.A. Semenov, A.A. Mikhelson, E.O. Timerkhanova, 2025

Введение

Эндометриоз — доброкачественный патологический процесс, при котором ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию, определяется вне полости матки. Заболевание имеет хронический, гормонозависимый, медленно прогрессирующий характер, которое поражает до 190 млн (10%) женщин во всем мире [1, 2].

Высокая частота рецидивирования эндометриоза остается одной из ключевых проблем современной гинекологии. Несмотря на использование комбинированной терапии, включающей хирургическое вмешательство и медикаментозное лечение, риск возврата заболевания высок. Статистика показывает, что послеоперационные рецидивы в течение первых двух лет фиксируются у 15–22% пациенток, возрастают до 36–48% к пятилетнему сроку и достигают 50–56% в период наблюдения свыше пяти лет [1,3].

Существует множество предположений о возникновении эндометриоза: иммунологическая, целомической метаплазии, трансплантационная, токсическая, инфекционная, но в настоящее время не одна из них не нашла однозначного подтверждения. Тем не менее, данные теории позволяют говорить об эндометриозе как о системном заболевании, когда совокупный вес генетических аномалий и негативных внешних факторов, преодолевающий пороговые значения, приводит к его клинической манифестации [4]

Предполагается, что дисбиотические процессы урогенитального тракта могут быть связаны с нарушением регуляции иммунной системы и изменением метаболизма эстрогенов. Учитывая важную роль иммунной системы и передачи сигналов эстрогена при эндометриозе, можно предположить, что микробиота играет одну из значимых ролей в развитии этого заболевания. Исследования американских ученых Martin DN и соавт., показали, что у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), риск развития эндометриоза возрастает более чем в три раза [5].

При этом, наличие ВПЧ-инфекции, как причины интраэпителиального поражения шейки матки, длительная персистенция вируса способствует изменению иммунологического ответа за счет поддержания хронического воспаления, что может потенцировать прогрессирующее течение генитального эндометриоза.

В современной литературе представлено недостаточно данных, посвященных особенностям течения эндометриоза у пациенток

с заболеваниями шейки матки, выбору тактики ведения при заболеваниях шейки матки и профилактики рецидивов данных заболеваний. В связи с чем эта проблема требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить взаимное влияние клинико-анамнестических данных с состоянием микробиоты влагалища и ВПЧ-инфекцией у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование 103 пациенток репродуктивного возраста, которым проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза, в том числе 52 пациентки с глубоким эндометриозом в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (основная группа) и 51 пациентка с глубоким эндометриозом без интраэпителиального поражения шейки матки (группа сравнения).

Хирургическое лечение пациенток основной группы осуществлялось с применением лапароскопического доступа и заключалось в максимальном иссечении эндометриоидных очагов и эндометриом яичников в пределах здоровых тканей. Проведен анализ соматического анамнеза. Оценка состава микробиоты влагалища и ВПЧ типирование проводилась методом количественной ПЦР в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics (v.26). Рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), критерий Манна-Уитни (для количественных показателей), частоты (%), показатель χ^2 , отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ), точный критерий Фишера (для категориальных показателей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Проведен корреляционный анализ, для построения теплового графика поверхности функций зависимости уровня колонизации микроорганизмов, используемых при анализе влагалищной микробиоты и типов ВПЧ от клинико-анамнестических факторов, применялась технология машинного обучения, язык сценариев Python, модули matplotlib, seaborn.

Результаты исследования.

Пациентки были сопоставимы по возрасту. При оценке характера сопутствующей соматической патологии выявлено, что пациентки основной группы значимо чаще страдали

алиментарным ожирением 1/52 (40,4%) против 8/51 (15,7%) в группе сравнения, $p=0,010$, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и язвенная болезнь) 1/52 (20,4%) против 4/51 (7,8%), $p<0,001$, заболеваниями мочевыделительной системы у 23/52 (44,2%), против 6/51 (11,8%), $p=0,001$, заболеваниями кожи вирусной этиологии у 16/52 (30,8%) против 1/51 (2,0%), $p<0,001$. Пациентки основной группы наблюдения значимо чаще имели в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем 15/52 (28,8%) против 4/51 (7,8%); $p=0,010$, медицинские аборты 15/52 (28,8%) против 4/51 (7,8%); $p=0,010$, неразвивающиеся беременности 13/52 (25,0%) против 4/51 (7,8%); $p=0,020$, вторичное бесплодие 22/52 (42,3%) против 11/51 (21,6%), $p=0,034$. Бактериальный вагиноз встречался более чем у половины пациенток основной группы 32/52 (61,6%) против 13/51 (25,3%) пациенток группы сравнения, $p<0,001$, аэробный вагинит у 22/52 (42,4%) пациенток 9/51 (17,7%); $p=0,009$. Пациентки основной группы наблюдения значимо чаще имели рецидивирующее течение эндометриоза 40/52 (76,9%), против 8/51 (15,6%) группы сравнения, $p<0,001$, при этом сроки возникновения рецидива у них были значимо ускорены; $p<0,05$.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи клинико-анамнестических, молекулярно-микробиологических и носительства определенных типов ВПЧ у пациенток с сочетанием глубокого эндометриоза и интраэпителиального поражения шейки матки.

При сравнении корреляционных взаимосвязей между условно-патогенными микроорганизмами в составе микробиоты влагалища и клинико-анамнестическими показателями у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки установлены сильные и умеренные взаимосвязи между уровнем распространенности в составе микробиоты влагалища комплекса условно-патогенных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. и наличием у пациентки хронического цистита ($r=0,555894$), инфекций, передаваемых половым путем ($r=0,452654$), а также рецидивирующим течением эндометриоза ($r=0,504666$); носительством *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. и аэробным вагинитом в анамнезе ($r=0,405505$), рецидивирующим течением эндометриоза ($r=0,527872$), хирургическим вмешательством на шейке матки ($r=0,505505$); носительством *Atobium vaginae* и аэробным вагинитом в анамнезе ($r=0,405505$) и неразвивающейся беременностью в анамнезе ($r=0,484768$); количественным уровнем

Candida spp. и заболеваниями мочевыводящей системы ($r=0,687298$). (Таблица 1)

Установлены умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между *Ureaplasma* (*urealyticum*+*parvum*) и *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp. наличием у пациенток инфекций, передаваемых половым путем ($r=0,324096$) и ($r=0,316398$), а также *Ureaplasma* (*urealyticum*+*parvum*) и наличием в анамнезе медицинского аборта ($r=0,324096$) и неразвивающейся беременности ($r=0,324096$). Умеренные корреляционные связи также были обнаружены между наличием медицинского аборта в анамнезе и *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. ($r=0,352654$), и между *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. и наличием срочных самостоятельных родов ($r=0,305505$) (Таблица 1).

Выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи между количеством *Lactobacillus* spp. в составе микробиоты влагалища и наличием ожирения ($r=-0,36231$) и анамнезом кистэктомии по поводу эндометриом яичников ($r=-0,38577$) у пациенток основной группы наблюдения (Таблица 1).

Не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей между показателями Сем. Enterobacteriaceae и *Mycoplasma hominis* и клинико-анамнестическими показателями (Таблица 1).

При сравнении корреляционных взаимосвязей между клинико-анамнестическими данными и показателями микробиоты влагалища у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки установлено значимо более сильные положительные внутрисистемные взаимосвязи, тогда как у пациенток без интраэпителиального поражения тепловая карта взаимосвязей демонстрирует значимо меньший уровень системных взаимосвязей (Рисунок 1, 2).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими данными и типами вирусов папилломы человека у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Выявлены сильные положительные корреляционные взаимосвязи между высококанцерогенными типами вирусов: ВПЧ 16 типа и хроническим эндометритом в анамнезе ($r=0,401496$); между ВПЧ 31 типа и хроническим циститом ($r=0,532417$), а также бактериальным вагинозом в анамнезе ($r=0,545374$); между ВПЧ 35 типа и инфекциями, передаваемыми половым путем в анамнезе ($r=0,514113$); между ВПЧ 45 типа и рецидивирующим течением эндометриоза ($r=0,56018$), а также кистэктомии

Таблица 1. Корреляционные взаимосвязи между клинико-anamnestическими данными и показателями микрофлоры влагалища у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки
Table 1. Correlation relationships between clinical and anamnestic data and vaginal microbiota parameters in patients with deep endometriosis and cervical intraepithelial neoplasia

Клинические признаки	<i>Lacto-bacillus spp.</i>	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> *, <i>Prevotella bivia</i> *, <i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Megasphaera spp.</i> *, <i>Veillonella spp.</i> *, <i>Dialister spp.</i>	<i>Lachnobacterium spp.</i> *, <i>Clostridium spp.</i>	<i>Atobium vaginae</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealyticum)* parvum</i>
Ожирение	-0,36231	0,179778	-0,12916	-0,10777	-0,061	-0,061	-0,061	-0,09119	-0,08712
Гастрит	0,06717	-0,01231	0,022647	-0,07289	-0,04126	-0,04126	-0,04126	0,013335	-0,05893
Язвенная болезнь ДПК	-0,19778	0,214885	-0,08156	-0,03534	-0,02	-0,02	-0,02	-0,07757	-0,02857
Геморрой	-0,23593	0,16883	0,207018	-0,06247	-0,03536	-0,03536	-0,03536	0,060945	-0,0505
Забол. МВС	-0,15984	0,043667	-0,06749	0,177406	-0,05164	0,387298	0,687298	-0,03616	-0,07376
Хронический цистит	-0,10895	0,09256	0,555894	0,281913	-0,07416	-0,07416	-0,07416	-0,15907	0,144443
Заболевания кожи	-0,21817	0,166985	-0,04388	-0,08238	-0,04663	-0,04663	-0,04663	0,132614	-0,06659
Хронический тонзиллит	0,075805	0,038372	-0,11651	-0,05048	-0,02857	-0,02857	-0,02857	-0,11082	-0,04081
Вирусные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек	0,033768	-0,08954	-0,08156	0,54182	-0,02	-0,02	-0,02	-0,07757	-0,02857
Инфекции передаваемые половым путем	0,136827	-0,01231	0,452654	0,316398	-0,04126	-0,04126	-0,04126	-0,16002	0,324096
Бактериальный вагиноз в анамнезе	0,110499	-0,10255	0,275433	0,044968	0,241788	-0,08272	-0,08272	0,100771	-0,11814
Аэробный вагинит в анамнезе	0,022808	0,151964	0,114084	-0,11566	0,405505	0,405505	-0,06547	-0,0094	0,166228
Срочные самостоятельные роды	-0,07544	0,013026	-0,03879	-0,11566	0,305505	-0,06547	-0,06547	0,105796	-0,0935

Продолжение таблицы 1

Клинические признаки	<i>Lacto- bacillus spp.</i>	Сем. <i>Entero- bacteri- aceae</i>	<i>Gardnerella va- ginalis+ Prevotella bivia+ Porphyro- monas spp.</i>	<i>Megasphaera spp.+ Veillonella spp.+ Dialister spp.</i>	<i>Lachno- bacterium spp.+ Clostridium spp.</i>	<i>Atobium vaginae</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealyticum+ parvum)</i>
Медицинский аборт	0,136827	-0,01231	0,352654	0,236902	-0,04126	-0,04126	-0,04126	-0,16002	0,324096
Неразвивающаяся беременность	-0,21892	-0,04617	0,216769	0,236902	-0,04126	0,484768	-0,04126	-0,16002	0,324096
Рецидивирующее течение эндометриоза	0,001839	0,186605	0,504666	0,121246	0,527872	-0,061	-0,061	0,036967	-0,08712
Время между оператив- ным вмешательством (1-3 года)	0,070753	-0,22512	-0,08982	0,078153	-0,06984	-0,06984	-0,06984	0,056435	0,149634
Время между оператив- ным вмешательством (3-4 года)	-0,08154	0,055492	0,19618	0,046456	0,118322	0,118322	0,118322	-0,00546	0,168997
Хронический аднексит	0,139285	0,256762	-0,14417	-0,06247	-0,03536	-0,03536	-0,03536	0,087609	-0,0505
Хронический эндометрит	-0,01741	-0,1847	-0,16824	-0,07289	-0,04126	-0,04126	-0,04126	-0,16002	-0,05893
Синдром Ашермана	-0,03859	0,131319	0,163113	-0,03534	-0,02	-0,02	-0,02	-0,07757	-0,02857
Эндометриозные ки- сты яичников рецидиви- рующее течение	-0,38577	0,075041	-0,05258	-0,1234	-0,06984	-0,06984	-0,06984	-0,03612	-0,09976
Ретроцервикальный эн- дометриоз в анамнезе	-0,0398	-0,1847	-0,16824	-0,07289	-0,04126	-0,04126	-0,04126	-0,02	-0,05893
Хирургические вмешательства на шейке матки	-0,04386	0,013026	-0,03879	-0,11566	0,505505	-0,06547	-0,06547	0,105796	-0,0935
Кистэктомия эндометриом яичников	-0,38577	0,075041	-0,05258	-0,1234	-0,06984	-0,06984	-0,06984	-0,03612	-0,09976

Продолжение таблицы 1

Клинические признаки	<i>Lactobacillus</i> spp.	Сем. Enterobacteriaceae	<i>Gardnerella vaginalis</i> *, <i>Prevotella bivia</i> *, <i>Porphyromonas</i> spp.	<i>Megasphaera</i> spp.*, <i>Veillonella</i> spp.*, <i>Dialister</i> spp.	<i>Lachnobacterium</i> spp.*, <i>Clostridium</i> spp.	<i>Atobium vaginae</i>	<i>Candida</i> spp.	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealyticum)* parvum</i>
Иссечение очагов эндометриоза	0,171656	0,101584	0,184415	-0,07289	-0,04126	-0,04126	-0,04126	0,186685	-0,05893
Резектоскопия, рассечение внутриматочных синехий	-0,11095	-0,08954	-0,08156	-0,03534	-0,02	-0,02	-0,02	-0,07757	-0,02857
Диспареуния	-0,06621	0,145643	-0,03827	0,10774	-0,32787	0,060999	0,060999	-0,00246	0,087125
Дизурия	-0,01741	-0,1847	-0,16824	-0,07289	-0,04126	-0,04126	-0,04126	-0,16002	-0,05893
Вторичное бесплодие	-0,05529	-0,02213	0,162842	0,281913	0,26968	0,26968	-0,07416	-0,06101	0,134813

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между клинико-anamnestическими данными и типами вирусов папилломы человека у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки
Table 2. Correlation relationships between clinical and anamnestic data and types of human papillomaviruses in patients with deep endometriosis and cervical intraepithelial neoplasia

Клинические признаки	ВПЧ 16	ВПЧ 18	ВПЧ 31	ВПЧ 33	ВПЧ 35	ВПЧ 45	ВПЧ 52	ВПЧ 53	ВПЧ 59	2 и > типов ВПЧ у 1-ой пациентки	ВПЧ 73
Ожирение	-0,0519	-0,0519	0,014311	-0,00382	-0,16461	0,149488	0,039193	-0,16461	-0,16461	-0,09178	0,170132
Гастрит	-0,0519	0,19345	-0,07871	-0,20272	-0,16461	0,05352	0,039193	-0,16461	0,039193	-0,15396	0,170132
Язвенная болезнь ДПК	0,012833	0,012833	0,019462	0,197659	-0,08528	-0,09035	-0,08528	0,191881	0,191881	0,030198	-0,05971
Геморрой	0,168633	-0,09709	0,054249	-0,09528	0,093385	0,085948	-0,12734	0,514113	0,093385	0,081767	-0,08916
Забол. МВС	0,384343	-0,07924	0,063624	0,154927	0,023232	-0,27167	0,224577	0,224577	0,224577	0,138936	-0,1247
Хр. пиелонефрит	-0,21921	0,187898	0,182059	0,033849	0,104053	-0,20824	-0,1214	-0,1214	-0,1214	-0,11463	-0,08499
Хронический цистит	0,213623	-0,14861	0,532417	0,060234	0,185164	-0,08719	0,185164	0,185164	0,185164	0,620546	0,129641

Продолжение таблицы 2

Клинические признаки	ВПЧ 16	ВПЧ 18	ВПЧ 31	ВПЧ 33	ВПЧ 35	ВПЧ 45	ВПЧ 52	ВПЧ 53	ВПЧ 59	2 и > типов ВПЧ у 1-ой пациентки	ВПЧ 73
Заболевания кожи	-0,08351	-0,08351	-0,12665	-0,07616	-0,1214	0,004083	0,104053	0,104053	0,104053	-0,12445	0,230697
Хронический тонзиллит	-0,09709	-0,09709	0,054249	0,012427	-0,12734	-0,12193	0,314113	-0,12734	0,093385	-0,10742	0,219923
Вирусные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек	0,2809	-0,11035	-0,06847	-0,11386	-0,13333	0,164809	-0,13333	0,3	0,083333	0,158951	-0,09335
Инфекции передаваемые половым путем	-0,09709	0,035771	0,054249	-0,09528	0,514113	-0,01799	0,093385	0,093385	0,093385	0,139484	0,219923
Бактериальный вагиноз в анамнезе	-0,08566	0,038069	0,545374	-0,21602	0,158114	0,119125	-0,04743	-0,04743	-0,04743	-0,0209	-0,17712
Аэробный вагинит в анамнезе	-0,0656	-0,0656	-0,09949	0,075974	-0,17127	-0,06232	0,03114	0,03114	0,03114	-0,09997	-0,11991
Срочные самостоятельные роды	-0,0656	-0,0656	-0,09949	0,075974	-0,17127	-0,06232	0,03114	0,03114	0,03114	-0,09997	-0,11991
Медицинский аборт	-0,09709	0,035771	0,054249	-0,09528	0,314113	-0,01799	0,093385	0,093385	0,093385	0,139484	0,219923
Неразвивающаяся беременность	0,069505	-0,0695	-0,10541	-0,16903	0,34641	0,027186	-0,11547	-0,11547	-0,11547	-0,17781	-0,08085
Рецидивирующее течение эндометриоза	0,197814	-0,08792	-0,24167	0,035635	-0,16515	0,56018	-0,1278	0,109545	-0,1278	-0,10861	0,076696
Время между оперативным вмешательством (1-3 года)	-0,0139	0,106574	-0,02108	-0,31177	0,19245	0,121432	-0,20785	-0,0077	-0,0077	0,031983	0,134742
Время между оперативным вмешательством (3-4 года)	-0,11035	-0,11035	0,129323	-0,00813	-0,13333	0,164809	0,083333	-0,13333	0,083333	0,039344	-0,09335

Продолжение таблицы 2

Клинические признаки	ВПЧ 16	ВПЧ 18	ВПЧ 31	ВПЧ 33	ВПЧ 35	ВПЧ 45	ВПЧ 52	ВПЧ 53	ВПЧ 59	2 и > типов ВПЧ у 1-ой пациентки	ВПЧ 73
Хронический аднексит	-0,05495	-0,05495	0,241667	0,080178	0,127802	0,163345	-0,10954	-0,10954	-0,10954	0,181018	-0,0767
Хронический эндометрит	0,401496	-0,22995	0,154997	0,120131	-0,12734	-0,12193	0,314113	0,314113	0,314113	0,229267	-0,08916
Синдром Ашермана	-0,154	-0,154	0,019462	-0,07282	0,191881	-0,09035	0,191881	-0,08528	-0,08528	-0,23554	0,328395
Эндомиоидные кисты яичников рецидивирующее течение	-0,03807	-0,28552	-0,15155	0,01543	-0,15811	0,074453	-0,15811	0,047434	-0,15811	-0,11645	0,177123
Ретроцервикальный эндометриоз в анамнезе	0,035771	0,301496	0,054249	0,012427	-0,12734	-0,12193	-0,12734	0,093385	-0,12734	0,012826	0,219923
Хирургические вмешательства на шейке матки	-0,17966	-0,3465	0,107044	0,072822	0,08528	0,090353	0,08528	0,08528	0,08528	0,012079	0,059708
Кистэктомия эндометриом яичников	-0,16179	-0,16179	-0,15155	-0,18516	-0,15811	0,468031	-0,15811	0,047434	-0,15811	-0,17916	0,177123
Иссечение очагов эндометриоза	0,035771	-0,22995	-0,14725	0,120131	-0,12734	-0,22586	0,093385	0,093385	0,093385	-0,18758	-0,08916
Резектоскопия, рассечение внутриматочных синехий	0,179664	0,012833	0,145969	-0,20806	-0,08528	-0,09035	-0,08528	-0,08528	-0,08528	-0,06643	-0,05971
Диспареуния	0,168633	0,035771	0,054249	0,120131	0,093385	-0,3298	0,093385	0,093385	0,093385	-0,02886	-0,08916
Дизурия	0,301496	-0,22995	0,154997	0,120131	-0,12734	-0,12193	0,314113	0,314113	0,314113	0,229267	-0,08916
Вторичное бесплодие	-0,0656	0,178068	0,08528	-0,31909	0,03114	0,128303	-0,17127	0,03114	0,03114	0,035285	-0,11991

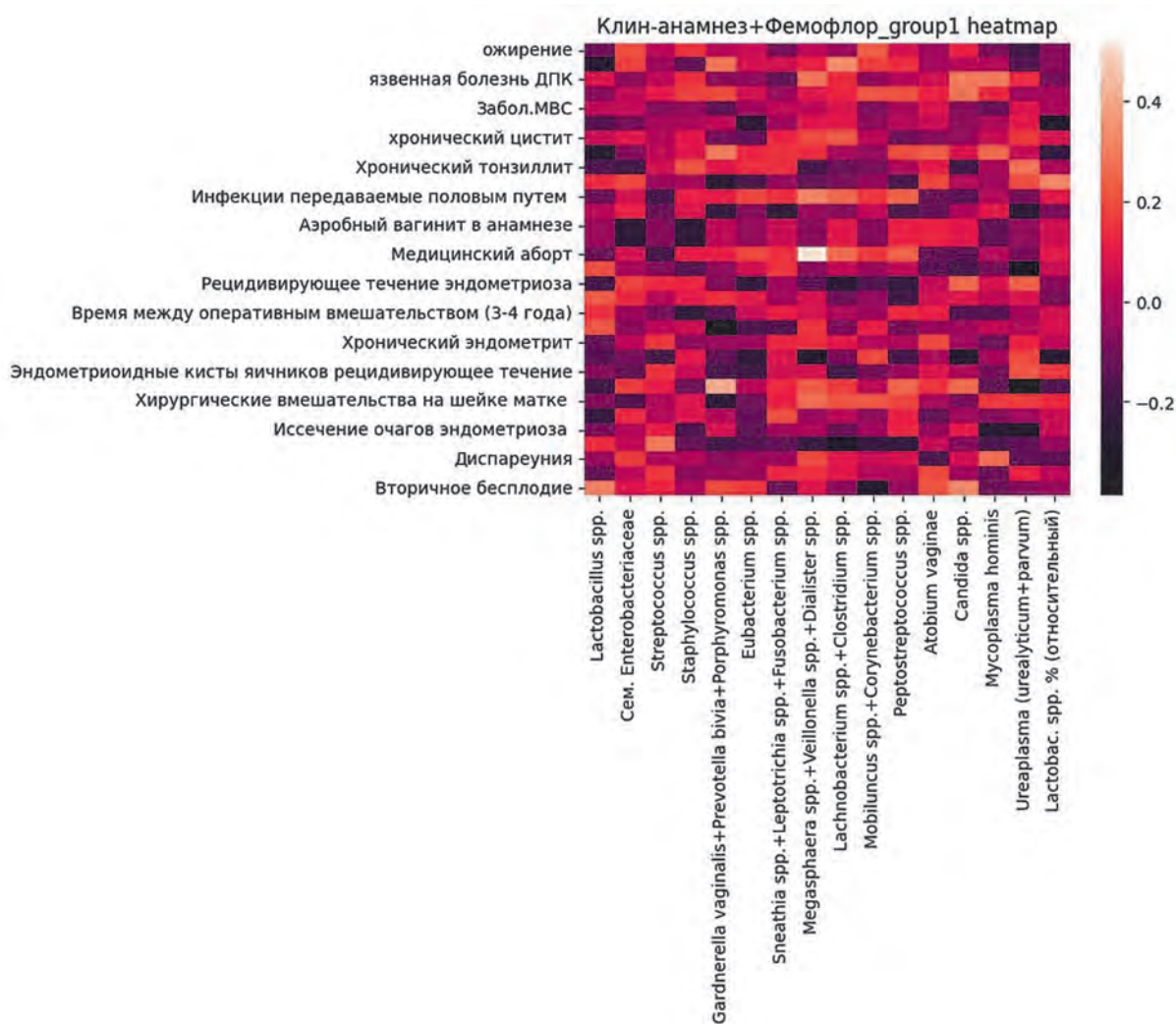


Рисунок 1. Тепловая карта взаимосвязей между клинко-анамнестическими данным и показателями микробиоты влагалища у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки
Figure 1. Heat map of the relationships between clinical and anamnestic data and vaginal microbiota parameters in patients with deep endometriosis and cervical intraepithelial neoplasia

эндометриом яичников в анамнезе ($r=0,468031$); между ВПЧ 53 типа и геморроем в анамнезе ($r=0,514113$). Установлены сильные корреляционные взаимосвязи между пациентками с 2 и более типами ВПЧ и наличием хронического цистита ($r=0,620546$) (Таблица 2).

Выявлены умеренные положительные корреляционные связи между ВПЧ 16 типа, заболеваниями мочевыводящей системы ($r=0,384343$) и дизурией ($r=0,301496$); ВПЧ 18 типа и ретроцервикальным эндометриозом в анамнезе ($r=0,301496$); между ВПЧ 35 типа и медицинским абортом ($r=0,314113$), а также неразвивающейся беременностью ($r=0,34641$); между ВПЧ 52 типа и хроническим тонзиллитом ($r=0,314113$); между ВПЧ 53 и 59 типов и хроническим эндометритом ($r=0,314113$), ($r=0,314113$) и дизурией ($r=0,314113$), ($r=0,314113$); между ВПЧ 73 типа и синдромом Ашермана ($r=0,328395$) (Таблица 2).

Установлены умеренные отрицательные корреляционные взаимосвязи между ВПЧ 33 типа и временем между оперативными вмешательствами ($r=-0,31177$) (Таблица 2).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями микробиоты влагалища и типами ВПЧ у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Выявлены сильные положительные корреляционные связи между *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. и ВПЧ 18 типа ($r=0,493033$), а также между ВПЧ 31 типа ($r=0,63344$); между *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. и ВПЧ 45 ($r=0,538854$), и ВПЧ 73 типа ($r=0,494682$) (Таблица 3).

Установлены умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.

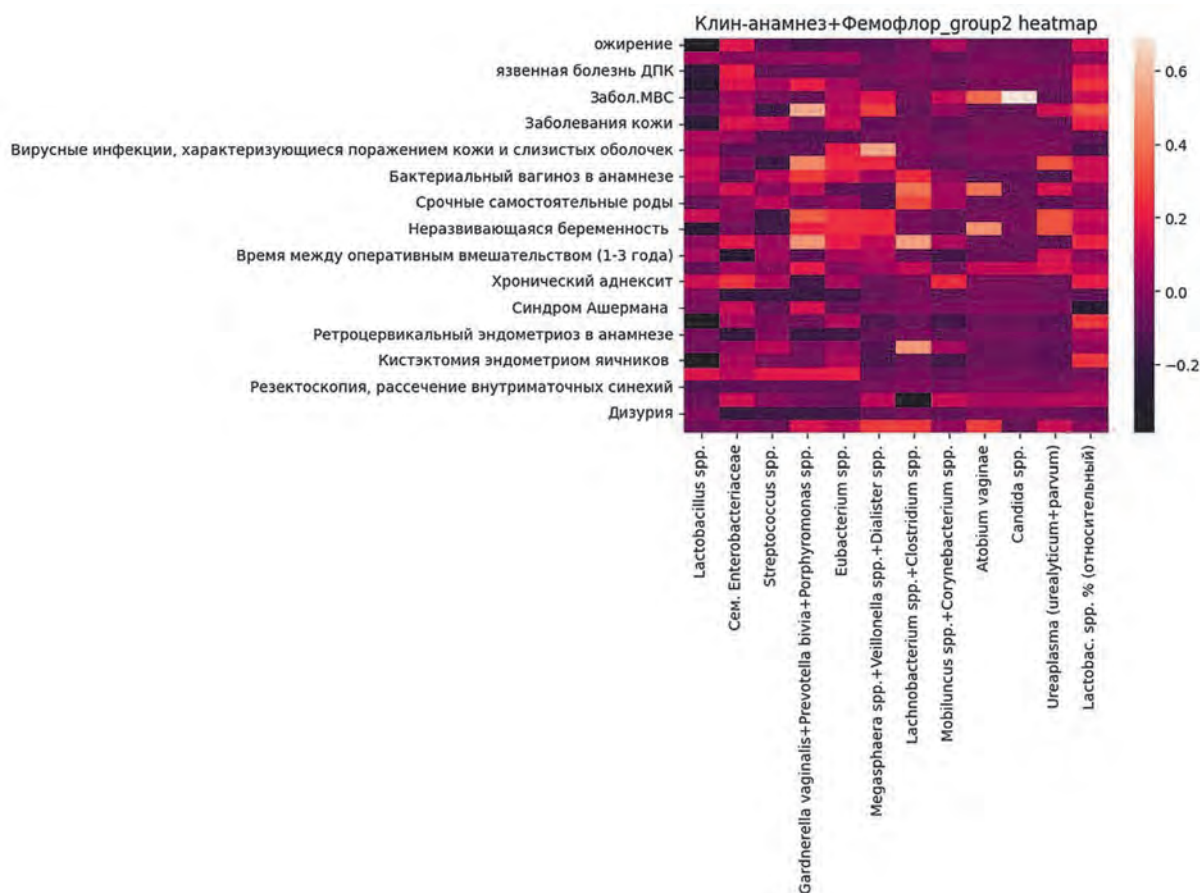


Рисунок 2. Тепловая карта взаимосвязей между клинико-анамнестическими данными и показателями микробиоты влагалища у пациенток с глубоким эндометриозом без интраэпителиальной неоплазии шейки матки
Figure 2. Heat map of the relationships between clinical and anamnestic data and vaginal microbiota parameters in patients with deep endometriosis without cervical intraepithelial neoplasia

и ВПЧ 45 типа ($r=0,340358$); между *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. и ВПЧ 52 типа ($r=0,338854$); между *Mycoplasma hominis* и ВПЧ 68 типа ($r=0,30667$); между *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp. и ВПЧ 6 типа ($r=0,315979$). (Таблица 3)

Не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей между показателями микробиоты влагалища и 16, 33, 35 типами ВПЧ (Таблица 3).

Обсуждение

Анализ корреляционных взаимосвязей клинико-анамнестических данных, состава микробиоты влагалища и типирования ВПЧ-инфекции пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки позволил выделить некоторые ключевые детерминанты.

Так, выявлена сильная взаимосвязь с многообразием условно-патогенной микрофлоры влагалища и заболеваниями урогенитального тракта, а также инфекциями передаваемыми половым путем в анамнезе у женщин с глубоким эндометриозом и интраэпителиальным

поражением шейки матки. При этом повышенные значения таких микроорганизмов, как *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. и *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. чаще были обнаружены у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза. В недавно проведенном исследовании Yiran Liu и соавт., (2023 г.) было продемонстрировано, что у пациенток с CIN наблюдается характерный микробиологический профиль влагалища, заключающийся в снижении содержания *Lactobacillus* и *Pseudomonas* и увеличением содержания *Gardnerella*, *Prevotella* и *Dialister* [6]. В работе ученых из Италии, посвященной особенностям микробиоты влагалища у женщин с эндометриозом, (2024 г.) было продемонстрировано увеличение численности *Escherichia*, *Megasphaera* и *Sneathia* у женщин с эндометриозом, что указывает на наличие определенного микробного профиля и что коррелирует с данными нашего исследования [7,8].

У пациенток с эндометриозом, имеющих нарушения клеточного и гуморального иммунитета, специфические изменения вагинальной

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между показателями микрофлоры влагалища и типами ВПЧ у пациенток с глубоким эндометриозом и интраэпителиальной неоплазией шейки матки и cervical intraepithelial neoplasia

Клинические признаки	ВПЧ 16	ВПЧ 18	ВПЧ 31	ВПЧ 33	ВПЧ 35	ВПЧ 45	ВПЧ 52	ВПЧ 68	ВПЧ 6	ВПЧ 73
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,115422	-0,01259	-0,22915	-0,00851	0,149917	-0,0788	-0,03486	0,126932	0,108079	-0,14158
Сем. Enterobacteriaceae	0,096862	0,080325	-0,03404	-0,21641	-0,1413	0,003696	-0,1413	-0,09893	0,047099	0,142894
<i>Streptococcus</i> spp.	0,095454	0,018676	-0,01416	-0,13121	-0,21374	-0,04708	0,024132	-0,14965	-0,08274	-0,14965
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,056698	-0,1512	-0,01433	-0,05554	0,051022	0,277215	0,121668	0,120907	0,051022	0,236318
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i>	-0,06021	0,493033	0,63344	-0,11877	0,130042	-0,13032	0,033344	0,046691	0,106701	0,126066
<i>Eubacterium</i> spp.	-0,03431	0,13118	0,067335	-0,06217	0,117348	-0,08052	0,063703	0,16432	0,201168	0,004695
<i>Sneathia</i> spp.+ <i>Leptotrichia</i> spp.+ <i>Fusobacterium</i> spp.	-0,10415	-0,10415	0,003291	0,052769	-0,05768	0,538854	0,338854	-0,04038	-0,05768	0,494682
<i>Megasphaera</i> spp.+ <i>Veillonella</i> spp.+ <i>Dialister</i> spp.	-0,08195	0,008195	0,186422	0,164417	0,194004	0,340358	0,051054	0,057192	0,221233	-0,03813
<i>Lachnobacterium</i> spp.+ <i>Clostridium</i> spp.	-0,14914	0,134704	0,001824	-0,00195	0,271741	-0,19382	0,13587	-0,09513	0,30371	-0,09513
<i>Mobiluncus</i> spp.+ <i>Corynebacterium</i> spp.	-0,21294	-0,13024	0,029785	0,033518	0,295372	0,05337	0,123644	-0,01924	0,315979	0,024047
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-0,16774	0,016537	-0,08599	0,084266	0,294366	-0,11089	0,129521	-0,09893	0,32184	-0,09893
<i>Atobium</i> vaginae	0,117543	0,247679	0,066848	0,057852	-0,20225	-0,17898	-0,02441	0,18555	-0,04533	0,078126
<i>Candida</i> spp.	0,040111	0,005014	0,036119	0,028451	-0,12495	0	-0,12495	0,250775	-0,12495	-0,08748
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,054083	-0,14197	-0,2153	0,106864	0,224622	-0,06875	-0,07862	0,30667	-0,07862	-0,05504
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	-0,04809	-0,16029	-0,03646	0,278437	-0,15217	0,100314	0,289118	0,239711	0,038042	0,213077

микробиоты, по-видимому, усугубляют повреждение эпителиального барьера. Это влечет за собой ухудшение качественных характеристик цервикальной слизи, дестабилизацию цитоскелета и повышенную клеточную гибель [9,10]. Совокупность этих процессов представляется ключевым фактором в патогенезе прогрессирования интраэпителиальной неоплазии.

В другом исследовании Baris Ata и соавт., было обнаружено значительное увеличение количества следующих бактерий: *Sneathia*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Escherichia/Shigella* и *Ureaplasma* в микробиоме шейки матки и влагалища у пациенток с эндометриозом, что также указывает на тесную взаимосвязь изменений в микробиоте с развитием эндометриоза [11].

Также, в недавнем исследовании ученых из Бразилии (2021 г.) было установлено, что бактериальные виды родов *Ureaplasma*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia* и особенно *Fusobacteria* связаны с повышенным онкогенным риском [12].

В метаанализе семи работ с объединенным исследованием «случай-контроль» (2025 г.), в котором оценивалось связь между ВПЧ, риском развития эндометриоза и исходами в отношении фертильности было выявлено что общая распространённость ВПЧ-инфекции среди пациенток с эндометриозом составляет 46 %, при этом распространённость ВПЧ высокого риска — 36 %. В то время как общий уровень инфицирования ВПЧ

у женщин составляет от 11,5 % до 13,1 %, а уровень инфицирования ВПЧ высокого риска варьируется от 9,67 % до 24,1 %, эти данные свидетельствуют о том, что инфекция ВПЧ может быть более распространена среди пациенток с эндометриозом. Кроме того, анализ подгрупп показал, что частота живорождений после операции была выше в группе ВПЧ НКР, чем в группе ВПЧ ВКР [13,14].

Эти результаты коррелируют с полученными данными нашего исследования, что женщины с ВПЧ ВКР такими как 16 тип, 31 тип, 35 тип, 45 тип имели частые дисбиотические нарушения влагалища в анамнезе, такие как бактериальный вагиноз, заболевания мочевого пузыря, включая хронический цистит и дизурию, имели в анамнезе инфекции передаваемые половым путем, неразвивающиеся беременности в анамнезе, а также чаще страдали рецидивирующей формой эндометриоза, с наличием кистэктомии эндометриом в анамнезе и ретроцервикальный эндометриоз.

Заключение

Течение наружного генитального эндометриоза в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией может являться единым патологическим процессом, который включает в себя взаимодействие и взаимное влияние различных факторов макроорганизма, микробиоты, определяющих особенности фенотипа полипролиферативной патологии у женщин репродуктивного возраста.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 2 от 24.01.2023 г.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 2 dated January 24, 2023.

ВКЛАД АВТОРОВ:

О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова — концепция и дизайн исследования; М.А. Авсеенко, О.А. Мелкозерова, А.А. Михельсон, Е.О. Тимерханова — сбор и обработка материала; М.А. Авсеенко, О.А. Мелкозерова, А.В. Устюжанин — написание текста; О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семёнов, А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova — study concept and design; Maria A. Avseenko, Oksana A. Melkozerova, Anna A. Mikhelson, Ekaterina O. Timerkhanova — data collection and processing; Maria A. Avseenko, Oksana A. Melkozerova, Alexander V. Ustyuzhanin — writing; Oksana A. Melkozerova, Yuri A. Semenov, Anna A. Mikhelson, Guzel N. Chistyakova — editing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are properly investigated and resolved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Андреева, Е.Н., Абсатарова Ю.С., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., и др. Клинические рекомендации. Эндометриоз.-М-2024 [Klinicheskie rekomendatsii. Endometrioz. Pod red. Adamian L.V., Andreeva E.N., Absatarova Y.S., Artyumuk N.V., Bezhenar V.F. et al. Moscow, 2024 (in Russ.)] <https://diseases.medelement.com/disease/эндометриоз-кп-рф-2024/18199> (дата обращения 10.10.2025)
2. Sobstyl A, Chatupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How Do Microorganisms Influence the Development of Endometriosis? Participation of Genital, Intestinal and Oral Microbiota in Metabolic Regulation and Immunopathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 30;24(13):10920. <https://doi.org/10.3390/ijms241310920>
3. Сухих Г. Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидулина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология.* 2023;5(159):76. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Gabidullina R.I., Dubrovina S.O., Kozachenko A.V., Podzolkova N.M., Smetnik A.A., Tapil'skaya N.I., Uvarova E.V., Shikh E.V., Yarmolinskaya M.I. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2023;5:159-176. (in Russian)] <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>
4. Кабешов А.М., Бурякова С.И., Левшин Ф.А., Гончаров А.Л. Эндометриоз. «Новое» системное заболевание. *Non nocere. Новый терапевтический журнал.* 2024;(1 2):60-69. [Kabeshov AM, Buryakova SI, Levshin FA, Goncharov AL. Endometriosis. A «new» systemic disease. *Non Nocere. New Therapeutic Journal.* 2024;(1 2):60-69. (In Russ.)] <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2024/1-2/12658642820241-21060>
5. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis.* 2016;15(214 Suppl 1):36-41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>
6. Liu Y, Wang S, Liu J, Su M, Diao X, Liang X, Zhang J, Wang Q, Zhan Y. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2023;21(1):816. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04676-5>
7. Sessa R, Filardo S, Viscardi MF, Brandolino G, Muzii L, Di Pietro M, Porpora MG. Characterization of the vaginal microbiota in Italian women with endometriosis: preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(4):2141-2151. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07631-x>
8. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, Christoff AP, Mendes H, Valter de Oliveira LF, Podgaec S. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>
9. Adapen C., Réot L., Menu E. Role of the human vaginal microbiota in the regulation of inflammation and sexually transmitted infection acquisition: Contribution of the non-human primate model to a better understanding? *Frontiers in Reproductive Health.* 2022;4:992176. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.992176>
10. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>
11. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, Urman B. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep.* 2019;9(1):2204. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6>
12. Noma IHY, Shinobu-Mesquita CS, Suehiro TT, Morelli F, De Souza MVF, Damke E, Da Silva VRS, Consolaro MEL. Association of High-Risk Human Papillomavirus and Ureaplasma parvum Co-Infections with Increased Risk of Low-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(4):1239-1246. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.1239>
13. Li W., Wang Z., Qi H., Xia C., Chen F., Xu J., Zhang L., Jia X. The association between HPV infection and endometriosis: Risk and fertility outcomes. *J Biomed Res.* 2025;25:1-12. <https://doi.org/10.7555/JBR.39.20250194>
14. Wang, J., Li, H., Zhang, J. *et al.* Epidemiology and genotypes analysis of human papillomavirus infection in Beijing, China. *Virology Journal* volume 21. 2024:19. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02292-3>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Авсеенко Мария Андреевна — младший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: mary.lukach13@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-3713>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Рабочий телефон: +7 (343) 371-24-27

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора института по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: abolmed1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Телефон: +7 (343) 371-87-68

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Рабочий телефон: +7 (343) 371-42-60

Maria A. Avseenko — Junior Researcher, Department of Preservation of Reproductive Function, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation

E-mail: mary.lukach13@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-3713>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: +7 (343) 371-24-27

Oksana A. Melkozerova — MD, Professor, Deputy of Director for Science, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation

E-mail: abolmed1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: +7 (343) 371 87 68

Guzel N. Chistyakova — MD, Professor, Head of the Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation

E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: +7 (343) 371-42-60

Устюжанин Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-42-60

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, доцент, Заслуженный врач Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: u-sirius@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: + 7 (343) 371-87-68

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения сохранения репродуктивной функции заведующая отделением гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ann_tolmik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-24-27

Тимерханова Екатерина Олеговна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: cat93_07@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3035-2862>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: + 7-992-335-47-13

Alexander V. Ustyuzhanin — PhD, Leading Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-42-60

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: u-sirius@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: + 7 (343) 371-87-68

Anna A. Mikhelson — MD, docent, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Department of Gynecology of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: ann_tolmik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371-24-27

Ekaterina O. Timerkhanova — PhD, Researcher at the Department of Reproductive Function Conservation of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: cat93_07@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3035-2862>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: + 7-992-335-47-13



Обзор

Гипопластический эндометрий при маточном бесплодии: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы)

М.А. Обрядов², Е.Ю. Кукарская¹, А.А. Суханов^{1,2}, А.Р. Рыбак², А.А. Серебрякова²

¹ГБУЗ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Перинатальный центр», ул. Даудельная, д. 1, г. Тюмень, 625002, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. До настоящего времени отсутствует единая классификация и стандартизированные протоколы диагностики и лечения маточного бесплодия. Это обусловлено гетерогенностью причин, а также недостаточной информированностью о современных методах оценки рецептивности эндометрия.

Цель. Проведение комплексного анализа новых методов диагностики гипопластического эндометрия, а также оценка современных подходов, направленных на восстановление эндометриального рецептивного потенциала у женщин с маточной формой бесплодия.

Материалы и методы. В обзор включены опубликованные данные за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Были проанализированы данные 54 зарубежных и отечественных источников.

Результаты. Имплантационная неспособность, связанная с маточным фактором бесплодия, снижает вероятность естественного прикрепления оплодотворенной яйцеклетки к эндометрию, что становится серьезным барьером для самостоятельного зачатия и успешного развития беременности. Основополагающим фактором в данном процессе выступает атрофия эндометриального слоя — одна из ключевых причин бесплодия по данным статистики репродуктивных нарушений. Диагностика состояния эндометрия имеет критическое значение для успешного планирования беременности как в естественных циклах, так и в программах ВРТ, поскольку даже высококачественный эмбрион может не внедриться из-за несостоятельности эндометрия. Несмотря на накопленный опыт диагностики и лечения проблемы «тонкого» эндометрия на прегравидарном этапе, данный вопрос остается дискуссионным и требует дальнейших научных исследований.

Заключение. Таким образом, достижение успешной имплантации и наступления беременности у женщин с маточной формой бесплодия требует проведения всестороннего и многоуровневого обследования с целью выявления патологических изменений эндометрия, оказывающих неблагоприятное влияние на его рецептивность. Оптимизация параметров эндометрия является необходимым условием для повышения репродуктивных исходов и эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тонкий эндометрий, маточный фактор бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Обрядов М.А., Кукарская Е.Ю., Суханов А.А., Рыбак А.Р., Серебрякова А.А. Гипопластический

эндометрий при маточном бесплодии: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 27–39. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2025-2-5-27-39>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Суханов Антон Александрович — к. м. н., заведующий отделением гинекологии, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Одесская, д. 54. Тюмень, 625023, Россия, Телефон: +7 (912) 998 07 57; E-mail: such-anton@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Получена: 06.11.2025. Принята к публикации: 18.11.2025

© Обрядов М.А., Кукарская Е.Ю., Суханов А.А., Рыбак А.Р., Серебрякова А.А., 2025

Review

Hypoplastic endometrium in uterine infertility: modern approaches to diagnosis and treatment (literature review)

Mikhail A. Obryadov², Ekaterina Yu. Kukarskaya¹, Anton A. Sukhanov^{1,2}, Anna R. Rybak², Anastasia A. Serebryakova²

¹State Budgetary Institution of Medical Sciences "Perinatal Center", Daudelnaya str., 1, Tyumen, 625002, Russia

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

ABSTRACT

Introduction. To date, there is no unified classification or standardized protocols for the diagnosis and treatment of uterine infertility. This is due to the heterogeneity of its causes, as well as insufficient awareness of modern methods for assessing endometrial receptivity.

Objective. To conduct a comprehensive analysis of new methods for diagnosing hypoplastic endometrium, as well as to evaluate modern approaches aimed at restoring endometrial receptive potential in women with uterine infertility.

Materials and Methods. The review includes published data from the past 10 years. A literature search was conducted in the Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley, and Cochrane Library databases. Data from 54 foreign and domestic sources were analyzed.

Results. Implantation failure associated with uterine factor infertility reduces the likelihood of natural attachment of a fertilized egg to the endometrium, which becomes a serious barrier to spontaneous conception and successful pregnancy. A fundamental factor in this process is endometrial atrophy, one of the key causes of infertility according to reproductive disorders statistics. Diagnosis of endometrial condition is critical for successful pregnancy planning in both natural cycles and ART programs, as even a high-quality embryo may fail to implant due to endometrial incompetence. Despite the accumulated experience in diagnosing and treating the problem of "thin" endometrium during the pre-pregnancy stage, this issue remains controversial and requires further scientific research.

Conclusion. Thus, achieving successful implantation and pregnancy in women with uterine infertility requires a comprehensive and multi-faceted examination to identify pathological changes in the endometrium that adversely affect its receptivity. Optimization of endometrial parameters is essential for improving reproductive outcomes and the effectiveness of assisted reproductive technology programs.

KEYWORDS: thin endometrium, uterine factor infertility, assisted reproductive technologies

FOR CITATION: Obryadov M.A., Kukarskaya E.Yu. Sukhanov A.A., Rybak A.R., Serebryakova A.A. Hypoplastic endometrium in uterine infertility: modern approaches to diagnosis and treatment (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 27–39. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-27-39> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Anton A. Sukhanov — PhD, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Center, 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54. Phone: +7 (912) 998 07 57. E-mail: such-anton@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Received: 06.11.2025. Accepted: 18.11.2025

© Obryadov M.A., Kukarskaya E.Yu. Sukhanov A.A., Rybak A.R., Serebryakova A.A., 2025

Введение

В 2025 году проблема маточного фактора бесплодия приобретает особую актуальность в связи с глобальным ростом числа женщин, сталкивающихся с нарушениями репродуктивной функции. Это обусловлено гетерогенностью причин, а также недостаточной информированностью о современных методах оценки рецептивности эндометрия.

Часто встречающийся в литературе термин «репродуктивные неудачи» включает в себя первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание, неразвивающиеся беременности и безуспешные программы ЭКО [1].

Причиной женского бесплодия, обсуждаемого в современной литературе, в половине случаев выступает маточный фактор. К этому фактору относят нарушение имплантации плодного яйца, которое может быть обусловлено особенностями эндометрия, в частности его недостаточностью. Эксперты считают, что на 33% причин infertility женщин влияют характеристики эмбрионов, а на оставшиеся 67% — состояние эндометрия [2]. Такое соотношение факторов показывает, что морфофункциональные эндометриальные особенности, играют ключевую роль в успешном развитии беременности, однако детальное изучение структуры эндометрия пока остается недостаточно освещенным.

Часто причиной, по которой слизистая матки не может успешно выполнять свои функции, является состояние, известное как «тонкий эндометрий» (ТЭ), который является сложным и малоизученным феноменом в контексте проблем репродукции у женщин [3]. К настоящему времени существует множество способов лечения дисфункции слизистой оболочки матки, часто их использование лишь повышало толщину эндометрия, но не способствовало

заметному росту числа благоприятных исходов беременности [4]. Разные исследователи понимают под ТЭ различную толщину эндометрия, однако большинство авторов склонны называть эндометрий «тонким», если его толщина, измеренная в процессе ультразвукового сканирования в период рецептивности, составляет 7 мм или менее [5]. Патология эндометрия, а именно, его истончение является одной из причин, препятствующих адекватной имплантации, что затрудняет как естественное зачатие, так и успешное применение вспомогательных репродуктивных технологий [6].

Для успешного наступления беременности необходима синхронная координация двух ключевых компонентов: качественного, генетически полноценного эмбриона и морфофункционально зрелого, рецептивного эндометрия, способного обеспечить оптимальные условия для его имплантации и дальнейшего развития [7].

Несмотря на существенный прогресс в области репродуктивной медицины, ведение пациенток с гипопластическим эндометрием по-прежнему остается серьезной клинической проблемой. Это обусловлено ограниченным пониманием тонких клеточных, молекулярных и иммунологических механизмов [8].

Современное представление об этиопатогенезе тонкого эндометрия и его роли в формировании маточного бесплодия

Считается, что наиболее благоприятные условия для имплантации плодного яйца создаются во время «окна имплантации», которое наступает на 6–8-й день [9] день после пика лютеинизирующего гормона, в течение которого эндометрий находится в состоянии морфологической и функциональной

зрелости для успешного прикрепления бластоцисты [10]. Учитывая эхографические особенности структуры эндометрия авторами была предложена классификация:

- Класс А (восприимчивый к имплантации) определяется трехслойной структурой, которая на ультразвуке представляет собой гипоехогенный слой с выраженными гиперэхогенными участками и четкой центральной эхогенной линией.
- Класс В характеризуется изоэхогенным эндометрием с явной центральной эхогенной линией.
- Класс С (непригодный для имплантации) — это однородный гиперэхогенный слой.

Особенное значение придается именно трехслойной структуре в фазу «окна имплантации», так как она связана с повышением шансов на успешное наступление беременности [11]. В исследовании Толибовой с соавт. (2020) выполнено морфологическое исследование гипопластического эндометрия у пациенток, которым не удалось добиться успеха в протоколах ВРТ, в результате было выявлено шесть морфотипов ТЭ и в каждом исследованном образце тонкого эндометрия были выявлены симптомы хронического эндометрита, степень выраженности которых варьировалась, а также отмечена неравномерная и пониженная экспрессия рецепторов к гормонам половой системы [12], которые, как и гены, белки, цитокины и молекулы адгезии принимают участие в формировании чувствительности эндометрия. Однако для успешного развития беременности и ее пролонгирования необходимо соблюдение адекватности и синхронности процессов развития эмбриона и подготовки эндометрия к имплантации [13].

Несмотря на незначительную доказательную клиническую базу знаний причин и развития тонкого эндометрия, можно выделить ряд ключевых механизмов, которые могут быть при этом вовлечены: взаимосвязь дефицита эстрогена и толщины эндометрия (особенно в старшем репродуктивном возрасте) [14], рецептивность ткани к фиброзным изменениям базального слоя эндометрия вследствие воспалительных заболеваний полости матки [15], причинно-следственные связи между оперативными вмешательствами на полости матки (выскабливание, хирургический аборт, гистероскопическая полипэктомия, миомэктомия) в анамнезе и толщиной эндометрия [16], а также идиопатические факторы, связанные со специфичностью гистоархитектоники эндометриального паттерна.

С морфофункциональной позиции дисрегуляция локальных молекулярных, гормональных

и иммунных механизмов на фоне неблагоприятных факторов может приводить к нарушению рецептивности эндометрия, что клинически проявляется в виде невынашивания беременности, маточного фактора бесплодия, а также снижением эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая ЭКО [17].

Так, в практическом руководстве под редакцией И. Ю. Когана описывается, что при наступлении беременности изменения в эндометрии характеризуются тремя главными процессами:

- 1) увеличение количества эндометриальных НК-клеток;
- 2) децидуализация эндометриальных стромальных клеток;
- 3) ремоделирование спиральных артерий [18].

Естественные клетки-киллеры (НК) являются частью врожденной иммунной системы и составляют 5–10% лимфоцитов периферической крови и 70–90% лимфоцитов матки и по-видимому, играют роль в развитии привычного невынашивания беременности (ПНБ). По результатам одного из отечественных исследований сделан вывод о том, что относительное количество CD3-CD56+CD16+CD69+ клеток периферической крови среди группы с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе было значительно выше по сравнению контрольной группой. А уровень перфорина на НК-клетках увеличивается в группе ПНБ, что возможно рассматривать как маркер иммунологического риска, однако, необходимы дальнейшие исследования на тему роли НК-клеток при тонком эндометрии [19].

В большинстве публикаций причиной эндометриальной дисфункции является хронический эндометрит (ХЭ) [20]. Однако, истончение эндометрия, несоответствие дню менструального цикла с нарушением ангиогенеза и морфологических структур в нем, не всегда связывают с ХЭ [21]. В рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий, в частности ЭКО, это выражается в снижении вероятности прикрепления эмбриона, повторных неудачных попытках переноса и, как следствие, в формировании клинической картины маточного фактора бесплодия [22].

Нарушение репродуктивных функций у женщин с хроническим эндометритом может быть связано с вирусным инфицированием эндометрия. Экспрессия белка p16^{ink4a} может играть роль в развитии репродуктивных неудач, влияя на клеточные процессы в эндометрии и эмбрионе [23], что требует детального изучения морфологического состава и влияния флоры на эндометрий.

У женщин с гипоплазией эндометрия в сравнении с контрольной группой, зафиксировано статистически значимое увеличение экспрессии рецептора к эстрогенам и гена *HOXA10* как в строме, так и в железах эндометрия, а также снижение экспрессии интегрина *avp3*, лейкоингибирующего фактора и *SUSD2* — маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток, в строме и железах [24].

Исследование ТЭ, проведенное с помощью иммуногистохимических и морфометрических методов, показало, что в тканях тонкого эндометрия наблюдается уменьшение площади поверхности эпителия и количества пиноподий, а также отмечается снижение стромальной экспрессии рецепторов к прогестерону в строме, что указывает на нарушенную рецептивность. В частности, снижается синтез LIF, белка семейства интерлейкинов (ИЛ-6), играющего ключевую роль в подготовке к имплантации, а также *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, необходимого для успешного прикрепления, инвазии трофобласта, формирования сосудистой сети и развития плаценты, маркера ангиогенеза (*cluster of differentiation 34 — CD34*, молекулы межклеточной адгезии). При этом отмечается увеличение синтеза LIFR как со стороны желез, так и со стороны стромы [25].

Гришкина А. А. с соавт. (2020) в своей научной работе подтвердили факт снижения площади и высоты пиноподий на апикальной поверхности эпителиоцитов у женщин с гипоплазией эндометрия и бесплодием, а также отметили, что наблюдалась умеренно сниженная экспрессия рецепторов к *NOXA* и *bcl-2* железистыми клетками эндометрия и повышение экспрессии *bcl-2* клетками стромы, что свидетельствует о нарушении регуляции апоптоза и рецептивности эндометрия, следствием чего является неполноценная инвазия цитотрофобласта [26]. В работе Zhu Q исследован транскриптом эндометрия в поздней пролиферативной фазе, который показал подавленную пролиферацию клеток у женщин с гипопластическим эндометрием и сниженную экспрессию PDZ — связывающей киназы (PDZ-binding kinase) в стромальных клетках эндометрия человека (ГЭСК), чему способствовали воспаление и активные формы кислорода [27].

В ходе зарубежного исследования во время пролиферативной и секреторной фаз с помощью секвенирования РНК одиночных клеток был получен транскриптомный атлас из 18775 отдельных клеток, из которых было идентифицировано 7 типов клеток. Было выявлено, что некоторые дифференциальные

экспрессированные гены могут влиять на соотношение типов клеток и нарушение рецептивности эндометрия при ТЭ, что дает ценную информацию о гетерогенных молекулярных и клеточных взаимодействиях, связанных с тонким эндометрием в различных условиях [28].

Имплантация эмбриона требует временно-пространственного материнско-эмбрионального диалога. Wang H.Q. в своем исследовании который обнаружил, что эстроген-чувствительные люминальные эпителиальные клетки (EEC) функционально дифференцируются в адгезивные эпителиальные клетки (AECs) и поддерживающие эпителиальные клетки (SECs), продуцируемые прогестероном. Наряду с материнскими сигналами, передача сигналов тромбоцитарного фактора роста (*Pdgfa*) и белок, кодирующий ген (*Efna3/4*) у эмбрионов активировала адгезивные эпителиальные клетки (AEC) и люминальные эпителиальные клетки (SEC) соответственно, усиливая прикрепление эмбрионов к эндометрию и способствуя развитию эмбриона [29].

Несмотря на то, что тонкий эндометрий давно считается ключевым фактором, влияющим на неудачу имплантации, механизмы, управляемые микроРНК и их взаимодействием с мРНК, в развитии этой патологии остаются не до конца понятными.

Zong L с соавт. провели интегративный анализ профилей экспрессии микроРНК-мРНК в тонком и прилегающем нормальном эндометрии восьми пациенток с внутриматочной адгезией для построения транскриптомных регуляторных сетей, в ходе которого сделан вывод, что дифференциально экспрессируемые гены (DEGs) и гены-мишени DEM были значительно обогащены в ангиогенезе, регуляции роста клеток и сигнальном пути Wnt [30].

Интересна еще одна исследовательская работа Зиганшиной М.М., в которой проводили гистохимический и иммуногистохимический анализ залитых парафином образцов эндометрия с использованием шести биотинилированных лектинов (UEA-I, MAL-II, SNA, VVL, ECL, Con A) и моноклональные антитела (MECA-79 и анти-Le^y). В результате работы автор выявил в 1,3 раза меньшую экспрессию гликанов MECA-79 на апикальной поверхности люминальных эпителиальных клеток тонкого эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием. Этот дефицит может негативно сказаться на имплантации, так как гликаны MECA-79 являются лигандом L-селектина и опосредуют межклеточные взаимодействия [31].

Безусловно, нельзя не сказать о сочетанной патологии эндометрия, например, синдром Ашермана (АС) и внутриматочные спайки разной плотности (ВМС), или атрофия эндометрия (ЭА). Эти изменения могут возникать как автономно, так и в сочетании с гипопластическим эндометрием в результате заболеваний (например, эндометрита или врожденной гипоплазии) или медицинских вмешательств (например, операций, гормональной терапии или лучевой терапии). Исходом является нарушение менструального цикла, необратимые последствия в базальном слое эндометрия, его истончение и формирование синехий, фиброз стромы аменорея, infertility и другие гинекологические заболевания, которые значительно снижают шансы на успешную имплантацию плодного яйца и развитие спонтанной беременности [32].

Современные исследования указывают на мультифакторную природу данного состояния, в которую вовлечены генетические, эпигенетические, гормональные, сосудистые, иммунные и воспалительные компоненты, однако ни один из них не может в полной мере объяснить развитие устойчивой эндометриальной гипоплазии. Расширение знаний в данной области может стать ключом к преодолению устойчивой имплантационной дисфункции и повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с маточным фактором бесплодия.

Актуальные концепции диагностики гипопластического эндометрия

Традиционно толщина эндометрия, измеряемая с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, при котором оценивается не только толщина эндометрия, но и характеризуются динамические изменения в кровотоке, включая доплерографию в слоях непосредственно под эндометрием, считалась ключевым показателем его рецептивности. Однако современные исследования ставят под сомнение абсолютную зависимость между толщиной эндометрия и успешностью имплантации эмбриона.

Исследователи отмечают, что ключевые критерии для диагностики морфофункциональных изменений эндометрия в группе пациенток с определенными нарушениями по сравнению с фертильными женщинами ($p < 0,001$) включают:

- значительное уменьшение средней толщины эндометрия (с 9,56 мм до 6,04 мм);
- отсутствие характерной трехслойной структуры эндометрия (35,1% случаев против 100%);

- снижение кровотока в маточных артериях (средний пульсационный индекс 3,15 против 2,46);
- уменьшение кровотока в спиральных артериях под эндометрием (средний пульсационный индекс 0,69 против 0,49) [33].

С развитием новых технологий в ультразвуковой диагностике стали доступны инновационные метрики, в частности измерение объема эндометрия и анатомических характеристик его сократительной активности.

В исследовании, проведенном С. Zhang и его коллегами (2022), было показано, что у женщин, у которых в день переноса эмбрионов наблюдался определенный тип кровотока в поверхностных слоях эндометрия, а его объем достигал более 3 мл, и проявлялась перистальтика в виде характерных FC-волн (движения от основания матки к шейке), значительно повышалась вероятность наступления клинически подтвержденной беременности [34].

Несмотря на это, наиболее точным и предпочтительным методом для диагностики гипопластического эндометрия является гистероскопическое исследование, дополненное гистологическим анализом. В качестве дополнительных подходов особое значение приобретают иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое тестирование, направленные на определение маркеров рецептивности эндометрия в фазе, когда происходит имплантация [35].

Ведутся активные дискуссии относительно диагностической значимости толщины эндометрия, стандартов оценки его функциональной зрелости и роли вспомогательных методов, таких как молекулярная и иммуногистохимическая верификация рецептивности. Возникает необходимость дальнейших исследований, направленных на выработку унифицированных диагностических критериев, которые позволят более точно стратифицировать пациенток и повысить эффективность лечения.

Инновационные лечебно-восстановительные методы терапии эндометриального бесплодия у женщин

Для повышения качества эндометрия и успешной подготовки к беременности разработаны различные стратегии, которые включают учет многофакторных механизмов его истончения. Среди них особое место занимают:

- циклическое гормонозаместительное лечение
- использование стволовых клеток, колоние-стимулирующих факторов

- применение плацентарных препаратов, цитокинов и сосудистых стимуляторов
- витаминотерапия и микроэлементная коррекция
- микрохирургические процедуры (например, скретчинг)
- физиотерапевтические методы

Данные терапевтические стратегии включают мультифакторное воздействие, направленное на регенерацию, ремоделирование и функциональную оптимизацию эндометрия. Плохое развитие сосудов эндометрия является, возможно, основной причиной тонкого эндометрия из-за снижения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в железистом эпителии, следовательно, индуцирование ангиогенеза является эффективной стратегией лечения тонкого эндометрия.

Исследование, проведенное группой Lei L., продемонстрировало перспективность применения ангиогенных гидрогелевых микросфер на основе метакрилизованной гиалуроновой кислоты (НАМА) с включением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) для регенерации тонкого эндометрия. Благодаря использованию метода микрофлюидного электрораспыления удалось добиться высокой эффективности инкапсуляции и пролонгированного контролируемого высвобождения активных веществ, что критически важно для устойчивой ангиогенез-стимулирующей активности в эндометриальной ткани [36].

Для воздействия на ТЭ предлагаются различные подходы, в частности применение стволовых клеток (СК), инфузии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet-rich Plasma — PRP) и др. В терапии СК наиболее часто используют мезенхимальные СК (mesenchymal stem cells — MSC) и их разновидности. В опыте A. Tersoglio и соавт. продемонстрировано, что применение MSC ткани эндометрия (enMSCs) приводит к значительному увеличению толщины эндометрия, а также к нормализации иммуногистохимических, гистологических, цитометрических показателей [37].

Qizhi Shuai с соавт. (2023) в своем исследовании отмечают, что применение гидрогеля, содержащего рекомбинантный коллаген (Alg-Co III), загруженного мезенхимальными стволовыми клетками (MSC/Alg-rCo III), значительно индуцирует регенерацию эндометрия и повышение фертильности *in vivo* за счет регуляции мезенхимально-эпителиального перехода стромальных клеток эндометрия [38].

Xu B с соавт. (2021) подтвердил применение гомогенных микросфер Matrigel размером

560 мкм, в которые загружали около 1500 MSC и вводили их в участки с тонким эндометрием. Было доказано, что эта минимально инвазивная процедура значительно увеличивает толщину эндометрия более чем в один раз после 21 дня ($p < 0,0001$) и коэффициент фертильности от 25% до 75% в поврежденной и восстановленной матке ($p < 0,001$) соответственно [39].

Использование секрета мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) представляет собой перспективный подход в терапии гипопластического эндометрия и маточного фактора бесплодия [40]. Клинические исследования подтверждают эффективность данного подхода. Так, в метаанализе, включающем 1173 женщин, было показано, что внутриматочное введение PBMC значительно повышает показатели клинической беременности, имплантации и живорождения у пациенток с тремя и более неудачными попытками имплантации [41]. В другом исследовании, проведенном на 253 пациентках, внутриматочное введение PBMC привело к значительному увеличению клинической беременности (42,1% против 16,7%) и имплантации (25,0% против 9,4%) у женщин с повторными неудачами имплантации [42].

Данные морфологического исследования эндометрия перед планированием ЭКО у пациенток, получивших курс комплексного лечения, включающего Суперлимф в период прегравидарной подготовки, свидетельствует о значительном улучшении его структуры по сравнению с контролем (соответствие дню цикла, уменьшение склероза спиральных артерий и перигландулярного фиброза), что позволяет улучшить результаты ЭКО и исходы беременностей [43].

L. Xu и соавт., используя технологию CellChat, пришли к выводу, что в ТЭ пути, участвующие в иммунных и воспалительных реакциях, оказались самыми активными [44]. Однако данное суждение требует дополнительных динамических исследований для применения в целях изучения причин ТЭ.

В рамках работы Арутюнян Н. А. с соавт. (2023) было обследовано 50 женщин с подтвержденным диагнозом бесплодия и тонким эндометрием. Результаты показали, что фотодинамическая терапия (ФДТ) эндометрия во второй фазе цикла, проводимая внутривлагалищно, способствует улучшению менструального цикла, обеспечивает длительный положительный клинический эффект, нормализует толщину и структуру эндометрия (достижение трехслойности), увеличивает вероятность наступления беременности и уменьшает

вероятность возникновения осложнений в период беременности [45].

По данным Шнейдерман М.Г. с соавт. (2023), одним из эффективных и безопасных методов для подготовки слизистой оболочки матки к переносу эмбрионов у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе из-за проблем с прикреплением плодного яйца (связанных с недостаточной толщиной эндометрия), может рассматриваться применение техники трехкратного газового инфляционного орошения полости матки, включающей смесь углекислого газа и азота [46].

В связи с тем, что хронический эндометрит является предшествующим фактором в развитии тонкого эндометрия, ряд ученых выдвигает гипотезу о потенциальной эффективности этиотропного подхода, направленного на устранение инфекционных агентов для восстановления рецептивности эндометрия [47]. В то же время, исходя из мнения других исследователей даже при наличии остаточной воспалительной реакции в тканях, основные структурные и функциональные нарушения эндометрия обычно наблюдаются без обнаружения патогенной микрофлоры непосредственно в полости матки [48].

В 2022 году Мирзаева и соавторы провели клиническое исследование у женщин с репродуктивными нарушениями, которое включало не только стандартную гормональную поддержку, но и внутриматочное орошение растворами, содержащими кавитационно-активированный антисептический компонент и цитопротектор на основе цитохрома С. Результаты показали, что после трёх курсов комбинированного лечения наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации α -2-микроглобулина в сыворотке крови пациенток, что может свидетельствовать об улучшении имплантационного потенциала эндометрия [49].

При анализе фундаментальных принципов развития тонкого эндометрия одним из перспективных направлений комплексного подхода к лечению может стать использование цитокиновой терапии в сочетании с антимикробными пептидами, что позволяет более глубоко воздействовать на восстановление и функциональность истонченного эндометрия в процессе подготовки к зачатию [50].

В зарубежной научной литературе подчеркивается успех применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) для коррекции гипопластического эндометрия [51]. ГКСФ, секретируемый клетками эндотелия, макрофагами и другими

иммунокомпетентными клетками, активно участвуя в процессе децидуализации эндометрия, действует как стимулятор роста и цитокин. Благодаря взаимодействию с аденозинмонофосфатом через апокринные и паракринные механизмы, ГКСФ способствует пролиферации и дифференциации эндометриальных клеток [52].

В научном эксперименте Hong J. с соавт. проведена трансплантация эндометриальных пластырей (ЭМ-пластырей), нагруженных мезенхимальными стволовыми клетками (ADSC), которая привела к гистологическому и биохимическому восстановлению поврежденного эндометрия [53].

В рамках современных подходов к лечению гипопластического эндометрия, особенно у женщин, планирующих беременность, одним из перспективных методов является применение неабляционного эрбиевого лазера, который воздействует на слизистую оболочку матки, стимулируя пролиферацию клеток и улучшая кровоснабжение эндометрия. Согласно результатам пилотного исследования, проведенного в ART-клинике «Виталис» в Москве в 2022–2023 гг. у женщин с неудачными имплантациями в анамнезе после переноса эмбрионов наблюдалось увеличение толщины эндометрия и улучшение его структуры [54].

Ученые, проводившие всесторонний анализ, пришли к выводу о неопределенности в выборе наилучшего подхода к терапии гипоплазии эндометрия: ни один существующий метод лечения пациенток данной группы не демонстрирует преимущество перед другими. Это обусловило необходимость разработки рациональных комбинаций различных методик, направленных на восстановление тонкого слоя слизистой оболочки матки.

Заключение

На сегодняшний день проблема тонкого (гипопластического) эндометрия остаётся одной из наиболее значимых и до конца не решённых в современной репродуктивной медицине. Несмотря на значительный прогресс в разработке вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), недостаточная толщина и функциональная несостоятельность эндометрия остаются частыми причинами неудачных попыток имплантации эмбрионов и низкой частоты наступления беременности как в программах ЭКО, так и при естественном зачатии. За последние 5 лет в мировом научном пространстве появилось множество исследований, посвящённых патогенезу, диагностике и лечению данной патологии.

В клинической практике особый интерес вызывают такие инновационные терапевтические стратегии, как использование экзосом мезенхимальных стволовых клеток (особенно костного мозга и пуповинной крови), что продемонстрировало способность к восстановлению ангиогенеза, снижению апоптоза и стимуляции пролиферации клеток эндометрия. В равной степени перспективными считаются методы применения богатой тромбоцитами плазмы (PRP), цитопротекторов (в том числе цитохрома С), а также местная терапия с использованием факторов роста. Применение секрета мононуклеаров периферической крови также зарекомендовало себя как многообещающая альтернатива клеточной терапии.

Несмотря на положительные результаты в рамках отдельных клинических наблюдений, до настоящего времени ни один из предложенных методов не получил статуса «золотого стандарта», что подчёркивает необходимость дальнейших мультицентровых рандомизированных исследований. Учитывая высокий уровень распространённости маточного фактора бесплодия и отсутствие универсального подхода к его терапии, проблема гипопластического эндометрия останется крайне актуальной. Это требует продолжения научных изысканий, междисциплинарного взаимодействия и разработки персонализированных подходов к ведению пациенток с данной патологией.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Одесская, д. 54, 625023, г. Тюмень, Россия) протокол № 15 от 12.04.2025.

ВКЛАД АВТОРОВ:

А.А. Суханов — разработка идеи и концепции исследования; М.А. Обрядов, Е.Ю. Кукарская, А.Р. Рыбак, А.А. Серебрякова — сбор и обработка данных; М.А. Обрядов, Е.Ю. Кукарская, А.А. Суханов — написание текста статьи, редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Odesskaya str., 54, 625023, Tyumen, Russia) protocol No. 15 of 04/12/2025.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Anton A. Sukhanov — development of the idea and concept of the study; Mikhail A. Obryadov, Ekaterina Yu. Kukarskaya, Anna R. Rybak, Anastasia A. Serebryakova — data collection and processing; Mikhail A. Obryadov, Ekaterina Yu. Kukarskaya, Anton A. Sukhanov — writing the article and editing the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are properly investigated and resolved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Зиновьева О.С., Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Качаалина Т.С., Зиновьев С.В., Аветисян Е.А., Погодина Е.В., Дзюба А.К., Чикалова К.И. Современные возможности прегравидарной

подготовки «тонкого эндометрия» при гипопластическом варианте хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции. Вятский медицинский вестник. 2022; 2(74):12-19.

- <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2022-2-12-19> [Zinovieva O.S., Grechkanov G.O., Motovilova T.M., Kachalina T. S., Zinoviev S. V., Avetisyan E. A., Pogodina E.V., Dzyuba A.K., Chikalova K.I. Modern opportunities for preconception preparation of the 'thin endometrium' in the hypoplastic variant of chronic endometritis in women with reproductive dysfunction. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022; 2(74):12–19. (in Russ.) <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2022-2-12-19>]
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
 - Maged AM, El-Mazny A, Kamal N, Mahmoud SI, Fouad M, El-Nassery N, et al. The value of platelet-rich plasma in women with previous implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(5):969–983. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02781-4>
 - Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019; 45 (5): 951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>
 - Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С., Михалева Л.М., Ершова И.Ю., Лагутина Е.В., Семенов П.А. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается Трудный пациент. 2020;18(8–9):13–9. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10054> [Orazov M.R., Krasnopolskaya K.V., Silant'eva E.S., Mikhaleva L.M., Ershova I.Y., Lagutina E.V., Semenov P.A. 'Problematic' endometrium as a factor of infertility: the search for solutions continues. *Difficult Patient*. 2020;18(8–9):13–9. (in Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10054>]
 - Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьева О.С., Гречканев Г.О., Боровкова Л.В., Гагаева Ю.А. Возможности восстановления репродуктивной функции у пациенток с "тонким эндометрием". *Медицинский альманах*. 2021;4(69):61–67. [Motovilova T.M., Kachalina T.S., Zinovyeva O.S., Grechkanov G.O., Borovkova L.V., Gagaeva Y.A. Possibilities for the restoration of reproductive function in patients with a 'thin endometrium.' *Medical Almanac*. 2021;4(69):61–67.]
 - Аганезова Н. В., Аганезов С. С., Гогичашвили К. Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):108–121 <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303> [Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gogichashvili K.E. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108–121. (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>]
 - Liu K. E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49–62. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013>
 - Liu T, He B, Xu X. Repairing and Regenerating Injured Endometrium Methods. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1724–1736. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01108-5>
 - Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Алиева К.У., Дударова А.Х., Тухватулина Я.А. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов в стимулированном цикле по сравнению с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2016;(6):11–17. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17> [Naimi Z.M.S., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Alieva K.U., Dudarova A.Kh., Tukhvatullina Ya.A. Effectiveness of assisted reproductive technology programs in embryo transfer during a stimulated cycle compared to the transfer of cryopreserved/thawed embryos. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(6):11–17. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17>]
 - Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018; 2(35):7–17. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kaigorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. Secrets of Reproductive Failures: 'Thin' Endometrium. *Reproductive Medicine*. 2018;2(35):7–17. (in Russ.)]
 - Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Морфологическая оценка гипопластического (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):39–48. <https://doi.org/10.17816/JOWD69539-48> [Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kogan I.Yu. Morphological assessment of hypoplastic (thin) endometrium in women with unsuccessful assisted reproductive technology protocols. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):39–48. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69539-48>]
 - Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., Семенов П. А., Орехов Р.Е., Лагутина Е.В., Силантьева Е.С. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):93–100. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493> [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A., Orekhov R.E., Lagutina E.V., Silant'eva E.S. The 'Scattered Puzzle' Effect: Implantation Disorders in Chronic Endometritis. *Gynecology*. 2020;22(6):93–100. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493>]
 - Мотовилова Т.М., Симакова В.Ю., Казакова К.В., Казаринова Д.А. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2024;26(7):403–410. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202891> [Motovilova T.M., Simakova V.Yu., Kazakova K. V., Kazarinova D. A. Modern concepts of the problem of endometrial infertility in the context of 'thin endometrium' (literature review). *Consilium Medicum*. 2024;26(7):403–410. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202891>]
 - Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., Данькова И.В., Михельсон А.А. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):38–43. <https://doi.org/10.17116/repro20212705138> [Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I., Dankova I.V., Mikhelson A.A. Immunohistochemical and morphometric assessment of the thin endometrium. *Problems of Reproduction*. 2021;27(5):38–43. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212705138>]
 - Lessey B. A., Young S. L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111:611–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
 - Castells I, Ferrando M, de la Fuente M, Gantxegi M, Quintana F, Mascaros JM, et al. Endometrial Infusion with Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in IVF Cycles: Randomized Clinical Trial in Very Thin Endometrium and Observational Uncontrolled Follow-Up After the Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2025;14(6):1952. <https://doi.org/10.3390/jcm14061952>
 - Коган И.Ю. Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022:480 с. — ISBN 978-5-9704-6608-7. — Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента". [сайт]. <https://10.33029/9704-6608-7-END-2022-1-480> (дата обращения 11.10.2025 г)

- [Kogan I. Yu. Endometrium in Reproduction: Assessment of Function and Possibilities of Correction: A Guide for Doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 480 p. — ISBN 978-5-9704-6608-7. — Text: electronic // EBS "Student Consultant": [website]. (in Russ.) <https://10.33029/9704-6608-7-END-2022-1-480>]
19. Обрядов М.А. Особенности фенотипа NK-клеток периферической крови при привычном невынашивании беременности. В книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье. Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. 2022;28–29.
[Obryadov M. A. Characteristics of the phenotype of peripheral blood NK cells in habitual miscarriage. In the book: Fundamental Science and Clinical Medicine — Human and His Health. Proceedings of the XXV International Medical and Biological Conference of Young Researchers. 2022;28–29. (in Russ.)]
 20. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Мудров В.А., Кукарская И.И. Прогнозирование наступления спонтанной беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии (вторичный анализ результатов рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН»). Акушерство и гинекология. 2024; 2:106–116. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.20> [Sukhanov A.A., Dicke G.B., Mudrov V.A., Kukarskaya I.I. Predicting the onset of spontaneous pregnancy in patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction using neural network technology (a secondary analysis of the results of the randomized controlled trial "TULIP"). Obstetrics and Gynecology. 2024; 2:106–116. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.20>]
 21. Guo X, Yi Y, Li NC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. Biomolecules. 2021;11(2):253. <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
 22. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Структурно-функциональные особенности эндометрия при хроническом эндометрите и имплантационной несостоятельности в циклах ЭКО. Журнал акушерства и женских болезней. 2024;73(4):65–74. <https://doi.org/10.17816/JOWD632952> [Tral T. G., Tolibova G. Kh. Structural and functional features of the endometrium in chronic endometritis and implantation failure in IVF cycles. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2024;73(4):65–74. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD632952>]
 23. Зефирова Т.П., Садыкова Д.А., Дзамуков Р.А., Толибова Г.Х., Гусев В.И., Евсегнеева И.В. Новый взгляд на причины репродуктивных неудач у женщин с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2024;(9):156–162. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.237> [Zefirova T.P., Sadykova D.A., Dзамukov R.A., Tolibova G.Kh., Gusev V.I., Evsegneeveva I.V. A new perspective on the causes of reproductive failures in women with chronic endometritis. Obstetrics and Gynecology. 2024;(9):156–162. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.237>]
 24. Царева Н.В. Структурные и иммуногистохимические особенности тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием. Здоровоохранение (Минск). 2022;6(903):11–15. [Tsareva N.V. Structural and immunohistochemical features of the thin endometrium in patients with infertility. Healthcare (Minsk). 2022;6(903):11–15. (in Russ.)]
 25. Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, Fujita H, Saito-Fujita T, Kaku T, et al. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. Endocrinology. 2020;161(2):bqz005. <https://doi.org/10.1210/endo/bqz005>
 26. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Даныкова И.В., Мелкозерова О.А. Экспрессия индуктора (NOXA) и ингибитора (BCL-2) апоптоза в эндометрии при гипоплазии и бесплодии. Современные проблемы науки и образования. 2020;2(141). <https://doi.org/10.17513/spno.29686> [Grishkina A.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Dankova I.V., Melkozerova O.A. Expression of the apoptosis inducer (NOXA) and inhibitor (BCL-2) in the endometrium in cases of hypoplasia and infertility. Modern Problems of Science and Education. 2020;2(141). (in Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.29686>]
 27. Zhu Q, Yao S, Dong Y, Liu D, Wang H, Jiang P, et al. Down-regulation of PBK inhibits proliferation of human endometrial stromal cells in thin endometrium. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00903-8>
 28. Zhang X, Li Y, Chen X, Jin B, Shu C, Ni W, et al. Single-cell transcriptome analysis uncovers the molecular and cellular characteristics of thin endometrium. FASEB J. 2022;36(3):e22193. <https://doi.org/10.1096/fj.202101579R>
 29. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. J Assist Reprod Genet. 2019;36(11):2217–31. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01576-w>
 30. Zong L, Zheng S, Meng Y, Tang W, Li D, Wang Z, et al. Integrated Transcriptomic Analysis of the miRNA-mRNA Interaction Network in Thin Endometrium. Front Genet. 2021; 12:589408. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.589408>
 31. Ziganshina M.M., Dolgushina N.V., Kulikova G.V., Fayzullina N.M., Yarotskaya E.L., Khasbiullina N.R., Abdurakhmanova N.F., Asaturova A.V., Shchegolev A.I., Dovgan A.A., Sukhikh G.T. Epithelial apical glycosylation changes associated with thin endometrium in women with infertility — a pilot observational study. Reprod Biol Endocrinol. 2021;15:19(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00750-z>
 32. Wang Y, Tang Z, Teng X. New advances in the treatment of thin endometrium. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15:1269382. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1269382>
 33. Семенов П.А., Орехов П.А., Лагутина Е.В. Влияние хронического эндометрита и дисфункции эндометрия на фертильность. Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: Тезисы VII Общероссийской конференции, Санкт-Петербург: StatusPraesens, 2021:22–23. [Semenov P.A., Orekhov P.A., Lagutina E.V. The influence of chronic endometritis and endometrial dysfunction on fertility. Perinatal Medicine: From Preconception Preparation to Healthy Motherhood and Childhood: Abstracts of the VII All-Russian Conference, St. Petersburg: StatusPraesens, 2021:22–23.]
 34. Zhang CH, Chen C, Wang JR, Wang Y, Wen S, Cao Y, et al. An endometrial receptivity scoring system based on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:907874. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907874>
 35. Краснополянская К.В., Оразов М.Р., Ершова И.Ю., Федоров А.А. Тонкий эндометрий и бесплодие — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2022:208. <https://doi.org/10.33029/9704-6559-2-TEI-2022-1-208> [Krasnopolskaya K.V., Orazov M.R., Ershova I.Y., Fedorov A.A. Thin endometrium and infertility — 2nd ed., revised and supplemented — Moscow: Limited Liability Company Publishing Group "GEOTAR-Media", 2022:208. (in Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-6559-2-TEI-2022-1-208>]
 36. Lei L, Lv Q, Jin Y, An H, Shi Z, Hu G, et al. Angiogenic Microspheres for the Treatment of a Thin Endometrium.

- ACS Biomater Sci Eng. 2021 Oct 11;7(10):4914-4920. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00615>
37. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. JBRA Assist Reprod. 2020;24(2):118-27. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190061>
 38. Shuai Q, Liang Y, Xu X, Halbiyat Z, Wang X, Cheng J, et al. Sodium alginate hydrogel integrated with type III collagen and mesenchymal stem cell to promote endometrium regeneration and fertility restoration. Int J Biol Macromol. 2023;253(Pt 6):127314. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2023.127314>
 39. Xu B, Cao Y, Zheng Z, Galan EA, Hu Z, Ge J, et al. Injectable Mesenchymal Stem Cell-Laden Matrigel Microspheres for Endometrium Repair and Regeneration. Adv Biol (Weinh). 2021;5(8): e2000202. <https://doi.org/10.1002/adbi.202000202>
 40. Яковлев А. А., Эрлихман Н. М. Секретом мононуклеаров периферической крови в терапии пациентов с «тонким» гипопластическим эндометрием и бесплодием. Проблемы репродукции. 2024;30(6):81-98. <https://doi.org/10.17116/repro20243006181> [Yakovlev A. A., Erlichman N. M. Peripheral blood mononuclear cell secretome in the therapy of patients with 'thin' hypoplastic endometrium and infertility. Problems of Reproduction. 2024;30(6):81-98. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20243006181>]
 41. Yang DN, Wu JH, Geng L, Cao LJ, Zhang QJ, Luo JQ, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) for infertile women before embryo transfer: meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2020;40(7):961-968. <https://doi.org/10.1080/O1443615.2019.1673711>
 42. Okitsu O, Kiyokawa M, Oda T, Miyake K, Sato Y, Fujiwara H. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells increases clinical pregnancy rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. J Reprod Immunol. 2011;92(1-2):82-7. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.07.001>
 43. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Песоцкая А.В. Морфологические особенности эндометрия в прегравидарном периоде, хориона и плаценты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом (вторичные результаты рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2»). Акушерство и гинекология. 2024;(5):118-133. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.122> [Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I., Pesotskaya A.V. Morphological features of the endometrium in the pre-gestational period, chorion, and placenta during pregnancy resulting from in vitro fertilization in patients with chronic endometritis (secondary results of the randomized controlled trial "TULIPAN 2"). Obstetrics and Gynecology. 2024;(5):118-133. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.122>]
 44. Xu L, Fan Y, Wang J, Shi R. Dysfunctional intercellular communication and metabolic signaling pathways in thin endometrium. Front Physiol. 2022; 13:1050690. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1050690>
 45. Арутюнян Н.А., Кацалап С.Н., Акатьева А.С., Хмелевская В.Ф., Алехин А.И. Фотодинамическая терапия при синдроме «тонкого» эндометрия у пациенток с бесплодием. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2023;32(2):56-65. <https://doi.org/10.21870/O131-3878-2023-32-2-56-65> [Arutyunyan N.A., Katsalap S.N., Akatyeva A.S., Khmelevskaya V.F., Alekhin A.I. Photodynamic therapy for thin endometrium syndrome in patients with infertility. Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation-Epidemiological Registry). 2023;32(2):56-65. (in Russ.) <https://doi.org/10.21870/O131-3878-2023-32-2-56-65>]
 46. Шнейдерман М.Г., Звенигородская С.Д. Тонкий эндометрий — негормональное лечение при подготовке к процедуре ЭКО // В книге: Тезисы XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" и XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии". Москва, 2023:63-64. [Shneiderman M.G., Zvenigorodskaya S.D. Thin endometrium — non-hormonal treatment in preparation for IVF procedure // In the book: Proceedings of the XVII All-Russian Seminar «Reproductive Potential of Russia: Versions and Controversies» and the XII All-Russian Conference «FLORES VITAE. Controversies in Neonatal Medicine and Pediatrics.» Moscow, 2023:63-64.]
 47. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Мудров В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. Фарматека. 2022;29(6):86-95. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.86-95> [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Mudrov V.A. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility caused by chronic endometritis. Pharmateka. 2022;29(6):86-95. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.86-95>]
 48. Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Девятых И.М. Фармакотерапия «тонкого» эндометрия в программах переноса размороженных эмбрионов. Проблемы репродукции. 2024;27(6):403-410. <https://doi.org/10.17116/repro20242706197> [Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Devyatov I.M. Pharmacotherapy of "thin" endometrium in frozen embryo transfer programs. Problems of Reproduction. 2024;27(6):403-410. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20242706197>]
 49. Мирзаева Д.М., Абусева З.А., Хашаева Т.Х., Стефанян Н.А., Маммаева С.М., Магомедова М.А. Оптимизация ведения женщин с «тонким» эндометрием и репродуктивными неудачами при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. Проблемы репродукции. 2022;28(6):63-71. <https://doi.org/10.17116/repro20222806163> [Mirzaeva D.M., Abusueva Z.A., Khashaeva T.Kh., Stefanyan N.A., Mammaeva S.M., Magomedova M.A. Optimization of the management of women with a 'thin' endometrium and reproductive failures during preparation for in vitro fertilization. Problems of Reproduction. 2022;28(6):63-71. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222806163>]
 50. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2:91-100. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100> [Tapol'skaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Gorsky A.G., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu. Effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. Obstetrics and Gynecology. 2022; 2:91-100. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>]
 51. Song L, Zhang Q, Zhu S, Shan X. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Combined with Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation in Treatment of Unresponsive Thin Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles. Front Reprod Health. 2021; 3:647336. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.647336>
 52. Miralaei S, Ashrafi M, Arabipoor A, Zolfaghari Z, Taghvaei S. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: A case-series of therapy

- with granulocyte colony stimulating factor. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(12):923-8. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i12.5797>
53. Hong J, Ahn H, Moon SY, Kang HJ, Yi KW. Effect of collagen endometrial patch loaded with adipose-derived mesenchymal stem cells on endometrial regeneration in rats with a thin endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1287789. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1287789>
54. Пустотина О.В., Гашенко А.В., Лопатина А.В., Устинова Е.В., Вижинтин З.В. Внутриматочный неабляционный эрбиевый лазер для восстановления тонкого эндометрия: открытое пилотное исследование, ЭГО Европейская Гинекология и Акушерство (2023); 2023;02:061-067 <https://doi.org/10.53260/EGO.235024> [Pustotina O.V., Gashenko A.V., Lopatina A.V., Ustinova E.V., Vizhintin Z.V. Intrauterine non-ablative erbium laser for thin endometrium restoration: an open pilot study, EGO European Gynecology and Obstetrics (2023;02:061-067 (in Russ.)) <https://doi.org/10.53260/EGO.235024>]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Обрядов Михаил Андреевич — ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
E-mail: Mikhail_obryadov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8518-1800>
Адрес: 625023, Россия, Тюмень, ул. Одеская, д. 54

Кукарская Екатерина Юрьевна — врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-7581>
Адрес: 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1

Суханов Антон Александрович — доктор медицинских наук, заведующий отделением гинекологии, Перинатальный центр; доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
Адрес: 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1
625023, Россия, Тюмень, ул. Одеская, д. 54.
E-mail: such-anton@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Рыбак Анна Романовна — студент 6 курса, институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
E-mail: Anna.rybak.03@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3470-5976>
Адрес: 625023, Россия, Тюмень, ул. Одеская, д. 54

Серебрякова Анастасия Андреевна — студент 5 курса, институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
E-mail: serebryakova.a04@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6877-6467>
Адрес: 625023, Россия, Тюмень, ул. Одеская, д. 54

Mikhail A. Obryadov — Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia
Address: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54
E-mail: Mikhail_obryadov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8518-1800>

Ekaterina Yu. Kukarskaya — obstetrician-gynecologist. Gynecology Department, Perinatal Center
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-7581>
Address: 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1

Anton A. Sukhanov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Center; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia
E-mail: such-anton@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>
Address: 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54.

Anna R. Rybak — 6th-year student at the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia
E-mail: Anna.rybak.03@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3470-5976>
Address: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54

Anastasia A. Serebryakova — 6th-year student at the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia
E-mail: serebryakova.a04@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6877-6467>
Address: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54



Оригинальная статья

Прогностическое значение возраста и морфокинетических параметров эмбрионов для вероятности положительного исхода программы ЭКО

В.Н. Локшин¹, А.Н. Рыбина^{1,3}, Н.В. Башмакова², Р.К. Валиев^{1,3}, Ш.К. Карибаева^{1,3}, К.Т. Нигметова^{1,4}

¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA», ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

³Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, ул. Толе би, д. 94, Алматы, 050012, Казахстан

⁴Казахский национальный университет имени аль-Фараби, просп. Аль-Фараби, д. 71, Алматы, 050040, Казахстан

АННОТАЦИЯ

Введение. В условиях расширения практики переноса единственного эмбриона выбор наиболее компетентного эмбриона становится критически значимым для достижения высоких репродуктивных исходов. Морфологическая оценка, включая классификацию Гарднера, остаётся широко используемым инструментом, однако её прогностическая ценность остаётся ограниченной и вариабельной. Технология покадровой съёмки (time-lapse) позволяет регистрировать морфокинетические параметры эмбрионов и формировать алгоритмы прогнозирования имплантации на основе временных характеристик ключевых этапов развития. Исследования показывают влияние ряда факторов — возраста женщины, массы тела, курения, эндометриоза — на параметры морфокинеза, при этом преимущества TLM над традиционным культивированием всё ещё не имеют окончательных доказательств. Тем не менее использование time-lapse может повысить точность отбора эмбрионов, включая выбор кандидата для переноса или ПГТ-А, что особенно важно у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Цель. определить прогностические факторы положительного исхода программы ЭКО на основе анализа классификационного дерева.

Материалы и методы. Исследованы данные 431 циклов ЭКО. Положительным исходом считалось наступление клинической беременности, отрицательным — её отсутствие. Для выявления значимых предикторов использован метод CHAID. В анализ включены показатели возраста пациентки и морфокинетические параметры развития эмбриона к 5 суткам культивирования.

Результаты. Ключевым разделяющим фактором оказался возраст пациентки ≤ 35 лет ($p=0,004$). В этой группе частота положительных исходов составила 47,8%, против 31,0% у пациенток старше 35 лет. Среди женщин ≤ 35 лет наиболее значимым фактором являлось значение баллов морфокинетической оценки (балл по AI за 5 сутки, $p=0,001$): при балле $>9,4$ вероятность положительного исхода достигала 72,5%, в то время как при $\leq 5,1$ — лишь 30,3%. У пациенток старше 35 лет аналогичная закономерность сохранялась ($p<0,001$), однако частота положительных исходов при высоких баллах снижалась до 46,5%.

Заключение. Возраст пациентки и морфокинетическая оценка эмбриона являются независимыми предикторами успеха программы ЭКО. Использование дерева классификации позволяет персонализировать прогноз исхода и оптимизировать тактику переноса эмбрионов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭКО, эмбрионы, морфокинетика, классификационное дерево, возраст, прогноз исхода

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Башмакова Н.В., Валиев Р.К., Карибаева Ш.К., Нигметова К.Т. Прогностическое значение возраста и морфокинетических параметров эмбрионов для вероятности положительного исхода программы ЭКО. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025;2(5):40–47. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-40-47>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Рыбина Анастасия Николаевна — репродуктолог, акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». Адрес: ул. Утепова, 32а, Алматы, Казахстан. Тел.: +7 777 263-67-15, E-mail: oedema@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6683>

Получена: 08.11.2025. Принята к публикации: 18.11.2025

© Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Башмакова Н.В., Валиев Р.К., Карибаева Ш.К., Нигметова К.Т. 2025

Original article

Prognostic value of embryo age and morphokinetic parameters for the probability of a positive outcome in an IVF program

Vyacheslav N. Lokshin¹, Anastasiya N. Rybina^{1,3}, Nadezhda V. Bashmakova², Ravil K. Valiev^{1,3}, Sholpan K. Karibayeva^{1,3}, Kamshat T. Nigmatova^{1,4}

¹PERSONA International Clinical Center of Reproduction, LLC, 32A Uteпова St., Almaty, Kazakhstan

²Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94 Tole bi str., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

⁴Kazakh National University named after Al-Farabi, 71 Al-Farabi Ave., Almaty, 050040, Kazakhstan

ABSTRACT

Introduction. With the expansion of single embryo transfer practices, selecting the most competent embryo is becoming critical for achieving high reproductive outcomes. Morphological assessment, including the Gardner classification, remains a widely used tool; however, its prognostic value remains limited and variable. Time-lapse imaging technology allows for recording embryo morphokinetic parameters and developing implantation prediction algorithms based on the timing of key developmental stages. Research shows the influence of a number of factors—woman's age, body weight, smoking, and endometriosis—on morphokinetic parameters. However, the advantages of TLM over traditional culture remain unclear. Nevertheless, the use of time-lapse imaging can improve the accuracy of embryo selection, including the selection of candidates for transfer or PGT-A, which is particularly important in patients of advanced reproductive age.

Objective. To identify prognostic factors for a positive IVF outcome based on classification tree analysis.

Materials and methods. Data from 431 IVF cycles were analyzed. A positive outcome was defined as clinical pregnancy, and a negative outcome was defined as its absence. The CHAID method was used to identify significant predictors. The analysis included patient age and morphokinetic parameters of embryo development by day 5 of culture.

Results. The key discriminatory factor was patient age (≤ 35 years) ($p=0.004$). In this group, the success rate was 47.8%, compared to 31.0% in patients over 35 years of age. Among women ≤ 35 years of age, the most significant factor was the morphokinetic assessment score (AI score on day 5, $p=0.001$): with a score >9.4 , the probability of a successful outcome reached 72.5%, while with a score ≤ 5.1 , it was only 30.3%. A similar pattern persisted in patients over 35 years of age ($p<0.001$), but the success rate with high scores decreased to 46.5%.

Conclusion. Patient age and embryo morphokinetic assessment are independent predictors of IVF success. Using a classification tree allows for personalized outcome prognosis and optimized embryo transfer strategies.

KEYWORDS: IVF, embryos, morphokinetics, classification tree, age, outcome prognosis

FOR CITATION: Lokshin V.N., Rybina A.N., Bashmakova N.V., Valiev R.K., Karibaeva Sh.K., Nigmatova K.T. Prognostic Value of Embryo Age and Morphokinetic Parameters for the Probability of a Positive Outcome in IVF. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 40–47. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-40-47> (In Russ).

FUNDING: The authors declare no sponsorship support for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

CORRESPONDING AUTHOR: *Anastassiya N. Rybina* — MD, "PERSONA" International Clinical Center for Reproductology; PhD doctoral student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Address: 32A Utepova St., Almaty, Kazakhstan, Phone: +7 777 263-67-15. E-mail: oedema@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6683>

Received: 08.11.2025. Accepted: 18.11.2025

© Lokshin V.N., Rybina A.N., Bashmakova N.V., Valiev R.K., Karibaeva Sh.K., Nigmatova K.T., 2025

Введение

Во многих европейских странах на сегодняшний день нормативно закреплён перенос исключительно одного эмбриона. В этих условиях для повышения частоты наступления беременности особое значение приобретает выбор наиболее перспективного эмбриона, однако достичь этого, опираясь только на морфологические критерии, затруднительно. Данные литературы нередко противоречивы в отношении связи между морфологическими параметрами эмбрионов и вероятностью имплантации. Разночтения могут быть связаны с различиями в протоколах культивирования, в частности со сроками переноса — на 2–3-и или 5–6-е сутки развития, что варьирует в зависимости от клинических практик разных стран и периодов времени. Бластоцисты 5–6-го дня оцениваются по классификации Гарднера [1], включающей три показателя: степень расширения (1–6), характеристики внутренней клеточной массы (A–C) и трофэктодермы (A–C), где категория A соответствует большому числу плотно сгруппированных клеток, а категория

C — малому количеству разрозненных клеток. Таким образом, итоговая оценка может выглядеть как 3AA, 2BB или 4CC. Несмотря на широкое использование данной системы, остаётся неясным, какой из параметров обладает наибольшей прогностической значимостью. Так, Ahlstrom A. выявил ассоциацию качества трофэктодермы с вероятностью наступления беременности (ОШ 0,68; ДИ 0,53–0,87; $p=0,0020$), тогда как морфология внутренней клеточной массы до криоконсервации значимого влияния не оказывала [2]. В исследовании Van den Abbeel et al. с применением множественной логистической регрессии установлено, что единственным значимым предиктором живорождения являлась степень расширения бластоцисты ($p=0,002$) [3].

Одним из современных методов, призванных повысить объективность отбора эмбрионов, является технология покадровой съёмки (time-lapse, TLM) [4]. Регистрируемые каждые 5–20 минут изображения эмбриона объединяются в видеозапись, позволяющую оценить динамику развития. Системы time-lapse

используют различные программные решения и алгоритмы анализа. Морфокинетические параметры включают временные характеристики ключевых этапов раннего эмбриогенеза, таких как появление и исчезновение пронуклеусов, последовательные деления и формирование бластоцисты. На основании больших массивов данных, содержащих временные интервалы этих событий, разработаны модели, позволяющие прогнозировать вероятность имплантации и клинического успеха [5].

Несмотря на очевидный исследовательский интерес, преимущества TLM по сравнению с традиционным культивированием пока не имеют убедительного доказательного подтверждения [6]. В стремлении оптимизировать результаты ВРТ продолжают исследования влияния различных факторов на морфологию и морфокинез эмбрионов. Так, J. Bellver [7] не обнаружил связи между ожирением и качеством эмбрионов, однако показано, что у женщин с дефицитом массы тела эмбрионы достигают стадии восьми бластомеров быстрее, чем у женщин с нормальным весом или ожирением [8]. Также не выявлено различий в морфологии и морфокинетике при использовании протоколов стимуляции с агонистами и антагонистами ГнРГ [9]. Среди факторов, неблагоприятно влияющих на ранние морфокинетические этапы, отмечаются курение и [10] и эндометриоз [11].

Особый интерес представляет влияние возраста женщины на характеристики эмбрионального развития. Установлено, что с возрастом частота зуплоидных эмбрионов снижается, что позволяет предположить замедление темпов развития, потенциально фиксируемое при TLM-наблюдении. В работах Akhter и Shahab продемонстрированы достоверные отличия времени появления пронуклеусов, а также формирования 4- и 5-клеточных стадий в различных возрастных группах [12]. Fishel et al. показали, что у пациенток младше 38 лет применение TLM для отбора эмбрионов увеличивало частоту живорождений на 19%. У реципиенток старше 37 лет перенос одной бластоцисты, отобранной с использованием TLM, обеспечивал сопоставимую вероятность живорождения с переносом двух эмбрионов, культивировавшихся в стандартных условиях, без увеличения риска многоплодия [13].

Таким образом, в условиях широкого распространения практики переноса единственного эмбриона с целью снижения частоты многоплодной беременности критически

возрастает значение точного выбора наиболее компетентного эмбриона. Технология по-кадровой съёмки может существенно повысить качество отбора, включая определение эмбриона для переноса или проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии, что приобретает особую важность у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Цель: определить прогностические факторы положительного исхода программы ЭКО на основе анализа классификационного дерева.

Материалы и методы

В исследование включено 431 циклов ЭКО. Положительный исход определялся как наличие клинической беременности. Анализ проведён методом CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) с порогом значимости $p < 0,05$. Переменные: возраст пациентки (лет), балл морфокинетической оценки эмбриона (AI score на 5 сутки), исход цикла (положительный / отрицательный). Для визуализации структуры предикторов построено дерево классификации (см. рисунок 1).

Результаты

Первый узел дерева показал, что возраст ≤ 35 лет ассоциирован с достоверно большей частотой положительных исходов (47,8% против 31,0%; $p = 0,004$). В подгруппе ≤ 35 лет разделение по баллу морфокинетической оценки выявило: при $\leq 5,1$ балла — 30,3% положительных исходов, при 5,1–9,4 балла — 46,9%, при $> 9,4$ балла — 72,5%. У пациенток старше 35 лет аналогичное разделение показало: при $\leq 2,1$ балла — 26,3% положительных исходов, при 2,1–6,0 баллов — 7,8%, при $> 6,0$ баллов — 46,5%. Таким образом, оптимальное сочетание параметров для высокого шанса успеха — возраст ≤ 35 лет и морфокинетический балл $> 9,4$.

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают решающую роль возраста женщин в прогнозировании исхода ЭКО. При этом морфокинетическая оценка эмбрионов на 5 сутки позволяет значительно повысить точность прогноза, особенно в группе молодых пациенток. Метод дерева классификации наглядно демонстрирует нелинейные зависимости между факторами и исходом, что имеет клиническое значение для индивидуализации переносов и планирования стратегии лечения. Как показано в нашем предыдущем исследовании [14],

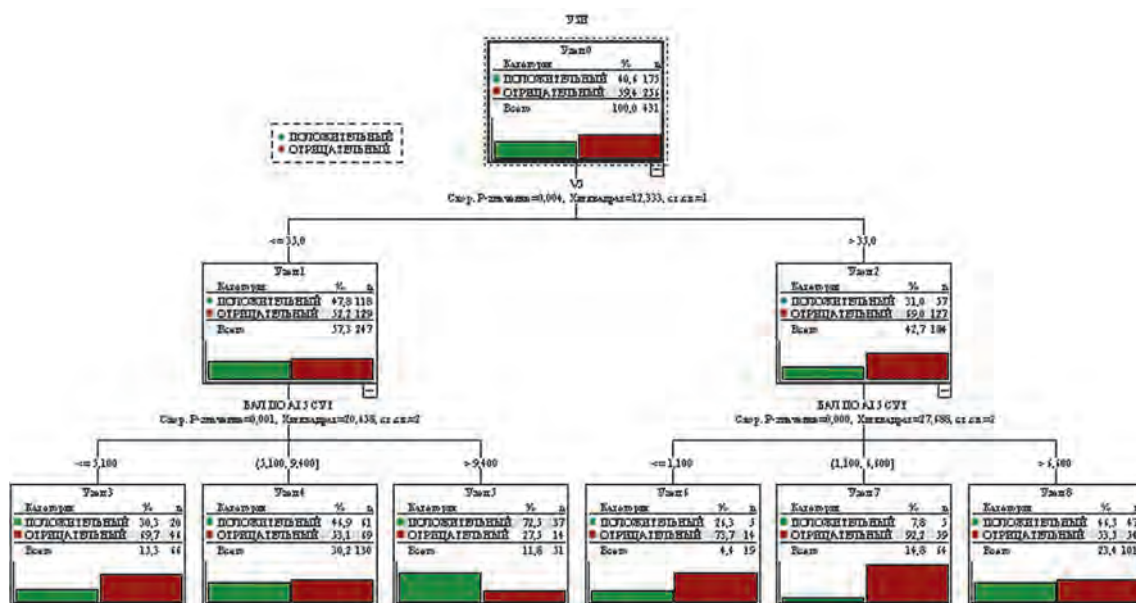


Рисунок 1. Классификационное дерево предикторов положительного исхода программы ЭКО
Figure 1. Classification tree of predictors of a positive outcome of the IVF program.

оценка эмбриона ИИ на 3 сутки является предиктором его развития до стадии бластоцисты, а высокие баллы на 5 сутки — предиктором зуплоидности эмбриона, с чувствительностью 79,6%. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, указывающих на критическое влияние возраста и качества эмбрионов на вероятность наступления беременности.

Заключение

Возраст ≤35 лет и высокий морфокинетический балл (>9,4) являются ключевыми предикторами положительного исхода программы ЭКО. Использование инкубаторов с системой TimeLaps, оснащенных ИИ, в клинической практике позволяет повысить точность прогнозирования исходов и оптимизировать персонализированный подход к лечению бесплодия.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол №1 от 24.01.2023 г.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in this article have undergone peer review.

COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES: the study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of PERSONA International Clinical Center for Reproductive Medicine, LLC and the Ural Research Institute for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 1 dated January 24, 2023.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Башмакова Н.В., Валиев Р.К., Карибаева Ш.К., Нигметова К.Т. — разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Vyacheslav N. Lokshin, Anastasiya N. Rybina, Nadezhda V. Bashmakova, Ravil K. Valiev, Sholpan K. Karibaeva, Kamshat T. Nigmatova — development of the research concept and design; data collection, analysis and interpretation of results, literature review, statistical processing, drafting of the manuscript; critical revision of the draft manuscript and formation of its final version.

All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gardner DK, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? Hum Reprod Update. 1997;3(4):367-82. <https://doi.org/10.1093/humupd/3.4.367>
2. Yamin No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析 Title. Orphanet J Rare Dis. 2009;21(1):1-9.
3. Van Den Abbeel E, Balaban B, Ziebe S, Lundin K, Cuesta MJG, Klein BM, et al. Association between blastocyst morphology and outcome of single-blastocyst transfer. Reprod Biomed Online. 2013;27(4):353-61. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.006>
4. Lundin K, Park H. Time-lapse technology for embryo culture and selection. Ups J Med Sci [Internet]. 2020;125(2):77-84. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1728444>
5. Nadir Ciray H, Campbell A, Errebo Agerholm I, Aguilar J, Chamayou S, Esbert M, et al. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. Hum Reprod [Internet]. 2014;29(12):2650-60. <https://academic.oup.com/humrep/article/29/12/2650/630687>
6. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011320.pub4>
7. Bellver J. BMI and miscarriage after IVF. Curr Opin Obstet Gynecol. 2022;34(3):114-21. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000778>
8. Kassi LA, McQueen DB, Kimelman D, Confino R, Yeh C, Hutchinson A, et al. Body mass index, not race, may be associated with an alteration in early embryo morphokinetics during in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2021;38(12):3091-8. <https://link.springer.com/10.1007/s10815-021-02350-7>
9. Salas-Huetos A, Susanna Ojala M, Dietrich JE, Freis A, Beedgen F, von Horn K, et al. Intraindividual Embryo Morphokinetics Are Not Affected by a Switch of the Ovarian Stimulation Protocol Between GnRH Agonist vs. Antagonist Regimens in Consecutive Cycles. Front Endocrinol | www.frontiersin.org [Internet]. 2020;1:246. Available from: www.frontiersin.org
10. Fréour T, Dessolle L, Lammers J, Lattes S, Barrière P. Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization- intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women. Fertil Steril. 2013;99(7):1944-50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.136>
11. Boynukalin FK, Serdarogullari M, Gultomruk M, Coban O, Findikli N, Bahceci M. The impact of endometriosis on early embryo morphokinetics: a case-control study. Syst Biol Reprod Med [Internet]. 2019;65(3):250-7. <https://doi.org/10.1080/19396368.2019.1573275>
12. Akhter N, Shahab M. Morphokinetic analysis of human embryo development and its relationship to the female age: a retrospective time-lapse imaging study. Cell Mol Biol [Internet]. 2017;63(8):84-92. <https://cellmolbiol.org/index.php/CMB/article/view/1421>
13. Fishel S, Campbell A, Montgomery S, Smith R, Nice L, Duffy S, et al. Live births after embryo selection using morphokinetics versus conventional morphology: a retrospective analysis. Reprod Biomed Online [Internet]. 2017;35(4):407-16. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.009>
14. Ермакова АШ, Карибаева ШК, Локшин ВН, Ермакова АС, Карибаева СК, Локшин ВН. Искусственный интеллект — ключ к развитию эмбриологической лаборатории. Репродуктивная медицина (Центральная Азия). 2024; 3:42-9. Ermakova AS, Karibayeva SHK, Lokshin VN. Artificial intelligence is the key to the development of the embryology laboratory. Reproductive Medicine (Central Asia). 2024; 3:42-9. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2024.7-13>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Локшин Вячеслав Нотанович — профессор, доктор медицинских наук, академик Национальной Академии наук РК, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», президент Международной академии репродуктологии (Алматы)

www.persona-clinic.kz

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56357942200>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Адрес: ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан

Vyacheslav N. Lokshin — Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of the International Clinical Center for Reproductology "PERSONA", President of the International Academy of Reproductology (Almaty)

www.persona-clinic.kz

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56357942200>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Address: 32A, Utepova St., Almaty, Kazakhstan

Рыбина Анастасия Николаевна — врач ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «ПЕРСОНА»; докторант PhD НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

E-mail: loedema@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6683>

Адрес: ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан
ул. Толе би, д. 94, Алматы, 050012, Казахстан

Телефон: +7 777 263-67-15

Anastassiya N. Rybina — MD, "PERSONA" International Clinical Center for Reproductology; PhD doctoral student Asfendiyarov Kazakh National Medical University

E-mail: loedema@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6683>

Address: 32A, Utepova St., Almaty, Kazakhstan

94 Tole bi str., Almaty, 050012, Kazakhstan

Phone: +7 777 263-67-15

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный акушер-гинеколог Уральского Федерального округа

E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191610753>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Nadezhda V. Bashmakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ural Federal District

E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191610753>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Валиев Равиль Камилевич — кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии НАО Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, врач ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «ПЕРСОНА»

E-mail: rvaliev75@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-4291>

Адрес: ул. Толе би, д. 94, Алматы, 050012, Казахстан

ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан

Телефон: +7 777 225-81-89

Ravil K. Valiev — MD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Obstetrics and gynecology department Asfendiyarov Kazakh National Medical University, "PERSONA" International Clinical Center for Reproductology

E-mail: rvaliev75@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-4291>

Address: 94, Tole bi str., Almaty, 050012, Kazakhstan

32A, Utepova St., Almaty, Kazakhstan

Phone: +7 777 225-81-89

Карibaева Шолпан Кенесовна — кандидат медицинских наук, директор по стратегическому развитию, врач ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «ПЕРСОНА»; доцент, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»
E-mail: sh.karibaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>
Адрес: ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан
ул. Толе би, д. 94, Алматы, 050012, Казахстан
Телефон: +7 701 755-06-75

Нигметова Камшат Темиргалиевна — заведующая лабораторией ВРТ ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «ПЕРСОНА», докторант Казахского национального университета им. аль-Фараби
E-mail: kamshat.nt@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>
Адрес: ул. Утепова, д. 32 А, г. Алматы, Казахстан
просп. Аль-Фараби, 71, Алматы, 050040, Казахстан
Телефон: +7 708 116-66-08

Sholpan K. Karibayeva — MD, Candidate of Medical Sciences, Director for Strategic Development of "PERSONA" International Clinical Center for Reproductology; associate professor of Obstetrics and gynecology department Asfendiyarov Kazakh National Medical University
E-mail: sh.karibaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>
Address: 32A, Utepova St., Almaty, Kazakhstan
94 Tole bi str., Almaty, 050012, Kazakhstan
Phone: +7 701 755-06-75

Kamshat T. Nigmatova — Head of the ART Laboratory of the International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLC, doctoral student at the Kazakh National University named after Al-Farabi
E-mail: kamshat.nt@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-7293>
Address: 32A, Utepova St., Almaty, Kazakhstan
71, Al-Farabi Ave., Almaty, 050040, Kazakhstan
Phone: +7 708 116-66-08



Оригинальная статья

Особенности соотношения полов плода при прогрессирующей и неразвивающейся беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий

Г.Б. Мальгина, Т.Б. Третьякова, И.В. Матузкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Одним из важнейших показателей, отражающих различия в жизнеспособности организма и определяющим выживаемость популяции, является соотношение полов. Данный показатель является относительно стабильным для всей человеческой популяции и для отдельных регионов. Однако, при проведении ВРТ существует определенный риск изменения соотношения полов при рождении, что может быть связано с особенностями технологий и рядом других причин. В связи с чем, дискуссионным является вопрос о наличии различий гендерного соотношения при исходном бесплодии в браке в зависимости от способа зачатия: спонтанное зачатие или применение различных технологий ВРТ.

Цель исследования. Определить соотношение полов плода при беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в сравнении с естественным зачатием у супружеских пар с бесплодием. **Материалы и методы.** Проведен анализ вторичного соотношения полов у пациенток с преодолённым бесплодием при использовании различных технологий ВРТ (ЭКО и ИКСИ) — основная группа (N=1177) и спонтанно наступившей беременностью — группа сравнения (N=376), а также результатов цитогенетического исследования абортивного материала пациенток с неразвивающейся беременностью после различных технологий ВРТ и самопроизвольной беременности.

Результаты. Проведенные исследования показали, что вторичное соотношение полов у новорожденных не имеет значимых различий в зависимости от способа наступления беременности (самопроизвольная или традиционное ЭКО). Однако, при индуцированной беременности с использованием ИКСИ имеет место тенденция к сдвигу соотношения в сторону женского пола, что обусловлено повышенной гибелью эмбрионов с мужским кариотипом на ранних сроках беременности. Очевидно, эмбрионы женского пола, зачатые при данной технологии, являются более жизнеспособными при наличии у них нормального кариотипа.

Заключение. Выявленные тенденции требуют дальнейшего изучения для более достоверной оценки различий в жизнеспособности организмов разного пола в различные периоды онтогенеза при индуцированной беременности с применением процедуры ИКСИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; соотношение полов плода первичное и вторичное; бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии; неразвивающаяся беременность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мальгина Г.Б., Третьякова Т.Б., Матузкова И.В. Особенности соотношения полов плода при прогрессирующей и неразвивающейся беременности,

наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 48–60. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2025-2-5-48-60>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: *Мальгина Галина Борисовна* — ведущий научный сотрудник, учёный секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. Тел.: +7 (343) 371-89-11. E-mail: galinamalgina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Получена: 20.10.2025. Принята к публикации: 18.11.2025
© Мальгина Г.Б., Третьякова Т.Б., Матузкова И.В. 2025

Original article

Features of the fetal sex ratio in progressive and non-viable pregnancies resulting from assisted reproductive technologies

Galina B. Malgina, Tatyana B. Tretyakova, Inga V. Matuzkova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. One of the most important indicators reflecting differences in the viability of an organism and determining the survival of a population is the sex ratio. This indicator is relatively stable for the entire human population and for individual regions. However, when performing ART, there is a certain risk of a change in the sex ratio at birth, which may be due to the peculiarities of technology and a number of other reasons. In this regard, the question of whether there are differences in the gender ratio in the initial infertility in marriage, depending on the method of conception: spontaneous conception or the use of various ART technologies, is debatable. The aim of the study was to determine the sex ratio of the fetus during pregnancy resulting from the use of assisted reproductive technologies (ART) in comparison with natural conception in couples with infertility.

Objective. To determine the sex ratio of the fetus during pregnancy resulting from the use of assisted reproductive technologies (ART) in comparison with natural conception in couples with infertility.

Materials and methods. The analysis of the secondary sex ratio in patients with overcome infertility using various ART technologies (IVF and ICSI) — the main group (N=1177) and spontaneous pregnancy — the comparison group (N=376), as well as the results of cytogenetic studies of abortive material of patients with undeveloped pregnancy after various ART technologies and spontaneous pregnancy.

Results. The conducted studies have shown that the secondary sex ratio in newborns does not have significant differences depending on the method of pregnancy (spontaneous or traditional IVF). However, in induced pregnancy using ICSI, there is a tendency to shift the ratio towards the female sex, which is due to increased death of embryos with a male karyotype in the early stages of pregnancy. Obviously, female embryos conceived with this technology are more viable if they have a normal karyotype.

Conclusion. The identified trends require further study for a more reliable assessment of differences in the viability of organisms of different sexes in different periods of ontogenesis during induced pregnancy using the ICSI procedure.

KEYWORDS: pregnancy; fetal sex ratio primary and secondary; infertility; assisted reproductive technologies; undeveloped pregnancy

FOR CITATION: Malgina G.B., Tretyakova T.B., Matuzkova I.V. Features of the fetal sex ratio in progressive and non-viable pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 48–60. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-48-60> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Galina B. Malgina — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, Academic Secretary, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. Phone: +7 (343) 371-89-11. E-mail: galinamalgina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Received: 20.10.2025. Accepted: 18.11.2025

© Semenov Yu.A., Antonov V.N., Azarenkova E.A., 2025

Введение

Соотношение полов при рождении является эволюционным механизмом, способствующим выживанию любой популяции. Данный показатель является относительно стабильным для всей человеческой популяции и для отдельных регионов. Так, по данным Worldstat.info (<http://en.worldstat.info/World>) [1, 2] соотношение полов в мире составляет 1,078 (муж/жен) в пользу младенцев мужского пола. При этом, в России данное соотношение несколько ниже и составляет 1,058-1,060 [3, 4], также в пользу младенцев мужского пола. В зависимости от стадии онтогенеза различают первичное, вторичное и третичное соотношение полов. Первичное — это соотношение полов в зиготах после оплодотворения (ПСП); вторичное — соотношение полов при рождении (ВСП) и, наконец, третичное — соотношение полов зрелых, способных размножаться особей популяции (ТСП) [1,2]. Установлено, что, несмотря на то, что при гаметогенезе сперматозоиды, содержащие X или Y хромосомы, производятся примерно в одинаковой пропорции, теоретически этот механизм обеспечивает примерно равные доли полов при зачатии. Однако, на ВСП влияет множество факторов: отношение скоростей старения и гибели X- и Y-несущих сперматозоидов в организме самца, способность их достичь яйцеклетки и ее оплодотворить, сродство яйцеклеток к X- или Y-спермиям. Отмечена и разная жизнеспособность мужских и женских эмбрионов на разных стадиях эмбрионального развития. Большинство исследователей отмечает, что число плодов мужского пола, погибших во время утробной жизни, в 2-4 раза превышает число женских [5]. Считается, что соотношение полов человека является результатом двух процессов: гормональной активности родителей в период

преконцепции, а также — материнского стресса, который вызывает выработку андрогенов надпочечников, что приводит к селективному самопроизвольному аборту эмбрионов мужского пола. Оба эти обстоятельства являются важными факторами, обуславливающими ВСП при рождении.

Orzack et al. (2015) [6], анализируя эмбрионы 3-6-го дня, оценивали соотношение полов (доля мужчин) при зачатии в 0,5. При этом авторами выявлено, что соотношение полов аномальных эмбрионов является мужским, в то время как эмбрионов с нормальным кариотипом, преимущественно, женскими. Таким образом, ПСП у человека, по всей видимости, отклоняется от пропорции 1:1 в сторону избытка зигот мужского пола, и оно, видимо, больше, чем ВСП. Подтверждают эти выводы и другие авторы [7]. Авторы связывают избыток плодов мужского пола на момент зачатия с уровнем гормонов обоих родителей. Отмечено, что, если условия во время беременности являются стрессовыми, то «хрупкие» плоды мужского пола будут чаще отбраковываться, при мужских эмбрионах чаще происходят выкидыши, хотя большее число самцов доживает до рождения.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) становятся все более доступными в системе оказания помощи бесплодным парам. По данным отечественных и зарубежных авторов ежегодно все большему количеству супружеских пар необходимо применение методов ВРТ по всему миру, в том числе, и в России [8].

Однако, при проведении ВРТ существует определенный риск изменения соотношения полов при рождении, что может быть связано с особенностями технологий и определенным «искусственным отбором», селекцией популяций при проведении предимплантационной

генетической диагностики (ПГД), что запрещено в большинстве стран [9,10].

Исследование Zhao J. и соавт. (2023) [11] показало сложные взаимосвязи ВСП плода с факторами, вызывающими бесплодие и технологиями ВРТ. Подтверждается сложное взаимодействие различных факторов при ВРТ, подчеркивая важность учета типа бесплодия, возраста отца, метода оплодотворения, стадии переноса эмбриона и длительности использования гормонов при оценке ВСП. Так, например, технология ИКСИ повышает соотношение полов в сторону мужского, а использование криотехнологий, напротив, снижает. Авторы отмечают, что для подтверждения и расширения результатов данного исследования необходимы дальнейшие работы с большой выборкой.

В мире накоплены уже значительные данные по перинатальным исходам ВРТ, в том числе, опубликованы крупные международные обзоры, изучающие соотношение полов при проведении технологий ВРТ. Так, ретроспективное исследование 7410 детей, зачатых в результате ВРТ в Китае (2001-2015 г), свидетельствуют о том, что доля мужского пола превалирует (от 51,4 до 53,3%) в зависимости от протокола ВРТ [12].

В крупном обзоре 2014 года [13] авторами указано, что соотношение полов, как при оплодотворении, так и при имплантации оценивается большинством исследователей, как 1,29 и 1,50 в циклах ЭКО и 1,07 в циклах ИКСИ. Данные цифры обозначают отношение плодов мужского пола к плодам женского пола. Они отражают более значимое, чем в большинстве стран, превалирование плодов мужского пола. При этом установлено, что первичное соотношение полов плода ниже вторичного: так в циклах ЭКО данная величина соответствует 1,03 после дробления и 1,25 на стадии бластоцисты. При ИКСИ данный показатель значимо ниже: 0,95 после дробления и 1,04 на стадии бластоцисты. Это связывают с установленным фактом преждевременной инактивации X-хромосом при дроблении *in vitro*. Вместе с этим отмечено ИКСИ-индуцированное уменьшение количества клеток трофобласта в женских бластоцистах, которое может объяснять преимущественную гибель эмбрионов женского пола на ранних стадиях после имплантации и, таким образом, вариации соотношения полов при рождении в циклах ВРТ.

Заслуживает внимания серьезное по объему выборки исследование, проведенное в Австралии и Новой Зеландии [14]. В исследование были включены 13 368 младенцев от 13 165 женщин, которым был

перенесен один эмбрион при проведении ВРТ. Соотношение полов при рождении составило 51,3% плодов мужского пола к 48,7% женского пола. Было больше новорожденных мужского пола, родившихся после ЭКО (53,0%), чем при ИКСИ (50,0%). Отмечено, что соотношение полов зависело и от стадии переноса эмбриона, также в пользу мужского пола при переносе эмбриона в стадию бластоцисты (54,1%), тогда как в стадию расщепления 49,9%. При этом установлено, что при переносе бластоцист при ЭКО родилось 56,1% мужского пола, а при ИКСИ младенцев мужского пола родилось значимо меньше (48,7%). По результатам данного исследования были сделаны выводы, что изменение соотношения полов при рождении детей связано с технологией ВРТ. Механизм этих эффектов остается неясным. При этом отмечено, что клиники и пациенты должны быть осведомлены о смещении в соотношении полов при рождении при использовании процедур ВРТ.

Еще одно мультицентровое исследование, опубликованное в 2016 году [15], отражает соотношение полов в когорте из 14,996 детей, рожденных после ЭКО, и когорте из 12,164 детей, рожденных после ИКСИ с использованием сперматозоидов из эякулята, а также 646 детей, рожденных после ИКСИ из неэякулированной спермы. Соотношение полов, зачатых с помощью ЭКО, составило 53,1% в пользу младенцев мужского пола (95% ДИ: 52,3-53,9); соотношение полов от ИКСИ с эякулированной и неэякулированной спермой показало статистически значимое снижение доли младенцев мужского пола (48,2%; 95% ДИ: 47,3-49,1 и 47,7%; 95% ДИ: 43,8-51,6, соответственно). Таким образом, показано, что разные режимы ИКСИ (использование сперматозоидов из эякулята по сравнению с неэякулированной спермой) также меняют соотношение полов. Подтверждено, что при ЭКО более низкая подвижность сперматозоидов, в том числе астенозооспермия (подвижность сперматозоидов <40%), ассоциировалась со статистически значимо более низким соотношением полов по сравнению с нормальной спермой (51,0%; 95% ДИ: 48,6-53,3 против 53,4%; 95% ДИ: 52,5-54,3). В ИКСИ с эякулированной спермой не было связи между подвижностью сперматозоидов и соотношением полов. Концентрация сперматозоидов не была связана с соотношением полов как при ЭКО, так и при ИКСИ.

Влияние витрификации на ПСП, как одного из серьезных стрессовых факторов, подтверждается и в экспериментальных работах [16]. В работах Angela D'Alfonso и соавторов (2023)

[17] показано, что эмбрионы мужского и женского пола по-разному реагируют на стресс, и эмбрионы мужского пола проявляют меньшую сопротивляемость. Это явление, по-видимому, сохраняется в течение примерно шести месяцев после стрессового события, что указывает на необходимость регулирования репродуктивной функции и защиты продолжения рода. Хотя связь зависимости с родительскими решениями, благодаря пренатальной диагностике и методам искусственного оплодотворения, легко понять, гораздо сложнее соотносить ее вариации с давлением окружающей среды, которое действует через вторичные механизмы. Пандемия Covid-19 [18], стихийные бедствия, террористические атаки, экономические кризисы — вот некоторые из стрессовых событий, с которыми мы столкнулись в последнее время. Авторы считают, что влияние всех перечисленных факторов объясняется не только возможным априорным определением пола при зачатии, но и вторичными эффектами на исход беременности. Таким образом, соотношение полов при рождении, по-видимому, является сложным и многофакторным механизмом, не всегда зависящим от генетики.

Однако, в свете этого многие вопросы до конца еще не решены: дискуссионным является вопрос о том, есть ли различия гендерного соотношения при исходном бесплодии в браке в зависимости от способа зачатия: спонтанное зачатие или применение различных технологий ВРТ, а также о гендерных различиях при технологии ЭКО в сравнении с ИКСИ в популяции Российских женщин. Это и определило актуальность настоящего исследования

Цель исследования: определить соотношение полов плода при беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в сравнении с естественным зачатием у супружеских пар с бесплодием.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование. Основную группу составили 1177 пациенток с беременностью, наступившей в результате ВРТ, из них 862 с одноплодной и 320 с многоплодной беременностью. Данные были взяты из регистра родов пациенток после ВРТ, произошедших в ФГБУ НИИ ОММ за 5 лет наблюдения, набор материала осуществлялся сплошным методом. Поскольку ФГБУ НИИ ОММ является Федеральным перинатальным центром ЗБ уровня, в центре родоразрешались пациентки, у которых ВРТ

проводилось в 8-ми разных клиниках (ФГБУ НИИ ОММ (большинство пациенток), «Центр семейной медицины», КДЦ, Омск, Санкт-Петербург, Москва, Уфа, Тюмень).

Контрольную группу составили 376 пациенток с бесплодием, у которых беременность наступила спонтанно, без применения технологий ВРТ (356 с одноплодной и 20 с многоплодной беременностью). Данные взяты из информационной базы ФГБУ НИИ ОММ случайным методом с помощью генератора случайных чисел. Беременность у пациенток основной и контрольной группы вынашивалась в один и тот же период, что позволило нивелировать влияние на гендерные различия социальных факторов. Проведен анализ соотношения полов плода при различных технологиях ВРТ (ЭКО и ИКСИ). ИКСИ проводили при бесплодии вследствие мужского фактора или у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Дополнительно проанализированы гендерные особенности при неразвивающейся беременности у 557 пациенток (462 при спонтанной беременности и 95 после беременности в результате ВРТ) с нормальным и аномальным кариотипом плода. Исследование было одобрено комитетом ФГБУ НИИ ОММ по этике (протокол № 12 от 07.07.2019 г.).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Различия между непараметрическими переменными проводилось при помощи χ^2 Пирсона (Person). Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение:

В процессе анализа основная группа пациенток была разделена на подгруппы в зависимости от метода проведения ВРТ: ЭКО и ИКСИ, в каждой из подгрупп были выделены подгруппы с одноплодной беременностью и многоплодием.

Как видно из таблицы 1, в группах пациенток с бесплодием, преодоленным с применением ВРТ, по сравнению группой исходно бесплодных пациенток с естественным зачатием значимо выше доля многоплодия (в 5 раз выше в подгруппе ЭКО и в 4,5 раза выше в подгруппе ИКСИ). Это связано как с переносом двух и более эмбрионов (бихориальный тип плацентации), так и с многоплодием, возникшим спонтанно, при делении перенесенного единственного эмбриона (монохориальный тип плацентации при беременности двойней, тройней и единственной в нашем регистре четверней). Это значимо увеличивает риск прерывания

беременности в экстремально недоношенном сроке вследствие формирования истмико-цервикальной недостаточности [19]. Для оценки структуры групп были изучены возраст, паритет, характер бесплодия.

Средний возраст пациенток основной группы (подгруппа ЭКО) составил 33,85(4,11) лет, подгруппа ЭКО+ИКСИ 33,06(4,62) лет, контрольной — 32,85(4,54) года. Следует отметить, что в подгруппе ЭКО основной группы пациенток моложе 30 лет было всего 15,8%, тогда как в остальных группах — 23,9 -23,5%.

При этом в подгруппе ИКСИ было более 10% в возрасте 40 лет и более (наибольший возраст 52 года), тогда как в подгруппе ЭКО таковых было 8%, а в контроле 6,5%. По остальным возрастным группам особых отличий не получено. При анализе паритета установлено, что в подгруппе ЭКО и контрольной группе доля первобеременных была примерно одинакова (39,9 и 39,6%), тогда как в подгруппе ИКСИ доля первобеременных составила около половины (48,3%). В контрольной группе доля повторно-рождающих была наибольшая — 37,9%.

Таблица 1. Численность исследуемых групп
Table 1. Number of study groups

Параметры	ЭКО		ИКСИ		Спонтанная беременность у пациенток с бесплодием	
	N	%	N	%	N	%
Всего	825	100%	356	100%	376	100%
Одноплодн.	590	71,5%	270	75,8%	356	94,6%*
Многоплодн.	235	28,5%	86	24,1%	20	5,4%*

* Разница между подгруппами основной и контрольной группой статистически значима при $p < 0,05$.

Таблица 2. Возраст, паритет, характер бесплодия у женщин сравниваемых групп
Table 2. Age, parity, and nature of infertility in women in the compared groups

Сравниваемые характеристики	ЭКО		ИКСИ		Спонтанная беременность у пациенток с бесплодием	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всего	825	100	356	100	376	100
Средний возраст (M (σ))	33,85 (4,11)* **		33,06 (4,62)		32,85 (4,54)	
	В том числе с возрастом:					
Менее 30	130	15,8* **	85	23,9	88	23,5
30-34	327	39,6	134	37,6	146	39,0
35-39	302	36,6* **	99	27,8	116	31,0
40 и более	66	8	38	10,7**	24	6,5
Первобеременные	329	39,9	172	48,3* **	148	39,6
Повторноберем. первородящие	295	35,8	111	31,2	84	22,5**
Повторнородящие	201	24,3	73	20,5	142	37,9**
Первичное бесплодие	329	39,9	172	48,3* **	148	39,6
Вторичное бесплодие	496	60,1	184	51,7	228	60,4

Примечание: * $p < 0,05$ между группами ЭКО и ИКСИ.

** $p < 0,05$ между группами ЭКО/ИКСИ и группой спонтанной беременности.

Треть женщин основных групп имели отягощенный абортными, самопроизвольными выкидышами, неразвивающимися беременностями акушерский анамнез. Первичное бесплодие соответственно выявлено в подгруппе ЭКО и контрольной группе в 60%, в подгруппе ИКСИ — в 51%. Остальные пациентки имели вторичное бесплодие. По соматической и гинекологической заболеваемости группы сопоставимы.

Как видно из таблицы 3, при одноплодной беременности после проведения ВРТ, по нашим данным имеется тенденция к уменьшению числа младенцев мужского пола (48,3% при ЭКО и 49,2% при ИКСИ). Эти данные отличаются от данных Австралийского исследования, процитированных ранее [14]. Однако, статистически значимых различий отношения шансов родить плода мужского пола не выявлено: ОШ при сравнении группы ЭКО и спонтанной беременностью у пациенток с бесплодием 0,877 при 95% ДИ 0,671-1,137; при сравнении группы ИКСИ и контрольной группы ОШ 0,907 при 95% ДИ 0,661-1,245; при сравнении групп ИКСИ и ЭКО ОШ 1,039 при 95% ДИ 0,779-1,386. Соотношение полов у женщин с одноплодной беременностью и бесплодием в анамнезе, преодоленным без применения технологий ВРТ, близко к популяционному: в России 1,07

(контрольная группа) против 1,06 (Российский показатель) [2].

Однако, следует отметить, что приведенная в демографических справочниках популяционная величина этого показателя не учитывает, одноплодная беременность или многоплодная. Поэтому, заслуживает отдельного изучения характер соотношения плодов при многоплодной беременности у пациенток с бесплодием в зависимости от метода его преодоления. Работы по этой проблеме немногочисленны. В частности, проводилось исследование монозиготных близнецов после ВРТ, включающее только 38 пар. Данное исследование показало, что после ЭКО преобладает мужской пол плода в соотношении 2,2, тогда как при ИКСИ достоверно преобладал женский пол плодов (69% младенцев женского пола против 31% младенцев мужского пола) [20]. В исследовании Chen M. и соавторов (2017 г) [12] подтверждено, что коэффициент вторичного пола при одноплодной беременности выше, чем при многоплодии. Наименьшим он был при ИКСИ и криопереносах.

Как видно из таблицы 4, при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО, имеется тенденция к увеличению доли плодов мужского пола. В этой группе зарегистрировано 82 двойни, две тройни даже одна

Таблица 3. Соотношение полов плода у пациенток сравниваемых групп с одноплодной беременностью
Table 3. Fetal sex ratio in patients of the compared groups with singleton pregnancies

Исследуемые характеристики	ЭКО (N=590)		ИКСИ (N=270)		Спонтанная беременность у пациенток с бесплодием (N=356)	
	муж	жен	муж	жен	муж	Жен
Пол плода	муж	жен	муж	жен	муж	Жен
Абс число	285	305	133	137	184	172
%	48,3	51,7	49,2	50,7	51,7	48,3
Соотношение М/Д	0,93		0,97		1,07	

Таблица 4. Гендерные соотношения при многоплодной беременности после ВРТ
Table 4. Gender ratios in multiple pregnancies after ART

Исследуемые характеристики	ЭКО (n=235)		ИКСИ (n=86)		Спонтанная беременность у пациенток с бесплодием (n=20)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Всего плодов мужского пола	266	54,8%	85	46,9	18	45%
Всего плодов женского пола	219	45,1%	96	53,1	22	55%
Всего плодов	485	100%	181	100%	40	100%
Соотношение м/д	1,21		0,88		0,81	

четвертя, в которых все плоды были мужского пола. Однако, статистически значимых различий шансов родить младенцев мужского пола не выявлено.

В подгруппе пациенток, у которых беременность наступила в результате применения технологии ИКСИ, а также в подгруппе с естественным зачатием доля плодов мужского пола значимо ниже — преобладают плоды женского пола (53% и 55,1%). Это подтверждает отмеченные большинством исследователей закономерности, что в результате ИКСИ доля плодов женского пола выше, чем при ЭКО.

Таким образом, у женщин с одноплодной беременностью в результате различных технологий ВРТ имеется тенденция к изменению гендерного соотношения в сторону плодов женского пола (соотношение полов 0,93), в отличие от пациенток с бесплодием, преодоленным без применения ВРТ (соотношение полов 1,07). При многоплодной беременности в результате ЭКО соотношение полов плода изменено в сторону мужского пола (соотношение полов 1,21), в отличие от пациенток с естественным зачатием при бесплодии (соотношение полов 0,81) и пациенток, забеременевших с применением технологии ИКСИ (соотношение полов 0,88).

Общий результирующий показатель соотношения полов плода при ЭКО (1,05) и бесплодии, преодоленном естественным путем (1,04), близок к общепопуляционному показателю для России (1,06) [2]. Однако, при беременности, наступившей в результате ИКСИ, сохраняется тенденция к преобладанию плодов женского пола, как при одноплодной, так и при многоплодной беременности. Общий результирующий показатель — 0,93. Это может быть связано с отсутствием контакта сперматозоида, несущего X хромосому,

с зоной pellusida, что повышает его жизнеспособность.

Однако, возможно, вторичное соотношение полов ниже популяционного связано с повышенной гибелью эмбрионов определенного пола? Для уточнения этого факта мы изучили соотношение полов при неразвивающейся беременности, при которой было проведено цитогенетическое исследование абортивно-го материала. В данную часть исследования включены все неразвивающиеся беременности, прерванные в ФГБУ НИИ ОММ в течение последних 10 лет, у которых удалось исследовать кариотип плода.

Учитывая, что при приготовлении препаратов хромосом, на величину соотношения полов может оказывать влияние такой артефакт, как контаминация культур эмбриональных тканей материнскими клетками, ворсины хориона обрабатывали по стандартизованному протоколу ускоренного «прямого» метода приготовления препаратов, которые окрашивали унифицированным дифференциальным методом G-окраски с применением 0,25% раствора трипсина и раствора красителя Гимза.

При неразвивающейся беременности, наступившей в результате ЭКО, при нормальном кариотипе плода, соотношение полов соответствует популяционному, характерному для России. В отличие от этого, все эмбрионы с нормальным кариотипом, зачатые с помощью технологии ИКСИ, погибшие в первом триместре, имели мужской пол, что отчасти объясняет вышеприведенные данные по тенденции к преобладанию плодов женского пола при прогрессировании беременности, наступившей в результате ИКСИ. Очевидно, эмбрионы женского пола, зачатые при данной технологии, являются более жизнеспособными

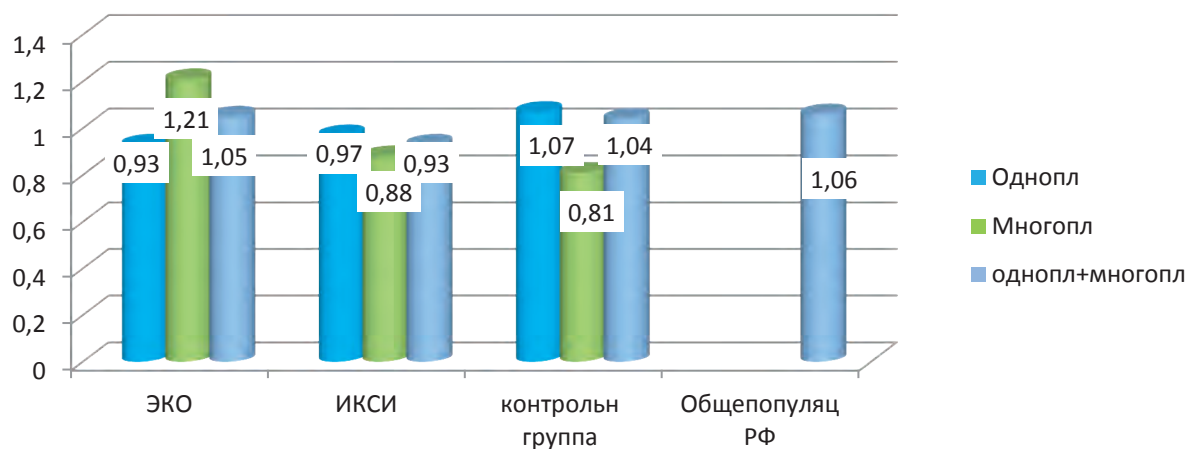


Рисунок 1. Соотношение полов плода при одноплодной и многоплодной беременности у женщин сравниваемых групп (м/ж)

Figure 1. The sex ratio of the fetus in singleton and multiple pregnancies in women of the compared groups (m/f)

Таблица 5. Соотношение полов плода при неразвивающейся беременности с нормальным кариотипом плода**Table 5.** Fetal sex ratio in non-viable pregnancies with normal fetal karyotype

Параметры	ЭКО		ИКСИ		Спонтанная беременность	
	Муж	жен	муж	жен	муж	жен
Всего	17	16	8	0	104	117
%	51,5	48,5	100	0	47,1	52,9
Соотношение муж/жен	1,06		-		0,89**	

Примечание: * $p < 0,05$ между группами ЭКО и ИКСИ.

** $p < 0,05$ между группами ЭКО/ИКСИ и группой спонтанной беременности.

Таблица 6. Соотношение полов плода при неразвивающейся беременности с аномальным кариотипом**Table 6.** Fetal sex ratio in non-viable pregnancies with abnormal karyotype

Параметры	ЭКО		ИКСИ		Спонтанная беременность	
	Муж	жен	муж	жен	Муж	жен
Всего	24	25	2	3	113	128
%	49	51	40	60	46,9	53,1
Соотношение муж/жен	0,96		0,67		0,88	

при наличии у них нормального кариотипа. При спонтанной беременности у эмбрионов с нормальным кариотипом, прекративших свое развитие в первом триместре, выявлялся преимущественно женский пол.

Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов, отмечающих преобладание эмбрионов женского пола среди спонтанных абортусов с нормальным кариотипом [21]. В работе Толмачевой Е.Н., Васильева С.А., Саженова Е.А. с соавт., 2015 [22] показано, что соотношение полов в первом триместре беременности сдвинуто в сторону мужского за счет повышенной элиминации эмбрионов женского пола. Авторы объясняют данное явление нарушением процессов инактивации X-хромосомы, связанной с компартиментализацией клеток в бластоцисте и перераспределением клеточной массы с активной X-хромосомой, несущей аберрацию, несовместимые с нормальным эмбриональным развитием.

При анализе соотношения полов в нашем исследовании при выявлении аномального кариотипа соотношение во всех группах было смещено в сторону женского

пола (Таблица 6, рисунок 2), что подтверждает данные других авторов [18,19].

Таким образом, при цитогенетическом исследовании тканей эмбрионов при неразвивающейся беременности как спонтанно наступившей, так и после ВРТ, установлено, что при аномальном кариотипе эмбрионов соотношение мужского и женского пола близко к 1:1. Однако, после ИКСИ, выполненной в связи с выраженными нарушениями сперматогенеза, и нормальном кариотипе эмбриона, имеет место элиминация плодов только мужского пола. Однако, данных, накопленных нами о неразвивающейся беременности в результате ИКСИ, как при нормальном, так и при аномальном кариотипе, явно недостаточно для окончательных выводов. Небольшой размер выборки не обеспечил достаточной мощности для обнаружения статистически значимых различий, мы можем описывать только выявленные тенденции. Необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

При спонтанной беременности вне зависимости от кариотипа соотношение полов одинаковое, близкое к 1 и среднему

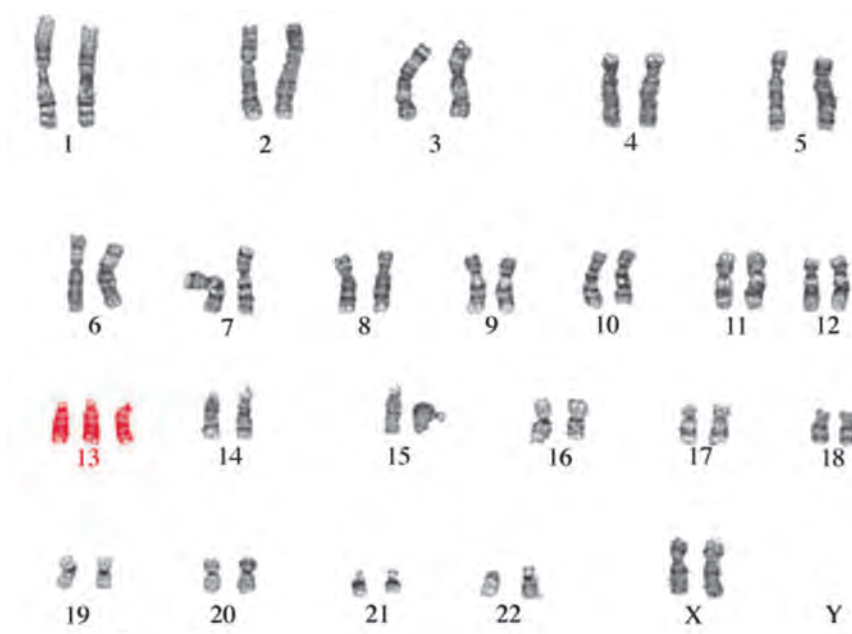


Рисунок 2. Неразвивающаяся беременность, аномальный кариотип, женский пол

Figure 2. Non-viable pregnancy, abnormal karyotype, female sex

популяционному. При беременности после использования ВРТ без использования технологии ИКСИ, при аномальном кариотипе соотношение полов не меняется, а при нормальном кариотипе плода сдвигается в сторону мальчиков (мальчиков больше). При использовании технологии ИКСИ в материале эмбрионов при неразвивающейся беременности определялись только мужские кариотипы (46,XY).

Заключение

Проведенные исследования показывают, что вторичное соотношение полов (у новорожденных) не имеет значимых различий в зависимости от способа наступления беременности (самопроизвольная или традиционное ЭКО). Однако, при индуцированной беременности с использованием ИКСИ имеет место тенденция к сдвигу соотношения в сторону женского пола.

При этом у абортусов с нормальным кариотипом, установленным при цитогенетическом исследовании клеток цитотрофобласта ворсинчатого хориона, выявлен в 100% мужской кариотип (46,XY), а при аномальном кариотипе тенденция к преобладанию эмбрионов женского пола.

Для более достоверной оценки генетического груза в популяции и различий

в жизнеспособности организмов разного пола в различные периоды онтогенеза при индуцированной беременности с применением процедуры ИКСИ требуются дальнейшие исследования, в том числе, с использованием неинвазивных технологий определения пола на ранних этапах гестации.

Выводы

1. Установлено, что соотношение полов у новорожденных у супружеских пар с бесплодием, преодоленным естественным путем и после традиционного ЭКО близко к общепопуляционному показателю для России (1,06);

2 Анализ вторичного соотношения полов при беременности, наступившей в результате ИКСИ, показал тенденцию к преобладанию плодов женского пола, как при одноплодной, так и при многоплодной беременности.

3. Полученные нами результаты цитогенетического исследования клеток цитотрофобласта при неразвивающейся беременности в первом триместре при нормальном кариотипе после ЭКО преобладали эмбриона мужского пола, после ИКСИ в 100% — мужского пола. При аномальном кариотипе во всех подгруппах с бесплодием (подгруппа ЭКО, подгруппа ИКСИ и группа с естественным зачатием) преобладали эмбрионы женского пола.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 12 от 07.07.2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Г.Б. Мальгина, Т.Б. Третьякова, И.В. Матузкова — разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; *Г.Б. Мальгина, Т.Б. Третьякова* — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Infant Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repin Str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia). Protocol No. 12 of 07.07.2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Galina B. Malgina, Tatyana B. Tretyakova, Inga V. Matuzkova — concept statement and contribution to the scientific layout; data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; *Galina B. Malgina, Tatyana B. Tretyakova* — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Соотношение полов. Википедия. https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%BF%D0%BE%D0%B%D0%BE%D0%B2 (дата обращения 10.10.2025)
2. Sex ratio at birth. http://ru.worldstat.info/World/List_of_countries_by_Sex_ratio_at_birth (accessed October 10, 2025).
3. Герасимов А.А. Территориальная и возрастная дифференциация соотношения полов населения России. Вестник Московского Университета. Серия 5. География. 2022; 4: 113-126. [Gerasimov A.A. Territorial and age differentiation of the sex ratio of the population of Russia. Bulletin of Moscow University. Series 5. Geography. 2022; 4: 113-126. (In Russ.)]
4. Российский статистический ежегодник. 2024: Стат. сб./Росстат. М.; 2024. С. 87. [Russian Statistical Yearbook 2024: Stat. book/Rosstat. M.; 2024. p.87. (In Russ.)]
5. Lorente-Pozo S., Parra-Llorca A., Torres B., Torres-Cuevas I., Nuñez-Ramiro A., Cernada M., García-Robles A., Vento M. Influence of Sex on Gestational Complications, Fetal-to-Neonatal Transition, and Postnatal Adaptation. *Front Pediatr.* 2018;23(4):63. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00063>
6. Orzack S.H., Stubblefield J.W., Akmaev V.R., Colls P., Munné S., Scholl T., et al. The human sex ratio from conception to birth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112: E2102–E2111. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416546112>
7. James W.H., Grech V. The human sex ratio at conception. *Early Hum Dev.* 2020;140:104862. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104862>
8. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2022 год. Проблемы репродукции. 2024;30(6):8-24. <https://doi.org/10.17116/repro2024300618> [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2022. Russian Journal of Human Reproduction. 2024;30(6):8-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2024300618>]
9. Хаят С.Ш., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии и правовая проблема выбора пола плода. Андрология и генитальная хирургия. 2019;20(2):64–8. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-64-68> [Khayat S.Sh., Kurilo L.F., Chernykh V.B. Assisted reproductive technologies and the legal problem of fetal sex selection. *Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):64–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-64-68>]
10. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of reproductive

- technology for sex selection for nonmedical reasons. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1418-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.035>
11. Zhao J., Shen H., Zhu Q., Liu J., Han J., Yi R., Li J. et al. Assisted reproductive technology induces different secondary sex ratio: parental and embryonic impacts. *Reprod Health*. 2023; 20(1):184. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01723-8>
 12. Chen M, Du J, Zhao J, Lv H, Wang Y, Chen X, Zhang J, Hu L, Jin G, Shen H, Hu Z, Xiong F, Chen L, Ling X. The sex ratio of singleton and twin delivery offspring in assisted reproductive technology in China. *Sci Rep*. 2017;7:1:7754. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06152-9>
 13. Tarin J.J., Garcia-Pérez M.A., Hermenegildo C., Cano A. Changes in sex ratio from fertilization to birth in assisted-reproductive-treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:56. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-56>
 14. Dean J.H., Chapman M.G., Sullivan E.A. The effect on human sex ratio at birth by assisted reproductive technology (ART) procedures—an assessment of babies born following single embryo transfers, Australia and New Zealand, 2002-2006. *BJOG*. 2010;117:13:1628-34. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02731.x>
 15. Arikawa M., Jwa S.C., Kuwahara A., Irahara M., Saito H. Effect of semen quality on human sex ratio in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: an analysis of 27,158 singleton infants born after fresh single-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2016;105:4:897-904. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.009>
 16. Garcia-Dominguez X., Juarez J.D., Vicente J.S., Marco-Jiménez F. Impact of embryo technologies on secondary sex ratio in rabbit. *Cryobiology*. 2020;97:60-65. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2020.10.008>
 17. D'Alfonso A., Ludovisi M., Palermo P., Serva A., Polsinelli V., Bruno M., Tiberi A. et al. Sex ratio at birth: causes of variation and narrative review of literature. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023 ;75(2):189-200. <https://doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05054-0>
 18. Abdoli A.J. The COVID-19 stress may influence on the sex ratio at birth. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(21):4043-4048. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846181>
 19. Мальгина Г.Б., Фассахова А.Ф., Третьякова Т.Б., Брусницына В.Ю., Рукосуев Н.Е. Сверхранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;5:44-49. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.44-49> [Malgina G.B., Fassakhova A.F., Tretyakova T.B., Brusnitsyna V.U., Rukosuev N.E. Very early preterm birth and cervical insufficiency in pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 5:44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.44-49>]
 20. Al Dibouni Z., Shah T., Wheat S., et al. Incidence, sex ratio and perinatal outcomes of IVF and ICSI monozygotic twin pregnancies following either cleavage or blastocyst stage embryo transfer. *Hum Genet Embryol*. 2016;6:132. <https://doi.org/10.4172/2161-0436.1000132>
 21. Nonaka K., Desjardins B., Charbonneau H. Marriage season, promptness of successful pregnancy and first-born sex ratio in a historical natural fertility population — evidence for sex-dependent early pregnancy loss? *Int. J. Biometeorol*. 1998;42:89-92. <https://doi.org/10.1007/s004840050090>
 22. Толмачева Е.Н., Васильев С.А., Саженова Е.А., Жигалина Д.И., Григорович Э.И., Никитина Т.В., Мельников А.А., Жабина Е.С., Иванова Т.В., Евтушенко И.Д., Лебедев И.Н. Асимметричная инактивация X-хромосомы у внутриутробно погибших эмбрионов человека. *Цитология*. 2015; 11:808-812. [Tolmacheva E.N., Vasiliev S.A., Sazhenova E.A., Zhigalina D.I., Grigorovich E.I., Nikitina T.V., Melnikov A.A., Zhabina E.S., Ivanova T.V., Evtushenko I.D., Lebedev I.N. Asymmetric inactivation of the X chromosome in intrauterine dead human embryos. *Tsitologiya*. 2015; 11:808–812. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Мальгина Галина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: galinamalgina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Телефон: +7 (343) 371-08-78

Galina B. Malgina — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Secretary, Leading Researcher Federal State Budgetary Institution "Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation

E-mail: galinamalgina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: +7 (343) 371-08-78

Третьякова Татьяна Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения биохимических методов исследования с группой генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: TBTretyakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-08-78

Матузкова Инга Валерьевна — врач-генетик Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ingamatuzkova2@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-2907>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-08-78

Tatyana B. Tretyakova — PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Biochemistry with Genetics Group, Federal State Budgetary Institution "Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: TBTretyakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371-08-78

Inga V. Matuzkova — geneticist of the Federal State Budgetary Institution "Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: ingamatuzkova2@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-2907>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371-08-78



Оригинальная статья

Восстановление репродуктивного потенциала у пациенток с хроническим эндометритом: современные терапевтические стратегии

А.А. Суханов^{1,2}, М.А. Обрядов², Е.Ю. Кукарская¹

¹ГБУЗ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Перинатальный центр», ул. Даудельная, д. 1, г. Тюмень, 625002, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой одну из ключевых проблем современной репродуктивной медицины. Комплекс антимикробных пептидов и цитокинов (АМПЦ), получаемый из мононуклеарных клеток крови свиней, обладает выраженным противовоспалительным, антимикробным и репаративным действием, что теоретически позволяет одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза ХЭ.

Цель. Разработать и оценить эффективность инновационной стратегии лечения ХЭ в период подготовки к беременности для восстановления фертильности.

Материалы и методы. Выполнено двухэтапное проспективное рандомизированное контролируемое исследование, которое включило 2252 пациентки с бесплодием маточного генеза и морфологическими признаками хронического эндометрита, разделенные на 2 основные когорты: первая группа (n=1126), получавшая комбинированную терапию: антибактериальный препарат + иммуномодулятор (комплекс антимикробных пептидов и цитокинов — АМПЦ), была разделена на подгруппы А (с дополнительным применением гестагенов) и Б (без гестагенов). Вторая группа получала антибиотикотерапию (АБ) и также рандомизирована на подгруппы А и Б: с применением гестагеновой поддержки и без неё. Оценивали восстановление эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического исследования, частоту наступления спонтанной беременности и живорождения в каждой группе.

Результаты и обсуждение. Применение комплексной терапии с АМПЦ способствовало разрешению ХЭ у 85,3% пациенток в сравнении с 60,3% в группе монотерапии АБ (p < 0,001). В группе АМПЦ/АБ/прогестаген частота наступления спонтанной беременности достигла 83,8% против 53,8% в группе АБ/прогестаген (p < 0,001). Живорождение регистрировалось значительно чаще в основной группе: 73,5% против 41,2% (p < 0,001). В ходе прегравидарной подготовки к программам ВРТ использование комплекса антимикробных пептидов и цитокинов повышало вероятность наступления беременности после криопереноса в 1,5 раза (83,8% против 58,1%), а живорождения — в 2 раза (72,1% против 35,3%). Проведение двух курсов АМПЦ демонстрировало более высокую терапевтическую эффективность.

Заключение. Предложенная комплексная патогенетическая терапия ХЭ с включением АМПЦ демонстрирует высокую эффективность по сравнению с группой, получавшей только антибиотикотерапию, а также достоверно увеличивает частоту наступления беременности и живорождения как в естественных циклах, так и в программах ВРТ, что позволяет рекомендовать данный метод для внедрения в клиническую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, бесплодие, антимикробные пептиды и цитокины, прегравидарная подготовка, экстракорпоральное оплодотворение, живорождение, прогнозирование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Суханов А.А., Обрядов М.А., Кукарская Е.Ю. Восстановление репродуктивного потенциала у пациенток с хроническим эндометритом: современные терапевтические стратегии. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 61–71. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2025-2-5-61-71>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Суханов Антон Александрович — к. м. н., заведующий отделением гинекологии, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Одесская, д. 54. Тюмень, 625023, Россия, Телефон: +7 (912) 998 07 57; E-mail: such-anton@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Получена: 16.10.2025. Принята к публикации: 18.11.2025
© Суханов А.А., Обрядов М.А., Кукарская Е.Ю., 2025.

Original article

Restoring reproductive potential in patients with chronic endometritis: modern therapeutic strategies

Anton A. Sukhanov^{1,2}, Mikhail A. Obryadov², Ekaterina Yu. Kukarskaya¹

¹State Budgetary Institution of Medical Sciences "Perinatal Center", Daudelnaya str., 1, Tyumen, 625002, Russia

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

ABSTRACT

Summary. Chronic endometritis (CE) is a key problem in modern reproductive medicine. A complex of antimicrobial peptides and cytokines (AMPC), derived from pig mononuclear cells, exhibits pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, and reparative effects, theoretically enabling simultaneous targeting of multiple pathways in CE pathogenesis.

The purpose of the study. Develop and evaluate the effectiveness of an innovative treatment strategy for chronic endometritis (CE) during the period of preparation for pregnancy to restore fertility.

Materials and methods. A two-stage prospective randomized controlled parallel-group study was conducted. The study included 2,252 patients with uterine infertility and morphological signs of chronic endometritis, divided into two main cohorts: the first group (n=1,126), receiving combined therapy: an antibacterial drug + an immunomodulator (a complex of antimicrobial peptides and cytokines — AMPC), was divided into subgroups A (additionally included progestogens with the combined therapy) and B (without progestogens). The second group received antibacterial therapy (AB) and was also divided into subgroups A and B: with progestogen support and without it. Endometrial recovery was assessed based on histological and immunohistochemical examination, as well as the rate of spontaneous pregnancy and live births in each group.

Results and discussion. The use of combination therapy with AMPT contributed to the resolution of HE in 85.3% of patients compared with 60.3% in the AB monotherapy group (p <0.001). In the AMPT/AB/progestogen group, the frequency of spontaneous pregnancy reached 83.8% versus 53.8% in the AB/progestogen group (p <0.001). Live births were significantly more frequent in the main group: 73.5% versus 41.2% (p <0.001). When preparing for

ART programmes, the use of AMPT increased the likelihood of pregnancy after cryotransfer by 1.5 times (83.8% vs. 58.1%) and live births by 2 times (72.1% vs. 35.3%). Two courses of AMPT demonstrated higher therapeutic efficacy. Based on neural network analysis, prognostic models were developed with an accuracy of 88.0% for spontaneous pregnancy and 97.9% for IVF outcomes.

Conclusion. The proposed comprehensive pathogenetic therapy of chronic endometritis (CE) including AMPC demonstrates high efficacy compared to the group receiving only antibiotic therapy and significantly increases the frequency of conception and live births both in natural cycles and in ART programs, which allows this method to be recommended for implementation in clinical practice.

KEYWORDS: chronic endometritis, infertility, antimicrobial peptides and cytokines, pre-pregnancy preparation, in vitro fertilisation, live birth, prognosis

FOR CITATION: Sukhanov A.A., Obryadov M.A., Kukarskaya E.Yu. Restoring reproductive potential in patients with chronic endometritis: modern therapeutic strategies. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 61–71. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-61-71> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Anton A. Sukhanov — PhD, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Center, 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54. Phone: +7 (912) 998 07 57. E-mail: such-anton@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Received: 16.10.2025. Accepted: 18.11.2025

© Sukhanov A.A., Obryadov M.A., Kukarskaya E.Yu., 2025

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой одну из ключевых проблем современной репродуктивной медицины. Его роль как основного фактора маточного бесплодия, репродуктивных потерь и неэффективности протоколов ВРТ не вызывает сомнений [1]. Согласно современным исследованиям, общая распространенность ХЭ в популяции варьирует от 14,1% до 24,4%, достигая 56,8% среди женщин с бесплодием в анамнезе [2–4]. В структуре женского бесплодия маточный фактор, ассоциированный с ХЭ, занимает лидирующие позиции, что подчеркивает его медико-социальную значимость [5].

Патогенез нарушения репродуктивной функции при ХЭ характеризуется мультифакторностью. Ключевую роль играет персистенция в полости матки различных условно-патогенных микроорганизмов и их ассоциаций, формирующих специфический биоценоз, а также вирусов, значимость которых длительное время недооценивалась [6, 7]. В ответ на персистирующую инфекцию развивается хроническое субклиническое воспаление с дисбалансом цитокинового профиля и преобладанием провоспалительного ответа (Th1). Исследования демонстрируют повышенные уровни интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6,

ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у пациенток с ХЭ в сравнении со здоровыми женщинами [8, 9].

Данный цитокиновый дисбаланс нарушает тонкие механизмы имплантации, при которой в норме доминирует противовоспалительный профиль (Th2) [10]. Длительное воспаление приводит к морфофункциональным изменениям эндометрия: лимфоидной инфильтрации стромы с наличием плазматических клеток (CD138+), фиброзу стромы, склерозу спиральных артерий, нарушению рецепторного аппарата и железистой трансформации [11, 12]. Совокупность этих изменений снижает рецептивность эндометрия, формируя «имплантационную недостаточность» [13].

В соответствии с принципами доказательной медицины, ключевым элементом в лечении хронического эндометрита (ХЭ) является применение антибактериальной терапии. Данные, полученные в результате масштабных систематических обзоров и мета-анализов, свидетельствуют о том, что использование антибиотиков не только способствует купированию патологического процесса при ХЭ, но и ассоциировано с улучшением репродуктивных исходов, в частности, с ростом показателя живорождений [14, 15]. Несмотря на успешную эрадикацию возбудителя

в рамках стандартной антибактериальной терапии, у многих пациенток не наблюдается полноценного восстановления рецептивности эндометрия, необходимой для успешной имплантации. Кроме того, значительное число случаев характеризуется изначальной резистентностью к применяемым схемам антибиотикотерапии [16]. Это обуславливает необходимость разработки патогенетически обоснованных методов лечения, направленных не только на эрадикацию микроорганизмов, но и на коррекцию иммунологических нарушений и стимуляцию регенеративных процессов в эндометрии.

Одним из наиболее перспективных направлений является применение локальной иммуномодулирующей терапии. В последние годы активно изучается эффективность внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (МПКП) и обогащенной тромбоцитами плазмы [17, 18]. В качестве альтернативы или дополнения к этим методам рассматриваются комплексы экзогенных природных биологически активных молекул. В частности, комплекс антимикробных пептидов и цитокинов (АМПЦ), получаемый из мононуклеарных клеток крови свиней, обладает выраженным противовоспалительным, антимикробным и репаративным действием, что теоретически позволяет одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза ХЭ [19]. Однако, несмотря на потенциальные преимущества, строгих рандомизированных исследований, оценивающих его эффективность в лечении бесплодия, ассоциированного с ХЭ, до настоящего времени было недостаточно.

Цель исследования

Разработать и оценить эффективность инновационной стратегии лечения ХЭ в период подготовки к беременности для восстановления фертильности.

Материалы и методы

Подход исследования базировался на двухэтапном проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании с формированием параллельных групп.

Критерии включения предусматривали женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с верифицированным диагнозом бесплодия маточного генеза (N97.2) и хроническим эндометритом (N71.1). Обязательными условиями являлись: проходимость маточных труб, подтвержденная гистеросальпингографией или лапароскопией, овуляторный

менструальный цикл и наличие вирусовыделения в полости матки.

Всего в исследование было включено 2252 женщины. С целью сравнительного анализа результативности применяемых лечебных тактик в основу работы была положена стратифицированная исследовательская модель. В рамках данной модели пациенты были распределены по нескольким клиническим когортам: I (n=1126) с применением комплексной терапии (АБ + АМПЦ) и II (n=1126), получавшие исключительно АБ-терапию. Каждая группа дополнительно разделена на подгруппы А (с применением гестагенов) и Б (без получения гестагенов).

Для контроля лабораторных и функциональных показателей была сформирована группа условно здоровых женщин (n=300), не имевших бесплодия в анамнезе и планировавших беременность.

Когорты второго этапа исследования:

По истечении 6-месячного периода наблюдения, пациентки из первоначальных когорт, у которых не произошло спонтанного наступления беременности, были рекрутированы для участия в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Данная структура исследования позволила провести многоуровневый сравнительный анализ эффективности различных терапевтических стратегий.

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics (v.26). Рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), критерий Манна-Уитни (для количественных показателей), критерий Спирмана, частоты (%), показатель χ^2 , отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ), точный критерий Фишера (для категориальных показателей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Анализ данных по женскому бесплодию в Тюменской области, выполненный в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», показал, что в 2023 г. его распространенность достигла 1615,4 случаев на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста. Это значение в два раза выше общероссийского показателя, который составил 789,1 на 100 тысяч. Хронический эндометрит как маточный фактор доминировал в структуре причин бесплодия, составляя 61,1%.

Статистический анализ определил ключевые факторы риска развития хронического эндометрита и сопутствующего бесплодия.

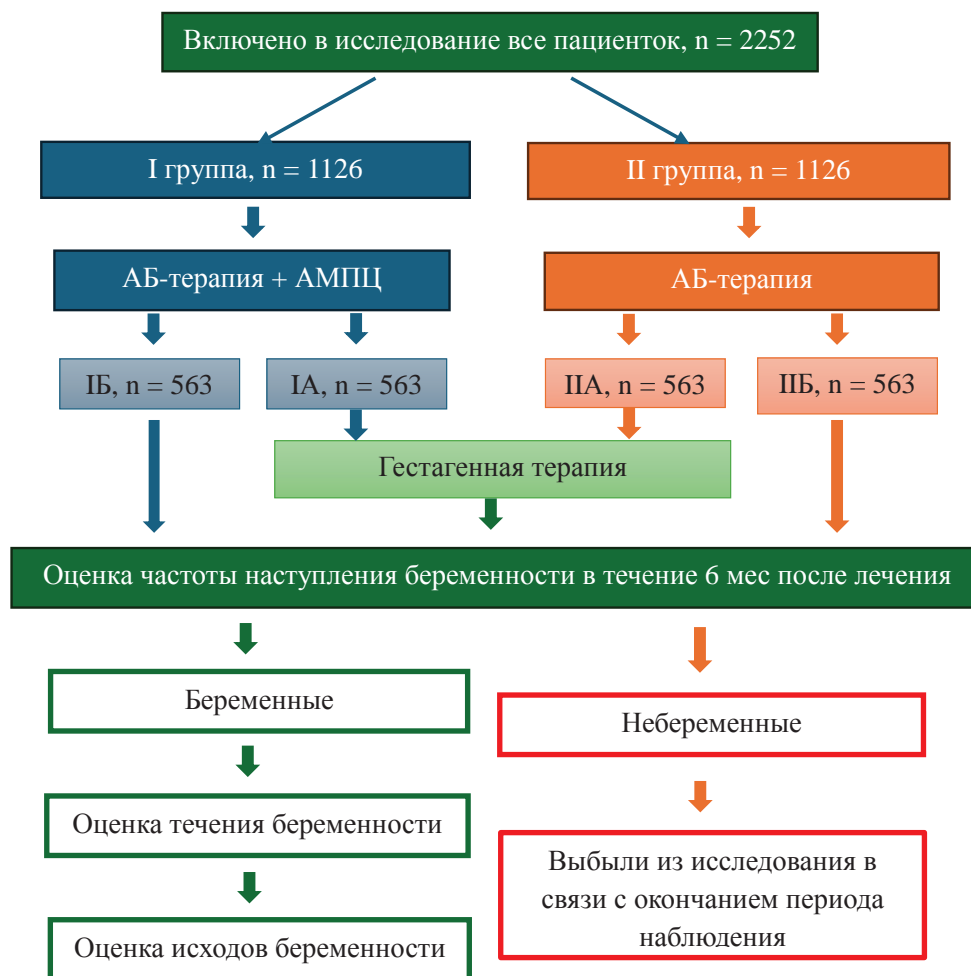


Рисунок 1. Рандомизация пациенток в группы
Figure 1. Randomization of patients into groups

Максимальные показатели относительного риска зафиксированы при наличии инфекций, передаваемых половым путем, привычного невынашивания беременности, аномальных маточных кровотечений, воспалительных заболеваний органов малого таза и внутриматочных манипуляций. Нерожавшие женщины также входили в группу повышенного риска.

Данные по частоте спонтанной беременности в течение года после комплексного лечения с АМПЦ, представленные в таблице 1, составили 76,8% против 49,5% в группе антибиотикотерапии ($p < 0,001$). Наилучшие результаты получены при сочетании АМПЦ, антибиотиков и гестагенов — 83,8% против 45,1% при монотерапии антибиотиками ($p < 0,001$).

Результаты анализа подчеркивают ключевую роль длительности бесплодия в прогнозировании отклика на терапию. У пациенток с продолжительностью бесплодия до пяти лет применение комплексного лечебного протокола достоверно увеличивало частоту наступления беременности. Эффективность данной стратегии превосходила результаты

изолированной антибактериальной терапии (АБ) в 1,5 раза. Наибольший положительный результат в этой когорте был достигнут при дополнении схемы гестагеном, что позволило добиться дополнительного 18% прироста вероятности благоприятного исхода.

В группе с длительным анамнезом бесплодия (≥ 5 лет) преимущества комбинированного лечения оказались еще более выраженными. Так, применение режима, сочетающего АМПЦ, гестаген и АБ, было сопряжено с 5,4-кратным увеличением вероятности успешного зачатия по сравнению с монотерапией антибиотиками. Примечательно, что ключевым компонентом, определившим столь высокую эффективность, стало включение в схему дидрогестерона: его комбинация с АМПЦ/АБ обеспечила дополнительное полуторакратное повышение результативности лечения.

Показатель живорождения, представленный в таблице 2, в группе комплексной терапии превысил результаты группы антибиотикотерапии в 1,75 раза (65,5% против 37,4%;

Таблица 1. Частота наступления спонтанной беременности, n/%
Table 1. Frequency of spontaneous pregnancy, n/%

Показатели	I, n=1126		II, n=1126		p	
	IA, n=563	IB, n=563	IIA, n=563	IIB, n=563		
Наступило беременностей, всего	n	865	557		$p_{I-II} < 0,001$	
	%	76,8	49,5			
	n	472	393	303	254	$p_{IA-IB} < 0,001$ $p_{IIA-IIB} < 0,004$
	%	83,8	69,8	53,8	45,1	
p	<0,001		0,004		-	

Таблица 2. Частота живорождения, n/%
Table 2. Live birth rate, n/%

Показатели	I, n=1126		II, n=1126		p	
	IA, n=563	IB, n=563	IIA, n=563	IIB, n=563		
Живорождение	n	737	421		$p_{I-II} < 0,001$	
	%	65,5	37,4			
	n	414	323	232	189	$p_{IA-IIB} < 0,001$
	%	73,5	57,4	41,2	33,6	
p	<0,001		0,02		-	

$p < 0,001$). Особенно выраженный эффект наблюдался у пациенток с длительностью бесплодия более 5 лет, где шансы живорождения возросли в 6,4 раза.

Проведенный анализ эффективности показал, что комплексная терапия (АМПЦ) обладает значительным преимуществом перед стандартной схемой лечения. Суммарная частота живорождений за год наблюдения в основной группе, получавшей АМПЦ, достигла 65,4%, что почти в два раза превышает результат группы сравнения II (37,4%). Расчеты демонстрируют, что комплексный подход увеличивает шанс рождения живого ребенка в 1,8 раза, причем этот эффект не зависел от таких переменных, как продолжительность бесплодия или факт приема гестагенов.

Наибольшая эффективность была отмечена при использовании схемы АМПЦ в сочетании с гестагенами и антибактериальной терапией. В этой подгруппе живорождения были зафиксированы в 73,5% случаев, что более чем в два раза превышает результат группы,

где применялась только антибактериальная терапия (33,6%).

Также анализ данных показал, что дополнительное назначение гестагенов оказывало положительный эффект в обеих группах, повышая вероятность успешного исхода беременности на 28% и 23% в группах IA и IIA соответственно.

Анализ подтвердил ключевое значение длительности бесплодия для прогноза успеха лечения. У пациенток с длительностью бесплодия менее 5 лет статистически значимый рост частоты рождения живых детей (в 1,8 раза) регистрировался исключительно в случае применения комплексной схемы АМПЦ/гестаген/АБ. В отличие от этого, стратегия, ограничивавшаяся добавлением дидрогестерона к антибактериальной терапии, не показала значимых преимуществ.

В то же время, в группе с наиболее длительным бесплодием (≥ 5 лет) была отмечена крайне низкая результативность монотерапии антибиотиками: показатель живорождений

составил лишь 11,9%. Эта цифра в три раза уступает результатам, наблюдаемым у пациенток с меньшей длительностью патологии. В данной когорте максимальную клиническую эффективность показала терапия на основе комплекса АМПЦ, увеличивающая вероятность успешного исхода в 6,4 раза по сравнению с протоколами, где данный комплекс не применялся.

Комплексная терапия с АМПЦ оказала значимое положительное влияние на исходы беременностей, наступивших в естественных циклах. Общая частота самопроизвольных выкидышей (СПВ) в группе I была в 1,7 раза ниже, чем в группе II (14,3% против 24,4%; $p < 0,001$). Риск СПВ в ранние сроки (до 11⁶ недель) в подгруппе IA был в 2,7 раза ниже, чем в подгруппе IIB (7,6% против 20,5%; $p < 0,001$). Частота преждевременных родов (ПР) в группе I также была достоверно ниже: 9,0% против 14,9% в группе II ($p < 0,001$). Соответственно, частота срочных родов была выше в группе I (76,7% против 60,7%; $p < 0,001$).

Результативность терапии коррелировала с количеством проведенных курсов АМПЦ. После двух курсов вероятность наступления беременности возрастала в 2,5 раза (56,0% против 22,1%; $p < 0,001$), а шансы живорождения увеличивались практически втрое. Дополнительные курсы терапии демонстрировали менее выраженный, но положительный эффект.

Кроме того, в группе I отмечалось достоверное снижение частоты таких осложнений беременности, как преэклампсия, гипоксия плода и задержка роста плода (в 1,5–2 раза). Применение АМПЦ способствовало снижению риска рождения детей с очень низкой массой тела (менее 2500 г) в 2,3 раза.

При подготовке к криопереносу эмбрионов использование АМПЦ существенно улучшило результативность вспомогательных репродуктивных технологий. В четвертой группе частота наступления беременности достигла 83,8%, тогда как в пятой группе этот показатель составил 58,1% ($p < 0,001$). В группе пациенток, направленных на ВРТ, у которых после в течение 6 месяцев и более не наступила спонтанная беременность, живорождение регистрировалось вдвое чаще (72,1% против 35,3%; $p < 0,001$).

Также в группе ВРТ наблюдалось значительное снижение неблагоприятных исходов: частота самопроизвольного прерывания беременности уменьшилась в 2,8 раза (14,0% против 39,2%; $p < 0,001$), риск рождения детей с низкой массой тела снизился в 4,5 раза (5,1% против 22,9%; $p < 0,01$).

Обсуждение

Объективный анализ и сопоставление литературных данных по коррекции маточно-го бесплодия при хроническом эндометрите (ХЭ) затруднены. Это связано с отсутствием унифицированных диагностических критериев, а также со сложным, многокомпонентным характером патогенеза данного заболевания, что в совокупности и определяет сложность самой клинической задачи.

Эффективность антибактериальной терапии в отношении восстановления фертильности также оценивается неоднозначно. Согласно некоторым рандомизированным клиническим испытаниям (РКИ), у пациенток с подтвержденным разрешением ХЭ частота наступления беременности в течение года достигает 76–78%, а показатель живорождения — 56–66%, в то же время, мета-анализ, обобщивший результаты семи РКИ, не выявил статистически значимых различий в исходах [20, 21–23].

В ходе проведенной работы общая частота наступления беременности в течение шести месяцев после завершения антибактериальной (АБ) терапии была зафиксирована на уровне 26,1%, при этом доля живорождений достигла 21,1%. Эти данные были получены без учета факта хронического эндометрита в анамнезе.

Включение топического иммуномодулятора в комплексную терапию позволило значительно улучшить исходы. В данной группе показатель беременности составил 44,9%, а живорождений — 37,3%. Таким образом, применение указанного препарата повышало вероятность зачатия в 2,3 раза, а шанс рождения живого ребенка — в 2,2 раза. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в исследовании Доброхотовой Ю. Э. и соавт., где при аналогичном периоде наблюдения эффективность терапии с использованием иммуномодулятора была сопоставимой (44,2%) [24].

Статистический анализ подтвердил, что комбинация иммуномодулятора с прогестероном и антибактериальными средствами обладает синергетическим эффектом. У пациенток, получавших такую схему, шансы на наступление самостоятельной беременности возрастали в 3 раза, а после процедуры ЭКО — в 2 раза по сравнению с группой, где применялась только АБ-терапия. Вероятность живорождения при этом увеличивалась в 2,7 раза.

В то же время добавление только прогестерона к стандартной антибактериальной терапии не показало дополнительных преимуществ в прегравидарной подготовке.

Эта схема не привела к статистически значимому повышению частоты наступления беременности и не повлияла на показатель живорождений.

Особого внимания заслуживает когорта пациенток с длительностью бесплодия, превышающей 5 лет. Пролонгированное течение патологии сопряжено с истощением резервных возможностей репродуктивной системы, что клинически проявляется в ограниченной эффективности стандартных вмешательств. Подтверждением служат результаты группы монотерапии антибиотиками: частота наступления беременности здесь не превысила 11,2%, а доля живорождений оказалась критически низкой — 7,8%. Введение в схему лечения препарата иммуномодулятора (независимо от применения прогестерона) позволило достичь статистически значимого улучшения показателей (19,6% и 17,8% соответственно). Таким образом, применение данного комбинированного протокола увеличивало вероятность рождения живого ребенка в 2,5 раза относительно контрольной группы.

Проведенный анализ демонстрирует, что включение иммуномодулятора в схему прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом обеспечивает значимое снижение частоты неблагоприятных акушерских исходов. В группе женщин, получавших данную терапию, риск самопроизвольных выкидышей снижался на 42%, а вероятность наступления преждевременных родов — на 36%.

Наибольшая эффективность была отмечена при использовании комбинированного протокола, объединяющего иммуномодулятор, антибактериальные препараты и прогестерон. В сравнении с изолированной антибактериальной терапией, указанная схема позволяла снизить риск выкидыша в первом триместре в 7 раз. Аналогичным образом, вероятность преждевременных родов при таком подходе уменьшалась в 3 раза.

В отличие от комплексной терапии, монотерапия прогестероном не оказывала статистически значимого влияния на частоту прерывания беременности или преждевременных родов.

Согласно данным систематического обзора, объединившего результаты 41 исследования, концентрация прогестерона в сыворотке крови женщин с необъяснимым бесплодием в лютеиновую фазу цикла не имела статистически значимых отличий от аналогичного показателя в группе здоровых лиц. Вместе с тем, у пациенток с бесплодием было зафиксировано повышение сосудистого сопротивления в малом

тазу на фоне снижения перфузии эндометрия и субэндометриальной зоны [25].

Авторы мета-анализа также отмечают, что у данной категории больных наблюдается сниженная экспрессия рецепторов к прогестерону и нарушение его утилизации тканями [25]. По мнению исследователей, именно эти факторы способствуют нарушению рецептивности эндометрия.

Полученные результаты дают основание полагать, что низкая эффективность добавления препаратов прогестерона в комплексные схемы лечения может быть связана не с их собственной несостоятельностью, а с исходно нарушенной рецептивностью эндометрия. Ключ к пониманию этой проблемы предоставляют данные исследования Ю. Э. Доброхотовой и соавт., которые продемонстрировали, что применение иммуномодулятора способствует значительной активации экспрессии рецепторов к прогестерону: в 3 раза в эпителиальном и в 2,7 раза в стромальном компоненте эндометрия [24].

Следовательно, можно предположить, что в основе терапевтического действия лежит восстановление фундаментальной способности тканей реагировать на эндогенный прогестерон. Эта гипотеза находит подтверждение в исследованиях, где центральную роль в эффективности лечения отводят нормализации экспрессии факторов врожденного иммунитета. Активация данного каскада способствует подавлению хронического воспалительного процесса, что в итоге ведет к восстановлению рецептивности эндометрия [26]. Именно поэтому простое назначение экзогенного прогестерона, без предварительной патогенетической коррекции состояния эндометрия, не приводит к статистически значимому улучшению ни частоты наступления беременности, ни ее исхода.

Параллельно, применение иммуномодулятора индуцирует процесс ангиогенеза, что подтверждается существенным повышением плотности сосудистой сети эндометрия. Клиническая эффективность данной стратегии была продемонстрирована в группе пациенток с длительностью бесплодия от 1,5 до 9 лет, где показатель частоты наступления беременности составил 44,2% [26].

Как демонстрирует исследование Ищенко А. И. с соавт., продолжительность бесплодного периода является критическим фактором, определяющим потенциал восстановления фертильности. Установлено, что при длительности хронического эндометрита (ХЭ) свыше 5,5 лет развивается истощение компенсаторных резервов эндометрия, ответственных

за его имплантационную способность. Данный процесс сопровождается формированием атрофических изменений и приводит к глубокому, зачастую необратимому, нарушению рецептивности слизистой оболочки матки [27].

Применение иммуномодулятора позволяет добиться положительных результатов даже в этой прогностически неблагоприятной группе. Проведенный анализ показывает, что у пациенток с длительным течением ХЭ такая терапия повышает вероятность наступления беременности в 3 раза, а шанс рождения живого ребенка — в 2,5 раза.

Комплексный протокол, включающий иммуномодулятор и прогестерон, оказывает положительное влияние на состояние эндометрия, создавая условия для адекватной инвазии трофобласта и последующего формирования плаценты. На фоне такого лечения течение гестации характеризуется большей стабильностью. По сравнению с изолированной антибактериальной терапией, риски развития преэклампсии, хронической гипоксии и задержки роста плода снижаются в два раза.

Полученные в исследовании данные, свидетельствующие о высокой клинической эффективности, подтверждают правильность выбранной лечебной тактики. Данный метод

был разработан для устранения иммунного дисбаланса при хроническом эндометрите и заключался в локальном применении иммуномодулирующего комплекса экзогенных цитокинов.

Заключение

Следовательно, применение препарата, механизм действия которого связан с модуляцией цитокиновой активности, повышает эффективность терапии и улучшает прогноз у пациенток с хроническим эндометритом и сопутствующим бесплодием.

Клиническая эффективность примененной комплексной схемы проявилась на двух уровнях. На этапе имплантации было зафиксировано статистически значимое увеличение частоты наступления беременности в сравнении с контролем (антибактериальная монотерапия). На этапе вынашивания терапия продемонстрировала способность снижать риски развития осложнений, таких как преэклампсия, гипоксия и задержка роста плода, одновременно с уменьшением частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Синергия этих эффектов в конечном счете определила значительный прирост в показателе живорождений.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Одесская, д. 54, 625023, г. Тюмень, Россия) протокол № 15 от 12.04.2025.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Суханов А.А. — разработка идеи и концепции исследования; Обрядов М.А., Кукарская Е.Ю. — сбор и обработка данных; Обрядов М.А. — написание текста статьи, редактирование рукописи.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Odesskaya str., 54, 625023, Tyumen, Russia) protocol No. 15 of 04/12/2025.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Anton A. Sukhanov — development of the idea and concept of the study; Mikhail A. Obryadov and Ekaterina Yu. Kukarskaya — data collection and processing; Mikhail A. Obryadov — writing the article and editing the manuscript.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are properly investigated and resolved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, Li TC. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78-83. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.201709.008>
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>
3. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, Resta L, de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;108(2):289-295.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>
4. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>
5. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Эпидемиология женского бесплодия и опыт восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом в Тюменском регионе. *Проблемы репродукции*. 2023;29(3):98-107. [Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. Epidemiology of female infertility and the experience of recovery of reproductive function in patients with chronic endometritis in the tyumen region. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(3):98-107. (In Russian) <https://doi.org/10.17116/repro20232903198>]
6. Лебедев В.А., Машков В.А., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент*. 2012;10(5):30-38. [Lebedev V.A., Mashkov V.A., Klindukhov I.A. Modern principles of therapy for patients with chronic endometritis. *Difficult Patient*. 2012;10(5):30-38. (in Russian)]
7. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672-7. <https://doi.org/10.1111/aji.12508>
8. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>
9. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
10. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, Ishikawa T. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5). <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
11. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камилова Д.П., Силантьева Е.С., Михалева Л.М., Мелехина И.Д. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. *Трудный пациент*. 2020;18(4):43-48. [Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamilova D.P., Silantjeva E.S., Mikhaleva L.M., Melekhina I.D. Secrets of the pathogenesis of repeated implantation failures. *Difficult patient*. 2020;18(4):43-48. (in Russian) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10030>]
12. Зуев В.М., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Джибладзе Т.А., Жаров Е.В., Монтанино М.О. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):157-165. [Zuev V.M., Kalinina E.A., Kukushkin V.I., Dzhibladze T.A., Zharov E.V., Montanino M.O. Innovative Laser Technologies in the Diagnosis and Treatment of 'Problematic' Endometrium in Reproductive Medicine. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):157-165. (in Russian) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.157-165>]
13. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Обьедкова К.В., Гзгян А.М., Коган И.Ю. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2022;(S3):16-26. [Tapisckaya N.I., Tolibova G.Kh., Obedkova K.V., Gzgyan A.M., Kogan I.Yu. Algorithm for the diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Obstetrics and Gynaecology*. 2022;(S3):16-26. (in Russian)]
14. Pantos K, Simopoulou M, Maziotis E, Rapani A, Grigoriadis S, Tsioulou P, Giannelou P, Nitsos N, Tzonis P, Koutsilieris M, Sfakianoudis K. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>
15. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(8):1797-1813. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>
16. Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A, Nakao K, Juen H, Takamizawa S, Ojira Y, Nakagawa K, Sugiyama R. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun Inflamm Dis*. 2020;8(4):650-658. <https://doi.org/10.1002/iid3.354>
17. Pourmoghadam Z, Abdolmohammadi-Vahid S, Pashazadeh F, Aghebati-Maleki L, Ansari F, Yousefi M. Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells on the pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020; 137:103077. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.103077>
18. Deng H, Wang S, Li Z, Xiao L, Ma L. Effect of intrauterine infusion of platelet-rich plasma for women with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2144177. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2144177>

19. Дикке Г.Б., Суханов А. А. Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями. Фарматека. [Dicke G.B., Sukhanov A.A. Local therapy with a complex of exogenous cytokines in patients with recurrent viral and bacterial infections. Pharmateka. 2021;28(6):44-50. (in Russian) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.6.44-50>]
20. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 927-931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>
21. Kato H, Yamagishi Y, Hagihara M, Hirai J, Asai N, Shibata Y, Iwamoto T, Mikamo H. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. *J Infect Chemother*. 2022; 28(5): 610-615. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.01.001>
22. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Idraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014;21(5):640-7. <https://doi.org/10.1177/1933719113508817>
23. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79 (1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>
24. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Ильязов Т.К., Рассохина О.В. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019; 12: 98-104. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skal'naya V.S., Ilyazov T.K., Rassokhina O.V. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2019;12:98-104 (In Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12>]
25. Raperport C, Chronopoulou E, Homburg R, Khan K, Bhide P. Endogenous progesterone in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2022; 27. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02689-5>
26. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:119-126. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology*. 2021;2:119-126 (In Russian) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126>]
27. Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А., Демур Т.А., Коссович Ю.М. Клинико-анамнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. *Вестник РАМН*. 2018;73(1):5-15. [Ishchenko A.I., Unanyan A.L., Kogan E.A., Demura T.A., Kossovich Yu.M. Clinical and anamnestic, immunological, echographic and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with reproductive dysfunction. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (1):5-15 (In Russian) <https://doi.org/10.15690/vramn927>]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Суханов Антон Александрович — доктор медицинских наук, заведующий отделением гинекологии, Перинатальный центр; доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России

Адрес: 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1

625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

E-mail: such-anton@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Обрядов Михаил Андреевич — ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: Mikhail_obryadov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8518-1800>

Адрес: 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Кукарская Екатерина Юрьевна — врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-7581>

Адрес: 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1

Anton A. Sukhanov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Center; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia

E-mail: such-anton@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Address: 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1

625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54.

Mikhail A. Obryadov — Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia

Address: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54

E-mail: Mikhail_obryadov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8518-1800>

Ekaterina Yu. Kukarskaya — obstetrician-gynecologist. Gynecology Department, Perinatal Center

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-7581>

Address: 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1



Оригинальная статья

О роли эритропоэтина и грелина при предлежании и вращении плаценты

Ю.С. Чуланова², Е.Г. Сяндюкова^{1,2}, С.Л. Сашенков¹, В.С. Чулков³, Е.С. Головнева¹, Б.И. Медведев^{1,2}, Наймушина Ю.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

²Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Черкасская, д. 2, г. Челябинск, 454052, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», ул. Большая Санкт-Петербургская, д.41, г. Великий Новгород, 173003, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Аномальное прикрепление плаценты является причиной массивного акушерского кровотечения, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Патогенез вращающейся плаценты на сегодняшний день неизвестен, абсолютных инструментальных и сывороточных тестов для точной диагностики placenta accreta spectrum (PAS) не существует, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить плацентарную экспрессию эритропоэтина и грелина при патологическом прикреплении плаценты.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование плаценты женщин, родоразрешенных в стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск (53 препарата): группа 1 — 21 препарат плаценты нормально расположенной, группа 2 — 17 препаратов плаценты предлежащей без признаков PAS, группа 3 — 15 препаратов PAS (7 случаев placenta accreta, 5 — placenta increta, 3 — placenta percreta, степень инвазии 3a). Методом иммуногистохимии изучена экспрессия эритропоэтина (ЭПО) и грелина в плаценте.

Результаты исследования. При вращении плаценты экспрессия ЭПО в макрофагах стромы ворсин плаценты была статистически значимо выше, чем в группе контроля. Кроме того, при placenta accreta зарегистрирована отчетливая тенденция к увеличению количества клеток синцитиотрофобласта, положительно экспрессирующих ЭПО. При аномальном прикреплении плаценты (особенно при вращении плаценты) экспрессия грелина в клетках симпластотрофобласта оказалась статистически значимо выше таковой группы контроля. Число макрофагов стромы ворсин, экспрессирующих грелин, при PAS значительно превышало аналогичный показатель при предлежании плаценты и ее нормальной локализации. Плацентарная экспрессия грелина и эритропоэтина в амниотическом эпителии и децидуальных клетках не различалась в разных группах.

Заключение. При приращении плаценты экспрессия эритропоэтина и грелина в макрофагах стромы ворсин была статистически значимо выше таковой при нормальной плацентации. При placenta accreta регистрируется отчетливая тенденция к нарастанию экспрессии эритропоэтина и грелина в симпластотрофобласте. В качестве перспективных сывороточных биомаркеров вращающейся плаценты нами предлагается использование сывороточных показателей эритропоэтина и грелина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эритропоэтин, грелин, предлежание и вращение плаценты

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чуланова Ю.С., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Чулков В.С., Головнева Е.С., Медведев Б.И., Наймушина Ю.В. О роли эритропоэтина и грелина при предлежании и вращении плаценты. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 72–81. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2025-2-5-72-81>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Чуланова Юлия Сергеевна — врач акушер-гинеколог Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Черкасская, д. 2, г. Челябинск, 454052, Россия. E-mail: y.chul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>

Получена: 27.10.2025. Принята к публикации: 18.11.2025

© Чуланова Ю.С., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Чулков В.С., Медведев Б.И., Наймушина Ю.В.

Original article

On the role of erythropoietin and ghrelin in placenta previa and placenta accrete

Yulia S. Chulanova², Elena G. Syundyukova^{1,2}, Sergey L. Sashenkov¹, Vasily S. Chulkov³, Elena S. Golovneva¹, Boris I. Medvedev^{1,2}, Yuliana V. Naymushina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo street, 64

² Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454052 Russia, Chelyabinsk, Cherkasskaya street, 2

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslav the Wise Novgorod State University”, 173003 Russia, Veliky Novgorod, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya street, 41

ABSTRACT

Summary. Abnormal placental insertion is a cause of massive obstetric hemorrhage, maternal and perinatal morbidity, and mortality. The pathogenesis of placenta accreta is currently unknown, and there are no definitive instrumental or serum tests for the precise diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS), which underpins the relevance of this study.

The purpose of the study. To study placental expression of erythropoietin and ghrelin in pathological placental attachment.

Materials and methods. A morphological study of the placenta of women who gave birth in the inpatient department of the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation in Chelyabinsk was conducted (53 specimens): group 1 — 21 specimens of normally located placentas, group 2 — 17 specimens of placenta previa without signs of placenta accreta, group 3 — 15 specimens of placenta previa (7 cases of placenta accreta, 5 — placenta increta, 3 — placenta percreta, invasion degree 3a). The expression of erythropoietin (EPO) and ghrelin in the placenta was studied using immunohistochemistry.

Results and discussion. In placenta accreta, EPO expression in placental villous-stromal macrophages was statistically significantly higher than in the control group. Furthermore, in placenta accreta, a clear trend toward an increase in the number of syncytiotrophoblast cells positively expressing EPO was recorded. In abnormal placental attachment (especially in placenta accreta), ghrelin expression in syncytiotrophoblast cells was statistically significant.

antly higher than that in the control group. The number of villous-stromal macrophages expressing ghrelin in PAS significantly exceeded that in placenta previa and its normal location. Placental expression of ghrelin and erythropoietin in the amniotic epithelium and decidual cells did not differ between the groups.

Conclusions. In placenta accreta, erythropoietin and ghrelin expression in villous-stromal macrophages was statistically significantly higher than in normal placentation. In placenta accreta, a clear trend toward increased erythropoietin and ghrelin expression in the syncytiotrophoblast was recorded. We propose the use of serum erythropoietin and ghrelin levels as promising serum biomarkers for placenta accreta.

KEYWORDS: erythropoietin, ghrelin, placenta previa and placenta accreta

FOR CITATION: Chulanova Yu.S., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L., Chulkov V.S., Medvedev B.I., Naymushina Yu.V. On the role of erythropoietin and ghrelin in placenta previa and placenta accrete. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 72–81. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-72-81> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Yulia S. Chulanova — obstetrician-gynecologist at the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Cherkasskaya St., 2, Chelyabinsk, 454052, Russia. E-mail: y.chul@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>

Received: 27.10.2025. Accepted: 18.11.2025

© Chulanova Yu.S., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L., Chulkov V.S., Medvedev B.I., Naymushina Yu.V., 2025

Введение

Приращение плаценты (placenta accreta spectrum, PAS) — это патологическая инвазия плаценты в стенку матки, которое при родоразрешении приводит к массивному кровотечению [1, 2, 3]. Частота патологического прикрепления плаценты в настоящее время увеличивается, что, в основном, связано с высоким числом оперативных вмешательств на матке, особенно операций кесарева сечения [4, 5, 6]. PAS ассоциировано с катастрофическим кровотечением, расширением объема операции, реанимационными мероприятиями, переливанием компонентов крови, смертностью, неблагоприятными отдаленными последствиями, недоношенностью новорожденного [1, 2]. Основным методом диагностики вращающейся плаценты является ультразвуковое исследование матки [5]. При этом достаточно часто регистрируются дефекты антенатальной диагностики заболевания, что значительно увеличивает риски неблагоприятных исходов при родоразрешении [4, 6]. Приоритетным вектором современных исследований является поиск эффективных сывороточных маркеров placenta accreta, однако в связи с тем, что патогенез патологии не известен, высокочувствительные и специфичные предикторы вращающейся плаценты до сих пор не выделены. Поэтому расширение представлений о патоморфологических

особенностях placenta accreta с акцентуацией внимания на плацентарной экспрессии таких факторов роста как эритропоэтин (ЭПО) и грелин, обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — изучить плацентарную экспрессию эритропоэтина и грелина при патологическом прикреплении плаценты.

Материалы и методы

В проспективном (наблюдательном) когортном исследовании приняли участие 70 женщин, которые были родоразрешены в акушерском стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (главный врач к.м.н. М.В. Полинов). Критерии включения: диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, мочевыделительной системы в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, туберкулез, ментальные расстройства и психические заболевания, наркомания, алкоголизм. Исследование одобрено Этической комиссией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 06.01.2019). Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно клиническим рекомендациям

Министерства здравоохранения России (<https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>). В зависимости от наличия предлежания и вrastания плаценты выделены следующие группы: группа 1 (контроль) — 28 беременных с нормальным расположением плаценты, группа 2 — 25 женщин с предлежанием плаценты, группа 3 — 17 пациенток с предлежанием и вrastанием плаценты (8 случаев placenta accreta, 5 — placenta increta, 4 — placenta percreta, степень инвазии 3a) [14]. В результате исследования изучены особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин, исходы беременности и родов. Морфологическое исследование препаратов плаценты проведено у 53 пациенток: группа 1 — 21 препарат, группа 2 — 17, группа 3 — 15 (7 случаев placenta accreta, 5 — placenta increta, 3 — placenta percreta, степень инвазии 3a) в Челябинском областном патологоанатомическом бюро (начальник к.м.н. Г.В. Сычугов) и в Челябинском областном патологоанатомическом бюро и отделе поисковых исследований ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины», г. Челябинск (директор д.м.н. Ж.А. Ревель-Муроз). Для изучения плацентарной экспрессии ЭПО и грелина использовался иммуногистохимический метод с изучением структур плаценты (клетки синцитиотрофобласта, децидуальной ткани и амниотического эпителия, макрофаги), которые дают положительную реакцию на обработку первичными специфическими антителами к ЭПО (EPO antibody Rabbit Polyclonal WB, U.S.A.) и грелину (Ghrelin antibody Rabbit Polyclonal WB, U.S.A.). Морфометрические исследования проводили в 10 случайно выбранных полях зрения (увеличение 400), число клеток, экспрессирующих ЭПО и грелин, подсчитывали на 1 мм².

Статистические методы исследования выполнены с помощью пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), непрерывные переменные — в виде медианы и межквартильного размаха [Me (Q1-Q3)]. При сравнении количественных показателей трех независимых групп применялся критерий Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$) последующим попарным сравнением групп с помощью U-критерия Манна-Уитни и поправкой Бонферрони ($p < 0,017$), качественных показателей — критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Фишера (при анализе ячеек таблицы с числом наблюдений менее 5) с поправкой Бонферрони ($p < 0,017$).

Результаты исследования:

В результате иммуногистохимического исследования (Таблица 1) выявлено, что при вrastании плаценты экспрессия ЭПО в макрофагах стромы ворсин плаценты была статистически значимо выше, чем в группе контроля. Кроме того, при placenta accreta зарегистрирована отчетливая тенденция к увеличению количества клеток синцитиотрофобласта, положительно экспрессирующих ЭПО. В клетках амниотического эпителия и децидуальной ткани экспрессия ЭПО была одинаковой во всех группах.

При аномальном прикреплении плаценты (особенно при вrastании плаценты) экспрессия грелина (Таблица 2) в клетках симпластотрофобласта оказалась статистически значимо выше таковой группы контроля. Число макрофагов стромы ворсин, экспрессирующих грелин, при PAS значительно превышало аналогичный показатель при предлежании плаценты и ее нормальной локализации.

Таблица 1. Плацентарная экспрессия ЭПО (количество клеток /мм²) у обследованных женщин, Me (Q1-Q3)
Table 1. Placental EPO expression (cell count/mm²) in the examined women, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	p
Клетки синцитиотрофобласта	95,5 (71,8-104,8)	94 (79,5-114) $p_{1-2} = 0,474$	105 (85,5-117,3) $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,218$	0,094
Макрофаги стромы ворсин	10,5 (8-17,5)	15 (13-19,5) $p_{1-2} = 0,028$	17 (15-21) $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,291$	0,010
Клетки амниотического эпителия	21 (15,5-26)	15 (11,5-2)	18 (15,8-20,5)	0,240
Клетки децидуальной ткани	54,5 (44,5-76,3)	58 (38,5-80,0)	63 (54,3-79,5)	0,538

p — критерий Краскела-Уоллиса;
 p_{1-2} ; p_{1-3} ; p_{2-3} — критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

Таблица 2. Плацентарная экспрессия грелина (количество клеток /мм²) у обследованных женщин, Ме (Q1-Q3)

Table 2. Placental ghrelin expression (cell count/mm²) in the examined women, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	p
Клетки синцитиотрофобласта	62 (46,5-74)	78 (61,5-95,5) p ₁₋₂ = 0,013	98 (78,5-113) p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,020	< 0,001
Макрофаги стромы ворсин	17 (13-21)	18 (14,5-21,5) p ₁₋₂ = 0,617	23 (18,5-24,5) p ₁₋₃ = 0,012 p ₂₋₃ = 0,011	0,016
Клетки амниотического эпителия	19 (16,5-24)	18 (11-21)	19 (17,75-25,5)	0,207
Клетки децидуальной ткани	55 (47,5-66,5)	51 (42-58,5)	51 (43,8-60,8)	0,534

p — критерий Краскела-Уоллиса;
p₁₋₂; p₁₋₃; p₂₋₃ — критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

Плацентарная экспрессия грелина в амниотическом эпителии и децидуальных клетках не различалась в разных группах.

Обсуждение

Placenta accreta является жизнеугрожающим акушерским осложнением, что связано с высокими рисками катастрофического кровотечения [1, 2]. Для повышения качества диагностики данной патологии в фокусе современных научных исследований остается поиск дополнительных к ультразвуковым критериям PAS эффективных сывороточных маркеров [8, 9, 10, 11]. Обсуждается участие белка-дедикатора цитокиназа 4 (DOCK4) в регуляции глубины инвазии ворсин трофобласта [8]. Отмечено, что изменение соотношения сывороточных показателей растворимой fms-подобной тирозинкиназа-1 (sFlt1) и плацентарного фактора роста ассоциировано со снижением плацентарной экспрессии sFlt1 [16]. В качестве потенциальных предикторов placenta accreta предлагается использовать показатели сыворотки матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов, их ингибиторов и кисспептина 1 [10]. При этом исследования, посвященные изучению сывороточных прогностических маркеров PAS, немногочисленные, а их результаты противоречивые [11].

Эритропоэтин человека (ЭПО) — это N-связанный гликопротеин, состоящий из 166 аминокислот, который вырабатывается в почках во взрослом возрасте и действует как пептидный гормон и гемопоэтический фактор роста (ГФР), стимулируя эритропоэз костного мозга. Выработка ЭПО активируется гипоксией и регулируется посредством

кислород-чувствительной петли обратной связи. Экспрессия ЭПО и его рецептора обнаружена в нейронах, глиальных и эндотелиальных клетках, в селезенке, легких, сердечной ткани, органах репродукции. Обсуждаются различные плеотропные эффекты ЭПО, включая противовоспалительные, антиапоптотические, антиоксидантные и антифиброзные компоненты [12, 13, 14, 15]. Изучается значение ЭПО в регуляции процессов инвазии плодного яйца и трансформации спиральных артерий матки [13, 14, 15]. На ранних сроках беременности в межворсинчатом пространстве плаценты регистрируется кислород дефицитное состояние, что связано с ограничением притока материнской крови из-за сформировавшихся в просвете спиральных артерий «trophoblast plugs» [16]. Ишемический статус хориона ассоциируется с увеличением экспрессии гипоксией индуцированного фактора-1 α и, вторично, продукции ЭПО, с последующей активацией процессов эритропоэза, ангиогенеза и нарастанием транспорта кислорода в хорионе [17]. Обсуждается участие ЭПО в качестве фактора роста в развитии аномальной инвазии плаценты [7], однако такие сведения единичны. Согласно результатам нашего исследования, экспрессия ЭПО в макрофагах стромы ворсин плаценты при ее вращении значительно превышала таковую в группе контроля. В placenta accreta выявлена отчетливая тенденция к увеличению числа клеток симпластотрофобласта, экспрессирующих ЭПО. Предполагается, что неадекватная васкуляризация в области рубца на матке [18] в ранние сроки беременности становится причиной длительно сохраняющихся инвазивных резервов трофобласта за счет повышенной

экспрессии гипоксией индуцированного фактора-1 α и ЭПО [14, 15], и, как следствие, аномальной инвазии ворсин плаценты.

Грелин — эндогенный лиганд рецептора грелина, ранее известного как рецептор стимулятора секреции гормона роста. Этот гормон в основном вырабатывается эндокринными клетками слизистой оболочки желудка [19, 20]. Клетки, продуцирующие грелин, присутствуют и в других органах тела. Грелин обладает широким спектром физиологических эффектов, таких как стимуляция секреции гормона роста, желудочной секреции, моторики желудочно-кишечного тракта и потребления пищи, регуляция кардиоваскулярной и репродуктивной систем, гомеостаза глюкозы и инсулина, формирования костной ткани, а также ингибирование воспалительных процессов и стресса [20, 21, 22, 23, 24]. Плацентарная экспрессия грелина зарегистрирована в хорионе с ранних сроков беременности в цито- и синцитиотрофобласте [22]. Введение антагониста грелина в момент имплантации плодного яйца ассоциировано с рисками гибели плодного яйца, что связано с повышением экспрессии в тканях матки эндотелиальная и индуцируемой формы синтазы оксида азота, нитротирозина, провоспалительных цитокинов 6 и 17, матриксной металлопротеиназы 9, рецептора адгезии нейтрофилов дендритных клеток, увеличением популяции натуральных киллеров, а также снижением экспрессии противовоспалительного цитокина 10 [22]. При использовании грелина блокируется экспрессия индукторов апоптоза BAX и sFIt1 в плаценте с увеличением представительства антиапоптотического белка Bcl-2 и уровня плацентарного фактора роста,

нормализация процессов апоптоза и инвазии клеток трофобласта [25]. Нельзя исключить участие грелина, как антиапоптотического, противовоспалительного, проангиогенного маркера [22, 25, 26], в патогенезе аномальной плацентации. Согласно результатам настоящего исследования, при патологическом прикреплении плаценты (особенно при PAS) экспрессия грелина в клетках синцитиотрофобласта была статистически значимо выше группы контроля. При вращении плаценты число макрофагов стромы ворсин, экспрессирующих грелин, значительно превышало аналогичный при предлежании плаценты и ее нормальной локализации.

Ограничения исследования. В доступных источниках научных публикаций результаты исследования экспрессии эритропоэтина и грелина в плаценте при ее предлежании и вращении отсутствуют. Для понимания роли эритропоэтина и грелина в формировании патологической плацентации необходимо продолжить исследования с большей выборкой участников.

Заключение

При приращении плаценты экспрессия эритропоэтина и грелин в макрофагах стромы ворсин была статистически значимо выше таковой при нормальной плацентации. При placenta accreta регистрируется отчетливая тенденция к нарастанию экспрессии эритропоэтина и грелина в симпластотрофобласте. В качестве перспективных сывороточных биомаркеров вращающейся плаценты нами предлагается использование сывороточных показателей эритропоэтина и грелина.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Этической комиссией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул Воровского, д. 64, г.Челябинск, 454141, Россия), протокол №1 от 06.01.2019.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, protocol №1 dated 06.01.2019.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.Г. Сяндюкова — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, *С.Л. Сашенков* — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, *В.С. Чулков* — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, *Ю.С. Чуланова, Ю.В. Наймушина* — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, *Е.С. Головнева* — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, *Б.И. Медведев* — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena G. Syundyukova — development of study design, selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, checking of critical content, approval of the manuscript for publication, *Sergey L. Sashenkov* — development of study design, review of publications on the topic of the article, checking of critical content, approval of the manuscript for publication, *Vasily S. Chulkov* — checking of critical content, approval of the manuscript for publication, *Yulia S. Chulanova, Yuliana V. Naymushina* — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing of the manuscript, *Elena S. Golovneva* — checking of critical content, approval of the manuscript for publication, *Boris I. Medvedev* — checking of critical content, approval of the manuscript for publication.

All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сухих Г.Т., Шмаков Р.Г., Курцер М.А., Баринов С.В., Чупрынин В.Д., Михеева А.А. и др. Хирургическое лечение при вращении плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование). *Акушерство и гинекология*. 2024; 1: 50-66. [Sukhih G.T., Shmakov R.G., Kurtser M.A., Barinov S.V., Chuprynin V.D., Mikheeva A.A. et al. Surgical treatment for placenta accreta in Russian Federation (a pilot multicenter study). *Obstetrics and Gynecology*. 2024; 1: 50-66. (in Russ.)] <https://doi.org/10.18565/aig.2023.306>
2. Сяндюкова Е.Г., Чуланова Ю.С., Сашенков С.Л., Медведев Б.И., Узлова Т.В. Предлежание и вращение плаценты: вопросы диагностики и акушерской тактики. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022; 22(3): 12-20. [Syundyukova E.G., Chulanova Yu.S., Sashenkov S.L., Medvedev B.I., Uzlova T.V. Placenta previa and accreta: issues of diagnostics and obstetrics tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist*. 2022; 22(3): 12-20. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/ro-sakush20222203112>
3. Марченко Р.Н., Кукарская И.И. Вращение плаценты: принципы коррекции послеродовых кровотечений. *Доктор.Ру*. 2022; 21(1): 18-20. [Marchenko R.N., Kukarskaya I.I. Placenta accreta: principles of correction of postpartum hemorrhage. *Doctor.Ru*. 2022; 21(1): 18-20. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-1-18-20>
4. Donovan B.M., Shainker S.A. Placenta accreta spectrum. *Neoreviews*. 2021; 22(11): 722-733. <https://doi.org/10.1542/neo.22-11-e722>
5. Horgan R., Abuhamad A. Placenta accreta spectrum: prenatal diagnosis and management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2022; 49(3): 423-438. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.02.004>
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Патологическое прикрепление плаценты (Предлежание и вращение плаценты). М.; 2023. 47 с. <https://base.garant.ru/406953720/> (дата обращения 20.10.2025 г) [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Pathological attachment of the placenta (Placenta previa and placenta accreta). Moscow; 2023. 47 p. (in Russ.)] <https://base.garant.ru/406953720/> (accessed October 20, 2025)]
7. Yu H.Y., Gumusoglu S.B., Cantonwine D.E., Carusi D.A., Gurnani P., Schickling B. et al. Circulating microparticle proteins predict pregnancies complicated by placenta accreta spectrum. *Scientific Reports*. 2023; 12(1): 21922. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24869-0>
8. McNally L., Zhou Y., Robinson J.F., Zhao G., Chen L., Chen H. et al. Up-regulated cytotrophoblast DOCK4 contributes to over-invasion in placenta accreta spectrum. *Proceedings of the Nation Academy of Science*. 2021; 117(27): 15852-15861. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920776117>
9. Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Морозова Р.В., Задорная О.И., Донцова М.В., Кривоносова Н.В. и др. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе вращающейся плаценты у женщин с предлежанием плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2022; 9: 42-53. [Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Morozova R.V.,

- Zadornaya O.I., Dontsova M.V., Krivonosova N.V. et al. The role of angiogenesis factors in the pathogenesis of placenta accreta in women with placenta previa. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9: 42-53. (in Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.42-53>
10. Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Милованов А.П., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. Прогнозирование вращающейся плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии. *Доктор.Ру*. 2020; 19(1): 6-11. [Lukashevich A.A., Akseenenko V.A., Milovanov A.P., Dubovoy A.A., Nezhdanov I.G., Mozheiko L.N. Prediction of placenta accreta during pregnancy based on determination of serum pathology markers. *Doctor.Ru*. 2020; 19(1): 6-11. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11>
 11. Afshar Y., Dong J., Zhao P., Li L., Wang S., Zhang R. et al. Circulating trophoblast cell clusters for early detection of placenta accreta spectrum disorders. *Nature Communications*. 2021; 12(1): 4408. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24627-2>
 12. Tsiftoglou A.S. Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells*. 2021; 10 (8): 2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140>
 13. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. О значении эритропоэтина в механизмах формирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 12-17. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. On the importance of erythropoietin in the mechanisms of preeclampsia formation. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 4: 12-17. (in Russ.)] <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.12-17>
 14. Korokin M., Gureev V., Gudyrev O., Golubev I., Korokina L., Peresyapkina A. et al. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(18): 6759. <https://doi.org/10.3390/ijms21186759>
 15. Zhang J., Luo X., Huang C., Pei Z., Xiao H., Luo X. et al. Erythropoietin prevents LPS-induced preterm birth and increases offspring survival. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020; 84 (3): 13283. <https://doi.org/10.1111/aji.13283>
 16. Guettler J., Forstner D., Cvirn G., Maninger S., Brugger B., Nonn O. et al. Maternal platelets pass interstices of trophoblast columns and are not activated by HLA-G in early human pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021; 144: 103280. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103280>
 17. Albogami S.M., Al-Kuraishy H.M., Al-Maiah T.J., Al-Buhadily A.K., Al-Gareeb A.I., Alorabi M. et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective. *Current Hypertension Reports*. 2022; 24 (12): 687-692. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01225-1>
 18. Jansen C.H.J.R., Kastelein A.W., Kleinrouweler C.E., Van-Leeuwen E., De Jong K.H., Pajkrt E. et al. Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020; 99 (8): 983-993. <https://doi.org/10.1111/aogs.13834>
 19. Gajewska A., Strzelecki D., Gawlik-Kotelnicka O. Ghrelin as a biomarker of "Immunometabolic depression" and its connection with dysbiosis. *Nutrients*. 2023; 15(18): 3960. <https://doi.org/10.3390/nu15183960>
 20. Sato T., Ida T., Shiimura Y., Matsui K., Oishi K., Kojima M. Insights into the regulation of offspring growth by maternally derived ghrelin. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022; 13: 852636. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.852636>
 21. Davies J.S. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*. 2022; 118: 337-367. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.12.003>
 22. Luque E.M., Diaz-Lujan C.M., Paira D.A., de Loreda N., Torres P.J., Cantarelliet V.I. al. Ghrelin misbalance affects mice embryo implantation and pregnancy success by uterine immune dysregulation and nitrosative stress. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023; 14: 1288779. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1288779>
 23. Sakata I., Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2021; 28(2): 238-242. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000610>
 24. Ma Y., Zhang H., Guo W., Yu L. Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *FASEB Journal*. 2022; 36(9): 22508. <https://doi.org/10.1096/fj.202200634R>
 25. Shen J., Hu N., Wang Z., Yang L., Chen R., Zhang L. et al. Ghrelin alleviates placental dysfunction by down-regulating NF-kappaB phosphorylation in LPS-induced rat model of preeclampsia. *European Journal of Pharmacology*. 2024; 972: 176569. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176569>
 26. Socha M.W., Malinowski B., Puk O., Wartega M., Stankiewicz M., Kazdepka-Zieminska A. et al. The role of NF-κB in uterine spiral arteries remodeling, insight into the cornerstone of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(2): 704. <https://doi.org/10.3390/ijms22020704>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Чуланова Юлия Сергеевна — врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: y.chul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>
Адрес: 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2
Мобильный телефон: +7 (908) 085-83-54

Yulia S. Chulanova — obstetrician-gynecologist of the Clinic of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: y.chul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>
Address: 454052 Russia, Chelyabinsk, Cherkasskaya str., 2
Phone: +7 (908) 085-83-54

Сяндюкова Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: seg269@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>
Адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2
Мобильный телефон: +7 (982) 320-44-69

Сашенков Сергей Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: sashensl@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>
Адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Мобильный телефон: +7 (982) 314-39-62

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»
E-mail: vschulkov@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>
Адрес: 173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41
Мобильный телефон: +7 (922) 698-23-28

Головнева Елена Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии имени Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: micron30@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5752-4863>
Адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Мобильный телефон: +7 (922) 637-16-32

Elena G. Syundyukova — DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obstetrician-gynecologist of the Clinic of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: seg269@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>
Address: 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
454052 Russia, Chelyabinsk, Cherkasskaya str., 2
Phone: +7 (982) 320-44-69

Sergey L. Sashenkov — DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Normal Physiology named after Yu.M. Zakharova South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: sashensl@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>
Address: 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
Phone: +7 (982) 314-39-62

Vasily S. Chulkov — DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the Yaroslav the Wise Novgorod State University
E-mail: vschulkov@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>
Address: 173003 Russia, Veliky Novgorod, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya str., 41
Phone: +7 (922) 698-23-28

Elena S. Golovneva — DSc (Medicine), Professor of the Department of Normal Physiology named after Yu.M. Zakharova South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk
E-mail: micron30@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5752-4863>
Address: 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
Phone: +7 (922) 637-16-32

Медведев Борис Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: sea-gull6@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5633-6951>
Адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2
Мобильный телефон: +7 (908) 085-83-54

Наймушина Юлиана Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: lebedevareg@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-3501>
Адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Мобильный телефон: +7 (908) 085-83-54

Boris I. Medvedev — DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obstetrician-gynecologist of the Clinic of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: sea-gull6@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5633-6951>
Address: 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
454052 Russia, Chelyabinsk, Cherkasskaya str., 2
Phone: +7 (908) 085-83-54

Yuliana V. Naimushina — PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Faculty Surgery South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: lebedevareg@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-3501>
Address: 454141 Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
Phone: +7 (908) 085-83-54



Оригинальная статья

Оценка эффективности ведения беременных из группы критических акушерских состояний в стратегии снижения материнской смертности

Е.Н. Васильковская^{1,2}

¹Бюджетное учреждение «Окружная клиническая больница», ул. Калинина, 40, г. Ханты-Мансийск, 628012, Россия

²Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-мансийского автономного округа-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», ул. Мира, 40, г. Ханты-Мансийск, 628911, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В Российской Федерации (РФ) в 2021 году приказом Минздрава России утвержден Регламент и мониторинг критических акушерских состояний (КАС), осуществляющий внесение пациенток с КАС в специализированную систему и определена его роль в акушерской практике.

Цель. Доказать эффективность ранней диагностики и маршрутизации критических акушерских состояний в снижении показателя материнской смертности от акушерских кровотечений, преэклампсии и септических осложнений (от COVID-19) в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа- Югра.

Материалы и методы. На первом этапе проведено исследование демографических показателей в Российской Федерации (РФ), Уральском Федеральном округе (УФО) и Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) за последние 10 лет. На втором этапе проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование медицинской документации женщин в перинатальном центре (ПЦ) 3-го уровня. На третьем этапе в группу проспективного анализа, для оценки прогноза тяжелой ПЭ и определения сроков родоразрешения с учетом клиники ПЭ и показателей биохимического скрининга 1-го триместра, проведено исследование уровня ангиогенных факторов роста в 3 триместре беременности для определения прогноза тяжести ПЭ и сроков родоразрешения. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 (США) и StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020).

Результаты исследования. Структура КАС у беременных из медицинских организаций зоны ответственности перинатального центра ОКБ города Ханты-Мансийска в 2022 г. представлена в порядке убывания: ЭГЗ, в том числе заболеваниями, вызванными инфекцией SARS-CoV-2 (48,0%), преэклампсией (31,3%), акушерскими кровотечениями (11,2%), септическими осложнениями (7,8%). При этом в динамике за последнее десятилетие отмечено увеличение числа беременных, включенных в группу КАС с их маршрутизацией на родоразрешение в перинатальный центр города Ханты-Мансийска, что позволило за последние 9 лет не иметь случаев материнских потерь, в том числе от COVID-19 и ее осложнений. При этом число родов, как и повсеместно в УФО и РФ, имеет тенденцию к снижению: за последние 10 лет на — 31,1%. По данным с территории западной-медицинской зоны ХМАО индекс выживаемости составил 100%, индекс смертности равен нулю, в том числе от инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений.

Заключение. Имеющийся ресурс перинатального центра в составе многопрофильной больницы ХМАО, несмотря на увеличение возраста реализации репродуктивной функции пациенток, число беременных с коморбидной патологией, позволяет более

эффективно оказывать специализированную медицинскую помощь. Мультидисциплинарный подход к оценке тяжести пациенток с КАС, в том числе на фоне коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволил не допустить летальных материнских исходов у пациенток закрепленной территории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, критические акушерские состояния, мониторинг, массивные акушерские кровотечения, тяжелая преэклампсия, новая коронавирусная инфекция, профилактика, материнская смертность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Васильковская Е.Н. Оценка эффективности ведения беременных из группы критических акушерских состояний в стратегии снижения материнской смертности. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 82–93. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-82-93>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Васильковская Елена Николаевна — заместитель руководителя по акушерско-гинекологической помощи БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийск, тел.: +7 902 828-25-27, раб. тел.: +73467390402, E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

Получена: 16.10.2025. Принята к публикации: 18.11.2025

© Васильковская Е.Н., 2025

Original article

Evaluation of the effectiveness of care for pregnant women with critical obstetric conditions in the maternal mortality reduction strategy

Elena N. Vasilkovskaya^{1,2}

¹Budgetary Institution "District Clinical Hospital", 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

²Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra "Khanty-Mansiysk State Medical Academy", 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628911, Russia

ABSTRACT

Introduction. In the Russian Federation (RF), in 2021, the Ministry of Health of Russia approved the Regulations and Monitoring of Critical Obstetric Conditions (COC), which includes patients with COC in a specialized system and defines its role in obstetric practice.

Objective. To prove the effectiveness of early diagnosis and routing of critical obstetric conditions in reducing the maternal mortality rate from obstetric hemorrhage, preeclampsia, and septic complications (from COVID-19) in the western medical zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra.

Materials and methods. At the first stage, a study of demographic indicators was conducted in the Russian Federation (RF), the Ural Federal District (UFD), and the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (KhMAO) over the past 10 years. At the second stage, a single-center retrospective comparative study of the medical records of women in a level 3 perinatal center (PC) was conducted. At the third stage, a study of the level of angiogenic growth factors in the 3rd trimester of pregnancy was conducted in the prospective analysis group to assess the prognosis of severe PE and determine the timing of delivery, taking into account the clinical manifestations of PE and the indicators of biochemical screening in the first trimester.

Statistical analysis was performed using Statistica 10 (USA) and StatTech v. 2.8.4 (Stattech LLC, Russia, 2020).

Study results. The structure of obstetric complications among pregnant women from healthcare facilities within the Khanty-Mansiysk Regional Clinical Hospital's perinatal center's area of responsibility in 2022 is presented in descending order: EGD, including diseases caused by SARS-CoV-2 infection (48.0%), preeclampsia (31.3%), obstetric hemorrhage (11.2%), and septic complications (7.8%). Moreover, over the past decade, there has been an increase in the number of pregnant women classified as obstetric complications and referred for delivery to the Khanty-Mansiysk Perinatal Center, which has made it possible to avoid maternal losses, including those from COVID-19 and its complications, over the past 9 years. At the same time, the number of births, as elsewhere in the Ural Federal District and the Russian Federation, is declining; by 31.1% over the past 10 years. According to data from the western medical zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug, the survival rate was 100%, and the mortality rate was zero, including from SARS-CoV-2 infection and its complications.

Conclusion. The existing resources of the perinatal center at the Khanty-Mansi Autonomous Okrug Multidisciplinary Hospital, despite the increasing age of reproductive function of patients and the number of pregnant women with comorbid pathologies, allow for more effective provision of specialized medical care. A multidisciplinary approach to assessing the severity of CAS patients, including those with SARS-CoV-2 coronavirus infection, has prevented fatal maternal outcomes in patients in the assigned area.

KEYWORDS: pregnancy, critical obstetric conditions, monitoring, massive obstetric hemorrhage, severe preeclampsia, novel coronavirus infection, prevention, maternal mortality

FOR CITATION: Vasilkovskaya E.N. Evaluation of the effectiveness of care for pregnant women with critical obstetric conditions in the maternal mortality reduction strategy. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 82–93. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-82-93> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Elena N. Vasilkovskaya* — Deputy Head of Obstetrics and Gynecology at the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra Regional Clinical Hospital Phone: +7 902 828-25-27; +73467390402. E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

Received: 16.10.2025. Accepted: 18.11.2025
© Vasilkovskaya E.N., 2025

Введение

В условиях спада рождаемости и отрицательного прироста населения страны одним из важных направлений политики государства на предполагаемую перспективу действий до 2030 года, является снижение коэффициента перинатальных потерь и сохранение репродуктивного здоровья женщин и детей [1,2,4,5].

В современных условиях продолжающегося демографического кризиса естественная убыль населения в России, по данным Росстата, в 2023 году составила 4,0 на 1000 населения, а суммарный коэффициент рождаемости был отрицательным –1,42 [6]. За этот же период времени демографические показатели Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (ХМАО — Югра, ХМАО) показали, что естественная убыль населения в округе отсутствует, естественный прирост составил 4,7 на 1000 населения, однако, несмотря

на это естественный прирост за последние 10 лет снизился. Суммарный коэффициент рождаемости составил 1,66, при этом и этот показатель в динамике также снижается [7].

Определено, что большие акушерские синдромы (БАС) являются основой критических акушерских состояний (КАС) и выступают в качестве основных предикторов риска материнской и младенческой заболеваемости и смертности [8]. К группе КАС в акушерской практике были отнесены акушерские кровотечения, тяжелая преэклампсия (ПЭ) и другие осложнения беременности [9,10,11,12]. При этом в структуре материнской смертности (МС) на первом месте, в порядке ранжирования стоят экстрагенитальные заболевания [14,13,14,15].

Патофизиология КАС глобально изучена с позиций функциональных систем [16]. В акушерской науке и практике благодаря работам R. Romero (2009) была принята

концепция общности механизмов формирования тяжелых осложнений беременности, которая позволила взглянуть на роль плаценты и других провизорных органов с позиций плаценти-ассоциированных заболеваний [17]. К числу данных заболеваний, относится патология беременности, являющаяся причиной КАС [18,19,20,21,22]. При этом, на примере ПЭ, несмотря на то, что наши представления о природе и механизмах формирования данной патологии расширились, они далеки до окончательного понимания. Несмотря на это, появление ранних эффективных диагностических критериев и лечебных практик позволяет на будущее смотреть с некоторым оптимизмом [23,24,25,26].

Суммируя данные литературы об основных механизмах формирования ранней ПЭ, не вызывает сомнения тот факт, что в основе данного осложнения беременности лежит патология ангиогенеза и поверхностная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матки, приводящая к нарушению плацентарной перфузии с последующим формированием ангиогенного дисбаланса и эндотелиальной дисфункции — избыточной продукции антиангиогенных факторов, и недостаточной продукции проангиогенных факторов, и факторов роста [26,27,28,29]. Типичным представителем антиангиогенных факторов является растворимая *fms*-подобная тирозинкиназа 1 (*sFlt-1*), а проангиогенных факторов — плацентарный фактор роста (*PlGF*) [26]. Комплексное исследование маркеров ангиогенеза — отношение растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы 1 к плацентарному фактору роста, (*sFlt-1/PlGF*) совместно к общепринятым маркерам первого пренатального скрининга в рамках Фонда медицины плода или в III триместре беременности, при своевременной маршрутизации, позволяет прогнозировать развитие ПЭ тяжелой степени, и добиться улучшения перинатальных исходов [26,27,28]. Исторически сложилось, что исследование негативных факторов риска приводило к разработке конструктивных методов их устранения и профилактики. В связи с вышесказанным определена актуальность нашего исследования.

Цель — доказать эффективность ранней диагностики критических акушерских состояний и маршрутизации пациенток с КАС в снижении показателя материнской смертности от акушерских кровотечений, преэклампсии и септических осложнений (от COVID-19) в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа-Югра.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в три этапа. На первом этапе проведена оценка демографических показателей в РФ, УФО, ХМАО за последние 10 лет.

На втором этапе проведено ретроспективное сравнительное исследование путем анализа медицинской документации пациенток, прошедших этап госпитализации и родоразрешения в Окружной клинической больнице (ОКБ) города Ханты-Мансийска, и имеющем в своем составе Перинатальный центр (ПЦ) 3-го уровня. Установлены три нозологические формы заболеваний — акушерские кровотечения, преэклампсия (ПЭ), и экстрагенитальная патология, обусловленная коронавирусной инфекцией (вызванной SARS-CoV-2), занимающие лидирующие позиции в структуре КАС. Для определения эффективности мониторинга КАС анализируемые случаи с массивными акушерскими кровотечениями и ПЭ были разделены на 2 группы сравнения: случаи, которые были родоразрешены в 2010-2011 годы ($n=104$; $n=58$) и случаи за 2019-2020 годы ($n=81$; $n=74$) соответственно. Выборка в каждом периоде времени формировалась сплошным способом. Случаи с коронавирусной инфекцией были проанализированы за периоды март 2020 г. — по апрель 2022 г. (в период эпидемии) и разделены на 2 группы сравнения — пациентки со среднетяжелым течением коронавирусной инфекцией из группы критических акушерских состояний и легким течением инфекции ($n=25$; $n=123$).

На третьем этапе проведено проспективное когортное исследование для оценки прогноза тяжелой ПЭ и определения сроков родоразрешения на основании клиники ПЭ и показателей биохимического скрининга 1-го триместра, а также оценки уровня ангиогенных факторов роста — растворимой *Fms*-подобной тирозин-киназы-1 и плацентарного фактора роста (*sFlt-1/PlGF*) в 3 триместре беременности. В режиме реального времени обследованы пациентки с одноплодной беременностью и гипертензивными расстройствами, родоразрешенные в ПЦ г. Ханты-Мансийска ($n=69$). Анализируемые случаи были разделены на 3 группы сравнения: 1 группа ($n=19$) — беременные с ПЭ тяжелой (O14.1), 2 группа ($n=32$) — беременные с ПЭ умеренной и гестационной артериальной гипертензией (O13 O14.0) и 3 группа ($n=17$) — с гипертонической болезнью I-II стадии (O10.0) без ПЭ.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoft, США), а также с использованием

программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Описание качественных показателей осуществлялось при помощи абсолютных значений и доли от целого; анализ статистической значимости различий качественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, выполнен методом углового преобразования Фишера. Описание полученных количественных результатов выполнен с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Для оценки их различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Эффективности внедрения системы оценки КАС в прогнозе и предупреждении случаев материнской и младенческой заболеваемости и смертности уделяется огромное внимание, и его использование в настоящий момент контролируется государством.

Территория ХМАО условно разделена на три медицинские зоны (западную, центральную, восточную) и обслуживается тремя перинатальными центрами 3-го уровня. Западная медицинская зона имеет свои особенности оказания перинатальной помощи: значительную удаленность медицинских организаций 1 и 2 уровня от перинатального центра, неравномерное распределение населения на территории.

Анализ структуры КАС в ХМАО представлен на рисунке 1. В структуре причин КАС в ХМАО лидирующие позиции занимает ПЭ, доля которой за три года возросла на 2,4 %, актуальными остаются акушерские кровотечения (почти

на одном уровне с 2021 годом), отмечено увеличение частоты гнойно-септических осложнений (в 19,5 раза). Доля ЭГЗ после завершения эпидемии коронавирусной инфекции в 2022 году в ХМАО имела тенденцию к снижению.

В 2021 г. по отношению к 2020 г. по ХМАО количество случаев КАС повысилось в 16,2 раза, что можно объяснить эпидемиологическим процессом COVID-19 с вовлечением в эпидпроцесс беременных, рожениц и родильниц, а также обусловленная маршрутизацией пациенток в МО 3 уровня, при реализации трехуровневой системы оказания перинатальной помощи.

Динамика показателей индекса выживаемости и смертности в ХМАО после внедрения мониторинга пациенток с КАС представлена на рисунке 2.

Эффективность мониторинга беременных с КАС определяется за счет успешно решения несколько вопросов:

- масштабный охват консультированием беременных высокого риска;
- обеспечение своевременной маршрутизации пациенток с КАС в стационарные отделения МО 3 уровня;
- активный поиск анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных предикторов тяжести патологии, обусловленной заболеваниями и осложнениями гестации из перечня КАС;
- применение современных практик для лечения, при постоянно меняющихся критериях тяжести патологии, и своевременного определения показаний для родоразрешения и др.

В современных условиях при использовании предложенной стратегии более эффективно реализуются задачи предупреждения

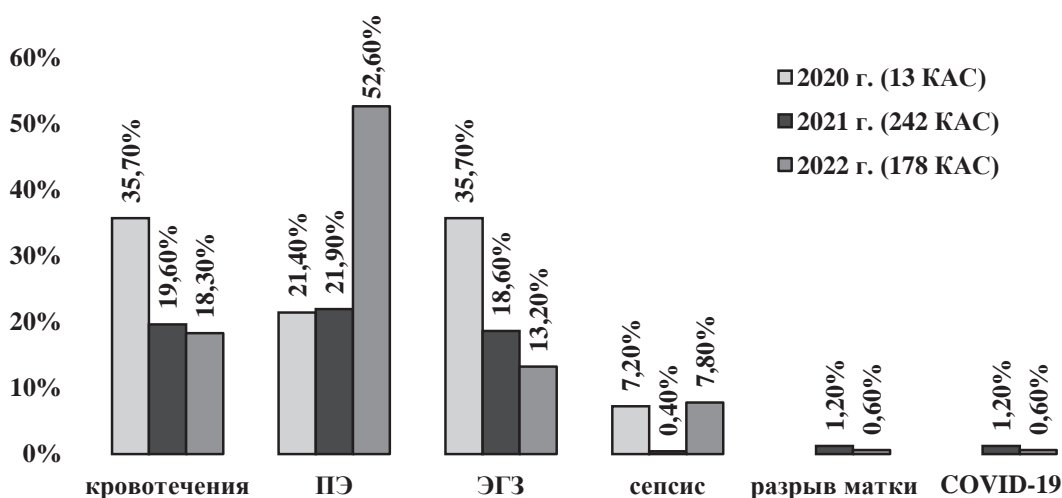


Рисунок 1. Структура причин критических акушерских состояний в ХМАО

Figure 1. The structure of the causes of critical obstetric conditions in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug



Рисунок 2. Динамика показателей индекса выживаемости и смертности в ХМАО

Figure 2. Dynamics of the survival and mortality index in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug

материнской и младенческой заболеваемости и смертности. По статистическим данным на рисунке 2 в ХМАО с 2020 года отмечен рост индекса выживаемости и снижение индекса смертности.

Структура КАС у беременных из медицинских организаций зоны ответственности перинатального центра ОКБ города Ханты-Мансийска в 2022 г. представлена в порядке убывания: ЭГЗ, в том числе заболеваниями, вызванными инфекцией SARS-CoV-2 (48,0%), преэклампсией (31,3%), акушерскими кровотечениями (11,2%), септическими осложнениями (7,8%). При этом в динамике за последнее десятилетие отмечено увеличение числа беременных, включенных в группу КАС с их маршрутизацией на родоразрешение в перинатальный центр города Ханты-Мансийска, что позволило за последние 9 лет не иметь случаев материнских потерь, в том числе от COVID-19 и ее осложнений. При этом число родов, как и повсеместно в УФО и РФ, имеет тенденцию к снижению: за последние 10 лет на — 31,1%. По данным с территории западной-медицинской зоны ХМАО индекс выживаемости составил 100%, индекс смертности равен нулю, в том числе от инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений.

Проведенный сравнительный анализ социально-демографических факторов у пациенток с массивными акушерскими кровотечениями показал, что возраст пациенток с акушерскими кровотечениями составил 28,1 (24,0 — 32,0) лет и 31,3 (28,0 — 35,0) лет, $p=0,001$, с увеличением его за последние 10 лет. Число беременных более 30 лет увеличилось в 6,5 раз — 2 (1,9%) и 10 (12,3%), $p=0,001^*$. В 2019-2020 годах по отношению к пациенткам в 2010-2011 гг. отмечено увеличение их числа со средним (11,5/39,5%) и высоким риском кровотечений

(1/8,6%), $p=0,001$ и $p=0,03$ соответственно. В порядке убывания кровотечения представлены такими причинами: раннее гипотоническое кровотечение (45,6%, -6,9%); задержка частей последа (21,0%; -16,0%); предлежание плаценты с кровотечением (17,3%; +80,2%); отслойка плаценты (16,0%; +28,0%) ($p>0,05$). Факторами риска развития послеродовых кровотечений в 2019-2020 годах послужили наличие одного рубца на матке — 22 (27,2%), $\chi^2=8,54$, $p=0,01^*$, $OR=3,15$ (ДИ 95% [1,43-6,97]), 2-х и более рубцов — 8 (9,9%), в 10 раз чаще, $\chi^2=7,82$, $p=0,01^*$, $OR=11,29$ (ДИ 95% [1,38-92,21]).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения, по сравнению с предыдущим десятилетием в 2019-2020 гг. явилось вторым значимым фактором риска — у 31 (29,8%) и 50 (61,7%), $\chi^2=18,85$, $p=0,001^*$, $OR=3,80$ (ДИ 95% [2,05-7,02]). Доля массивных акушерских кровотечений увеличилась в 2,4 раза и выявлена у 7 (6,7%) и 13 (16,0%), $p=0,05$, $OR=2,65$ (ДИ 95% [1,00-6,99]), при этом кровопотерю 4 ст. имели 3 (2,9%) и 6 (7,4%) пациенток, $\chi^2=2,01$, $p=0,05$, $OR=2,65$ (ДИ 95% [1,00-6,99]).

Фоном для развития акушерского кровотечения явилась железодефицитная анемия во время беременности — 56 (53,8%) и 55 (67,9%) $\chi^2=3,75$, $p>0,05$, в их числе анемия средней и тяжелой степени — 8 (7,7%) и 7 (8,6%), $\chi^2=0,05$, без статистически значимых отличий показателя; гестационный сахарный диабет (ГСД) — у 1 (0,96%) и 23 (28,4%), $\chi^2=33,72$, $p=0,001^*$; вульвовагинит во время беременности — 4 (3,8%) и 18 (22,2%), $p=0,001^*$, $\chi^2=14,67$; артериальная гипертензия после 20 недель — у 25 (24,0%) и 3 (3,7%), $\chi^2=14,66$, $p=0,001^*$. Число случаев с артериальной гипертензией возникшей после 20 нед гестации в условиях современной диспансеризации беременных снизилось в 6,5 раз.

Путем операции кесарева сечения в группе пациенток с акушерскими кровотечениями были родоразрешены 31 (29,8%) и 50 (61,7%), $\chi^2=18,85$, $p=0,001^*$, ОР=3,80 (ДИ 95 % [2,05-7,02]), что также отразилось на частоте и массивности акушерского кровотечения.

В 2019–2020 по сравнению с 2010–2011 годом изменились медикаментозные и хирургические технологии остановки акушерских кровотечений. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) была использована в 3 раза чаще (6,7/21%, $p=0,002^*$); перевязка маточных артерий + гемостатические швы в 6,5 раза чаще (1,9/12,3%, $p=0,011^*$). В группе женщин с ЭМА и комплексной терапией, остановки кровотечения удалось достигнуть остановки кровотечения у значительного большинства — 42/46 (91,31%) пациенток; неудачи составили 4/46 (8,69%) случаев, что потребовало выполнение гистерэктомии и требует дальнейшего совершенствования метода.

Таким образом, своевременная маршрутизация в перинатальный центр 3 уровня с наличием современных диагностических и лечебных технологий, в том числе ЭМА, позволила у пациенток высокого риска кровотечений добиться снижения показателя оргауноносящих операций, а также материнской заболеваемости.

Проблема ПЭ является одним из основных факторов, угрожающим жизни пациенток в период гестации. Средний возраст пациенток при деторождении за последнее десятилетие имел статистически значимые отличия в сторону возрастания и составил 28,4 (24,0 — 33,0) и 31,7 (27,0 — 37,0), $p=0,001^*$. При постановке на учет по беременности у пациенток с ПЭ вес составил 68,5 кг (57,0 — 73,0) и 71,1 кг (58,9 — 81,0), $p=0,01$, и соответственно ИМТ 26,2 (22,3 — 28,0) и 29,3 (24,9 — 33,3), $p=0,001^*$.

Срок родов и масса плода у пациенток с ПЭ (медиана) составили 34,3 и 35,0 недель, 2085,1 г. и 2365,6 г., $p>0,05$. При оценке состояния новорожденных у пациенток с ПЭ, наихудшие показатели имели дети, рожденные в 2010–2011

гг. по сравнению с 2019–2020 гг.: асфиксия — у 29 (50,0%) и 27 (37,5%), $p=0,03^*$, более половины новорожденных имели задержку роста плода — 35 (60,3 %) и 40 (54,1 %) соответственно, без статистически значимых отличий; каждый 2-й ребенок был переведен в ОРПН: 24 (41,4 %) и 17 (23,03 %), $p=0,04^*$, на ИВЛ переведено на 13% больше новорожденных.

Прогнозирование тяжелой ПЭ с использованием маркеров пренатального скрининга первого триместра и sFlt-1/PlGF в 3 триместре беременности

При проспективном исследовании уровня sFlt-1/PlGF в 3 триместре беременности у пациенток с одноплодной беременностью и гипертензивными расстройствами, анализируемые случаи ($n=69$) были разделены на 3 группы сравнения: 1 группа ($n=19$) — беременные с ПЭ тяжелой (O14.1), 2 группа ($n=32$) — беременные с ПЭ умеренной и гестационной артериальной гипертензией (O13 O14.0) и 3 группа ($n=17$) — с гипертонической болезнью I-II стадии (O10.0) без ПЭ. В группе с тяжелой ПЭ выявлена максимальные цифры показателя — 187,63, p 1,2-3=0,001*, что в 7 раз чаще, чем в группе с АГ и в 2,5 раз чаще, чем в группе с умеренной ПЭ. В связи с полученными результатами пациентки с тяжелой ПЭ были родоразрешены в кратчайшие сроки от момента госпитализации: 3,79 (1,0–5,0) с., $p^{1-2}>0,05$, $p^{1-3}=0,001^*$. При этом прогноз на развитие тяжелой ПЭ был также высоким как в группе с умеренной ПЭ, $p^{1-2}=0,001^*$, так и в группе с артериальной гипертензией без ПЭ, $p^{1-3}=0,001^*$.

Уровень протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ более 0,3 г/л выявлялся у 42,1 % беременных, менее 0,3 г/л — также у 42,1 % пациенток, $p>0,05$. При этом у 18,8 % беременных с умеренной ПЭ также выявлялась протеинурия более 0,3 г/л, $p^{1-3}=0,01^*$.

В наших исследованиях прогноз на развитие ПЭ тяжелой степени определялся на основании квартильного показателя sFlt-1/PlGF: 71,0 (у 31,6%) — 121,5 (у 21,1%) и был статистически

Таблица 1. Анализ уровня ХГЧ в зависимости от группы
Table 1. Analysis of hCG levels depending on the group

Показатель	Категории	Пренатальный скрининг 1 триместра — уровень ХГЧ			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Группы	Диагноз (O14.1)	46,82	40,16– 75,60	19	0,018*
	Диагноз (O14.0, O13, O10.0)	35,71	27,24–54,86	49	

* — здесь и далее влияние предиктора статистически значимо ($p<0,05$)

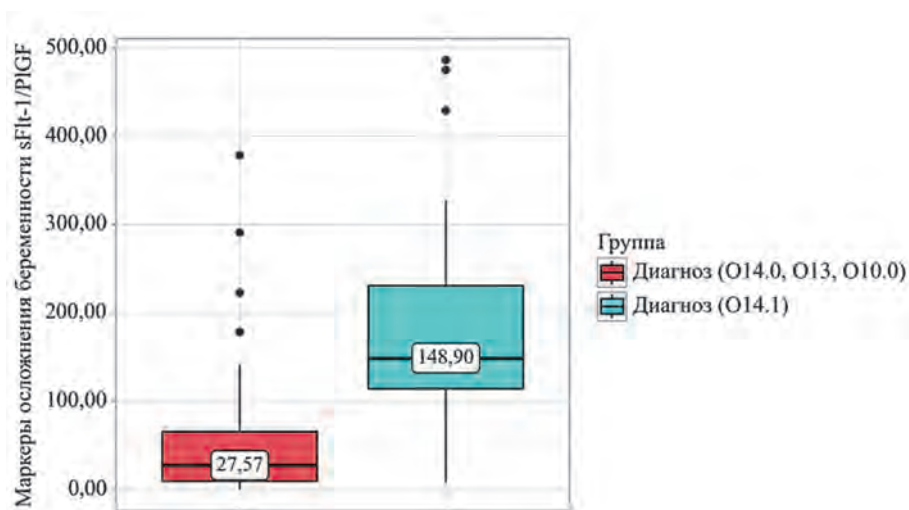


Рисунок 3. Показатель sFlt-1/PlGF в группе с тяжелой преэклампсией
Figure 3. sFlt-1/PlGF index in the group with severe preeclampsia

значим ($p=0,001^*$) по отношению ко всем другим группам исследования.

При использовании регрессионного анализа прогноз тяжелой ПЭ проведен на основании клиники ПЭ, показателей PAPP-A, ХГЧ (скрининг 1 триместра), sFlt-1/PlGF в 3 триместре беременности. Все пациентки были разделены на 2 группы (таблица 1).

Среди биохимических маркеров пренатального скрининга 1 триместра только ХГЧ имел статистически значимые отличия между группами исследования. При этом соотношение уровня ангиогенного фактора к фактору роста плаценты (sFlt-1/PlGF) показала существенный рост показателя в группе с тяжелой ПЭ и его статистически значимые отличия ($p<0,001^*$) от показателей у пациенток с диагнозами O14.0, O13, O10.0 (рисунок 3).

В продолжении исследования нами была проведена оценка зависимости вероятности диагноза (O14.1) от значения логистической функции P, которая показала, что площадь под ROC-кривой составила $0,84 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,72 — 0,96 и она имела статистически значимые отличия от группы с умеренной ПЭ

и артериальной гипертензией не связанной с беременностью, $p<0,001^*$.

Дополнительно в исследовании была проведена проверка связи предикторов биохимического скрининга 1 триместра (ХГЧ) с вероятностью выявления тяжелой ПЭ. Результаты отражены в таблице 2.

Чувствительность и специфичность модели определения тяжелой ПЭ составили 78,9 % и 77,6 %, соответственно. Итоговый вклад всех факторов в модели тяжелой ПЭ — прогностическая значимость положительного результата — PVP составила 77,9 %, прогностическая значимость отрицательного результата — PVN составила 78,6 %.

Таким образом, показатели частоты ПЭ в округе за последнее десятилетие демонстрирует непрерывный рост что, по-видимому, связано с увеличением возраста реализации репродуктивной функции женщиной, увеличением массы и индекса массы тела, ростом заболеваемости ГСД и др. Современные диагностические технологии при своевременном родоразрешении, позволяют улучшить перинатальные исходы гестации.

Таблица 2 — Связь предикторов биохимического скрининга 1 триместра (ХГЧ) с вероятностью выявления тяжелой преэклампсии

Table 2 — Association of predictors of first trimester biochemical screening (hCG) with the probability of detecting severe preeclampsia

Предикторы	Нескорректированный (Unadjusted)		Скорректированный (Adjusted)	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Уровень ХГЧ	1,023; 1,001 — 1,046	0,043*	1,025; 0,998 — 1,052	0,070
Показатель sFlt-1/PlGF	1,011; 1,004 — 1,017	0,001*	1,010; 1,003 — 1,017	0,006*

Таблица 3. Исходы беременности у пациенток с COVID-19; Me (Q1;Q3)
Table 3. Pregnancy outcomes in patients with COVID-19; Me (Q1;Q3)

Показатели/группы сравнения	Группа IIВ1, n=25	Группа IIВ2, n=123	p
Медиана срока гестации, нед	33.4	38.3	p=0.001*
Медиана массы новорожденного, г	2236.9	3206.8	p=0.001*
Апгар на 1/5 мин, балл	6.5 / 7.2	8.0 / 8.4	p=0.001*

Исходы беременности и родов у пациенток с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в структуре КАС

Случаи с коронавирусной инфекцией с марта 2020 г. — по апрель 2022 г. (в период эпидемии) были разделены на 2 группы сравнения — пациентки со среднетяжелым течением коронавирусной инфекцией из группы критических акушерских состояний и легким течением инфекции (n=25; n=123).

Возраст пациенток в группах исследования не имел статистически значимых отличий и составил 31,9 (26,0 — 36,0) и 31,1 (27,0 — 35,0), p=0,57. ИМТ до беременности (кг/м²) составил 27,9 (23,0 — 32,9) и 24,8 (21,4 — 27,5), p=0,02. По результатам пренатальной диагностики 1-го триместра у пациенток с КАС **в 5 раз** были повышены риски ПЭ/ЗРП — 3/25 (12,0 %) и 3/123 (2,4%), $\chi^2=4,88$, p=0,06; ОР=5,45 (95% [1,03-28,79]); признаки ПН выявлялись — у каждой второй беременной группы КАС — 12/25 (48,0%) и 34/123 (27,6%), $\chi^2=4,02$, p=0,06; ОР=2,42 (95% [1,00-5,82]). Фоном для формирования ПН могли послужить средняя и тяжелая анемия в группе беременных с КАС выявлялась в 3,6 раз чаще — 3/25 (12,0%) и 4/123 (3,3%), $\chi^2=3,53$, p>0,15, ОР=4,06 (95% [0,85-19,39]); ГСД выявлялся в 1,5 раза чаще — 9/25 (36,0%) и 30/123 (24,4%), $\chi^2=1,44$, p>0,05; ОР=1,74 (95% [0,70-4,35]). В группе пациенток, входящих в КАС, все больные имели среднюю и тяжелую степень заболевания — 8/25 (32,0%), $\chi^2=0,13$, p=0,82, ОР=0,84 (ДИ 95 % [0,34-2,12]); 17/25 (68,0%), $\chi^2=81,80$, p=0,001*, ОР=128,56 (ДИ 95 % [25,18-656,53]). Тяжесть состояния в основном, кроме 4/25 (16%) беременных, была обусловлена осложненным течением пневмонии и тромбоземболическими осложнениями. Перевод в ОРИТ имели 23/25 (92,0%) и 3/123 (2,4%) женщины, $\chi^2=115,08$ p=0,001*, ОР=460,00 (ДИ 95 % [72,76-2908,05]), перевод на ИВЛ — у каждой

второй беременной группы КАС — 11/25 (44,0%), $\chi^2=41,90$, p=0,001*, ОР=31,43 (ДИ 95 % [7,82-126,37]); по отношению к пациенткам 2-й группы: 3/123 (2,4%) соответственно.

Результаты исходов беременности представлены в таблице 3.

Удельный вес пациенток с КАС при COVID-19 составил 25/148 (16,9 %) и имел высокие риски перинатальной заболеваемости. Таким образом, исходы гестации при заболевании инфекцией SARS-CoV-2 в III триместре зависели от факторов риска (ожирения и ГСД) и качества оказания медицинской помощи. Тяжесть течения заболевания была сопряжена с развитием тяжелой пневмонии и ее осложнений, респираторного дистресса взрослых, сепсиса и органной дисфункции. Наиболее значимыми организационными мероприятиями в предотвращении перинатальных потерь была правильная маршрутизация всех беременных и родильниц в перинатальный центр 3 уровня и мультидисциплинарный подход к оказанию им медицинской помощи.

Заключение

Имеющийся ресурс перинатального центра в составе многопрофильной больницы ХМАО, при увеличении возраста реализации репродуктивной функции пациенток, числе беременных с коморбидной патологией позволяет более эффективно оказывать специализированную медицинскую помощь и создает возможность для предупреждения перинатальных потерь в акушерстве и неонатологии. Мультидисциплинарный подход к оценке тяжести пациенток с критическими состояниями, в том числе на фоне коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволил не допустить летальных материнских исходов у пациенток на закрепленной территории.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено этическими комитетами Бюджетным учреждением «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (ул. Мира 40, г. Ханты-Мансийск, 628001), регистрационный № 177 от 16.11.2021 г. и Бюджетным учреждением «Окружная клиническая больница» (ул. Калинина, 40, г. Ханты-Мансийск, 628001), регистрационный №4 от 02.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРА:

Е.Н. Васильковская — сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the ethics committees of the Budgetary Institution Khanty-Mansiysk State Medical Academy (40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628001), registration No. 177 dated 11/16/2021 and the Budgetary Institution District Clinical Hospital (Kalinina St., 40, Khanty-Mansiysk, 628001), registration number 4 dated 02.12.2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena N. Vasilkovskaya — concept statement and contribution to the scientific layout, data collection, drafting the manuscript and preparing its final version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Регламент мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации. — 2021. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/573626565/titles/6500il> (дата обращения: 18.11.2024). [Regulations for monitoring critical obstetric conditions in the Russian Federation. — 2021. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/573626565/titles/6500il> (date of access: 18.11.2024)].
2. Сухих Г.Т., Пугачев П.С., Артемова О.Р., Плутницкий А.Н., Шешко Е.Л., Прялухин И.А., Зарубина Т.В., Ашенбреннер И.В., Гойник Т.А., Кирпа-Иванов Т.А. Роль вертикально-интегрированной медицинской информационной системы по профилям «Акушерство и гинекология» и «Неонатология» в цифровой трансформации службы охраны материнства и детства. Национальное здравоохранение. 2021;2(3):18-28. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.3.18-28> [Sukhikh G.T., Pugachev P.S., Artemova O.R., Plutnitskiy A.N., Sheshko E.L., Prialukhin I.A., Zarubina T.V., Ashenbrenner I.V., Goynik T.A., Kirpa-Ivanov T.A. The role of vertically integrated medical information system "Obstetrics and gynecology" and "Neonatology" in the digital transformation of maternal and child healthcare. National Health Care (Russia). 2021;2(3):18-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.3.18-28>]
3. Мурашко М.А., Сухих Г.Т., Пугачев П.С., Филиппов О.С., Артемова О.Р., Шешко Е.Л., Прялухин И.А., Гасников К.В. Международный и российский опыт мониторинга критических акушерских состояний. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 5-11 <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11> [Murashko M.A., Sukhikh G.T., Pugachev P.S., Filippov O.S., Artemova O.R., Sheshko E.L., Prialukhin I.A., Gasnikov K.V. International and Russian experience in monitoring critical obstetric conditions. Obstetrics and gynecology. 2021; 3:5-11 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11>]
4. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. Проблемы репродукции. 2020;26(6-2):8-26. <https://doi.org/10.17116/repro2020260628> [Filippov O.S., Guseva E.V. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(6-2):8-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2020260628>]
5. Оленев А. С., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;6 (3. Приложение.):5-17. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13901> [Olenev A. S., Novikova V. A., Radzinsky V. E. Global conceptual approaches to reducing maternal mortality. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2018;6(3. Supplement.): 5-17. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13901>]
6. Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник. М.: Росстат, 2023;179 с. [Healthcare in Russia. 2023: statistical digest. Moscow: Rosstat, 2023; 179 p. (In Russ.)]
7. Здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа – по итогам 2022 года: статистические материалы / Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Медицинский информационно-аналитический центр». Ханты-Мансийск, 2023: 508 с. [Health of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug Population - Based on the Results of 2022: Statistical Materials / Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra "Medical Information and Analytical Center." Khanty-Mansiysk, 2023: 508 p. (In Russ.)]
8. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. Уральский медицинский журнал. 2018;13 (168):40–47. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45> [Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Belomestnov S.P. Large obstetric syndromes: "Gordian knot" of gene networks. Ural Medical Journal. 2018;13 (168):40–47. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45>]

- Milyaeva N.M., Belomestnov S.R. Major obstetric syndromes: the Gordian knot of gene networks. *Ural Medical Journal*. 2018; 13 (168): 40–47. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45> (In Russ.)
9. Воронова О. В. Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2023. 25 с. [Voronova O. V. Morphogenesis of obliterative angiopathy in supporting villi of placentas of pregnant women with preeclampsia: abstract of a dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2023. 25 p. (In Russ.)]
 10. Оленев А.С., Вученович Ю.Д., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Кровотечение как причина несостоявшейся и состоявшейся материнской смертности в условиях мегаполиса. *Акушерство и Гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 7 (3. Приложение.): 9–19. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13901> [Olenev A.S., Vuchenovich Yu.D., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Bleeding as a cause of missed and actual maternal mortality in a metropolitan area. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2019; 7 (3. Supplement): 9–19. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13901> (In Russ.)]
 11. Милыева Н.М., Багиянц В.А., Куликов А.В. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: морфологическая архитектура плаценты. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(4):61–69. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-4-61-69> [Milyaeva N.M., Bagiyants V.A., Kulikov A.V. Premature detachment of a normally located placenta: morphological architecture of the placenta. *Maternity and Infancy Care Bulletin*. 2025; 2(4): 61–69. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-4-61-69> (In Russ.)]
 12. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Воложжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022; 4(1):14–36. <https://doi.org/10.36425/rehab104997> [Shcherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. Risk factors for severe and fatal COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2022; 4(1):14–36. <https://doi.org/10.36425/rehab104997> (In Russ.)]
 13. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция в III триместре беременности: перинатальные и материнские последствия. *Акушерство и гинекология*. 2023; 4: 58–66. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.58> [Malgina G.B., Dyakova M.M., Bychkova S.V., et al. Novel coronavirus infection in the third trimester of pregnancy: perinatal and maternal consequences. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 4: 58–66 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.58>]
 14. Mullins E., Evans D., Viner R.M. et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020; 55(5): 586–592. <https://doi.org/10.1002/uog.22014>
 15. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
 16. Шанин В.Ю. Патопизиология критических состояний: монография 3-е изд. Санкт-Петербург: ИП Макаров М.Ю., 2021. 440 с. [Shanin V.Yu. Pathophysiology of critical conditions: monograph, 3rd ed. St. Petersburg: IP Makarov M.Yu., 2021. 440 p. (In Russ.)]
 17. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 22(8):636–639. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>
 18. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Угаров И.В. и др. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2019; 16(4):432–449. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449> [Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Ugarov I.V., et al. Evaluation of the role of some candidate genes in the pathophysiology of major obstetric syndromes. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2019; 16(4): 432–449. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449> (In Russ.)]
 19. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I. et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(14):1690–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
 20. Трифонова Е.А., Марков А.В., Зарубин А.А. и др. Анализ коэкспрессии генов плацентарного транскриптома как основа для поиска ключевых сигнальных путей и биомаркеров больших акушерских синдромов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36(4):144–155. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-144-155> [Trifonova E.A., Markov A.V., Zarubin A.A., et al. Analysis of placental transcriptome gene coexpression as a basis for searching for key signaling pathways and biomarkers of major obstetric syndromes. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36(4): 144–155. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-144-155> (In Russ.)]
 21. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 221(5):437–456. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
 22. Cornelius D. C. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*. 2018; 11:1–6. <https://doi.org/10.1177/1179545X17752325>
 23. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Каюмова А.В. и др. Клинико-анамнестические особенности пациенток при неблагоприятно завершённой гестации. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 183(15):36–42. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.10> [Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Kayumova A.V., et al. Clinical and anamnestic features of patients with unfavorable gestation. *Ural Medical Journal*. 2019; 183(15):36–42. (In Russ.)]
 24. Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К., Трофимов Д.Ю. и др. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией. *Доктор. Ру*. 2017; 3 (132):11–15. [Sukhikh G.T., Tetruashvili N.K., Trofimov D.Yu., et al. Noninvasive prenatal DNA screening by high-throughput sequencing in pregnant women with obstetric pathology. *Doctor.Ru*. 2017; 3 (132):11–15. (In Russ.)]
 25. Андреева М.Д., Балаян И.С., Карахалис Л.Ю. Раннее прогнозирование преэклампсии: реальность сегодняшнего дня. *Акушерство и Гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2023; 11(1):19–27. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-1-19-27> [Andreeva M.D., Balayan I. S., Karakhalis L. Yu. Early prediction of preeclampsia: today's reality. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2023; 11(1):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-1-19-27>]
 26. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н. и др. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии. *Российский вестник акушера гинеколога*. 2017; 17(5):7–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171757-12> [Bashmakova N.V., Tsyv'ian P.B., Chistiakova G.N., Pestrieva LA, Gagarina E.M. Angiogenic growth factors and the pathogenesis of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(5):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20171757-12>]

27. Stepan H., Herraiz I., Schlembarch D., Verlohren S. et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 241-246. <https://doi.org/101002/uog.14799>
28. Садыкова Г.К., Олина А.А. Роль матриксных металлопротеиназ в плацентарном ангиогенезе. *Пермский медицинский журнал.* 2021; 38(5):78–92. <https://doi.org/10.17816/pmj38578-92> [Sadykova G.K., Olina A.A. The role of matrix metalloproteinases in placental angiogenesis. *Perm Medical Journal.* 2021; 38(5):78–92. <https://doi.org/10.17816/pmj38578-92> (In Russ.)]
29. Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажажи А.О. и др. Ангиогенные факторы (sFlt-1, PlGF) у беременных с двойней и плацента-ассоциированными осложнениями. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16 (5):541–551. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.330> [Kurtser M.A., Sichinava L.G., Alazhazhi A.O., et al. Angiogenic factors (sFlt-1, PlGF) in pregnant women with twins and placenta-associated complications. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction.* 2022;16 (5):541–551. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.330> (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Васильковская Елена Николаевна — заместитель руководителя по акушерско-гинекологической помощи БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»

E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

Адрес: ул. Калинина, 40, г. Ханты-Мансийск, 628012, Россия

ул. Мира, 40, г. Ханты-Мансийск, 628911, Россия

Тел.: +7 902 828-25-27, +73467390402

Elena N. Vasilkovskaya — Deputy Head of Obstetrics and Gynecology at the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra Regional Clinical Hospital

E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

Address: 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628911, Russia

Phone: +7 902 828-25-27, +73467390402



Оригинальная статья

Модернизированный алгоритм ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности

Л.С. Ищенко, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В связи с накоплением новых данных об особенностях влияния COVID-19 на течение беременности, материнские и перинатальные исходы в период острой инфекции и у реконвалесцентов целесообразным является усовершенствование алгоритма ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности.

Цель исследования. Обоснование модернизированного алгоритма ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности.

Материалы и методы. Проведена оценка клинико-лабораторных особенностей, течения и исходов гестации 1368 беременных женщин с острой COVID-19 (U07.1) в сравнительном аспекте с беременными без COVID-19 (n=90). Также изучали гистологические и иммуногистохимические особенности плацент на фоне острой инфекции и в период реконвалесценции.

Результаты исследования. При манифестации COVID-19 в 1-м триместре беременности в 1/3 случаев, вне зависимости от тяжести инфекции, имеет место самопроизвольное прерывание беременности. Отмечается высокая частота сахарного диабета, впервые выявленный во время беременности, как на фоне острой COVID-19, так и у реконвалесцентов. Все пролонгированные беременности завершаются, преимущественно, своевременными, самопроизвольными родами. Масса новорожденных у реконвалесцентов статистически значимо меньше в сравнении с беременными без COVID-19. При манифестации COVID-19 во 2-м триместре отмечается высокая частота сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности, и плацентарной недостаточности. Имеют место случаи материнской смерти при крайне тяжелом течении COVID-19. Мертвоорождение (преимущественно, антенатальная смерть плода) чаще регистрируется при легкой и среднетяжелой форме инфекции. У реконвалесцентов наблюдается высокая частота сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности, после тяжелой COVID-19, повышается частота кесарева сечения, масса новорожденных статистически значимо меньше величины данного показателя у беременных без COVID-19. Манифестация COVID-19 в 3-м триместре гестации сопровождается повышением частоты сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности, статистически значимо при крайне тяжелом течении инфекции, и плацентарной недостаточности — статистически значимо при любой степени тяжести COVID-19 в сравнении с беременными без COVID-19. Повышение частоты преждевременных родов за счет кесарева сечения ассоциировано с тяжестью течения инфекции. Имеют место случаи материнской смерти при крайне тяжелой COVID-19. Масса тела и длина новорожденных статистически значимо уменьшаются, а число рожденных в асфиксии статистически значимо возрастает у пациенток с COVID-19 по мере нарастания тяжести инфекции. Антенатальная смерть плода регистрируется при легкой/среднетяжелой COVID-19. У реконвалесцентов течение гестации не отличается от беременных без COVID-19, повышается частота кесарева сечения, масса новорожденных после перенесенной COVID-19 статисти-

чески значимо меньше в сравнении с новорожденными от беременных без COVID-19. Комплексное морфологическое исследование плацент свидетельствует о плацентарной недостаточности смешанного генеза как в период острой COVID-19, так и у реконвалесцентов, вне зависимости от триместра манифестации и тяжести инфекции.

Заключение. На основе полученных данных разработан модернизированный алгоритм ведения беременных женщин в период острой COVID-19 и в период реконвалесценции, позволяющий реализовать предиктивный персонализированный подход к тактике ведения пациентов акушерского профиля на основе прогнозирования акушерских и перинатальных рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, COVID-19, акушерские и перинатальные риски, прогнозирование, алгоритм ведения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ищенко Л.С., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Казачков Е.Л. Модернизированный алгоритм ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2025; 2(5): 94–106. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2025-2-5-94-106>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Ищенко Людмила Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия. Рабочий телефон: +7 (351) 741-22-83. Мобильный телефон: +7 (919) 352-91-14. E-mail: lyudalyn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>

Получена: 01.12.2025. Принята к публикации: 18.12.2025
© Ищенко Л.С., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. 2025

Original article

Updated algorithm for managing patients who have had COVID-19 in different trimesters of pregnancy

Lyudmila S. Ishchenko, Ella A. Kazachkova, Ekaterina E. Voropaeva, Evgeny L. Kazachkov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia

ABSTRACT

Introduction. Due to the accumulation of new data on the specific effects of COVID-19 on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes during acute infection and in convalescents, it is advisable to improve the management algorithm for patients who have had COVID-19 in different trimesters of pregnancy.

Study Objective. Justification of an updated algorithm for managing patients who have had COVID-19 in different trimesters of pregnancy.

Materials and Methods. To substantiate the modernized algorithm for managing patients who have had COVID-19 of varying severity in different trimesters of gestation, a retrospective study was conducted on 1,368 pregnant women with acute COVID-19 (U07.1) to assess the clinical and laboratory features, course, and outcomes of gestation, as well as the histological and immunohistochemical features of placentas in the context of acute infection and during the convalescence period, in a comparative aspect. Of the 1,368 pregnant women, 161

were in the 1st trimester, 456 were in the 2nd trimester, and 751 were in the 3rd trimester of gestation. The comparison group consisted of 90 pregnant women without COVID-19.

Results. In 1/3 of cases, regardless of the severity of the infection, spontaneous abortion occurs in the 1st trimester of pregnancy, with a predominance of failed miscarriages. There is a high incidence of diabetes mellitus, which is first detected during pregnancy, both in patients with acute COVID-19 and in convalescents. All prolonged pregnancies end in timely, spontaneous births. The weight of newborns from convalescents is statistically significantly lower than that of pregnant women without COVID-19. In the 2nd trimester, COVID-19 is associated with a high incidence of diabetes mellitus, which is first detected during pregnancy, and placental insufficiency. There have been cases of maternal death due to severe COVID-19. Stillbirth (mainly fetal death) is more common in cases of mild and moderate infection. Convalescents have a high incidence of diabetes mellitus that was first detected during pregnancy, after severe COVID-19, an increased incidence of caesarean section, and a statistically significant decrease in the weight of newborns compared to pregnant women without COVID-19. Manifestation of COVID-19 in the 3rd trimester of gestation is accompanied by an increase in the frequency of diabetes mellitus, which is first detected during pregnancy, statistically significant in the case of extremely severe infection, and placental insufficiency, which is statistically significant in the case of any degree of severity of COVID-19, compared to pregnant women without COVID-19. An increase in the frequency of premature birth due to cesarean section is associated with the severity of COVID-19. There have been cases of maternal death in the case of extremely severe COVID-19. The body weight and length of newborns decrease significantly, and the number of newborns born in asphyxia increases significantly in patients with COVID-19 as the severity of the infection increases. Stillbirth, predominantly fetal death, is observed in patients with mild/moderate COVID-19. In convalescents, the course of gestation does not differ from that of pregnant women without COVID-19, and the frequency of cesarean section increases. The weight of newborns after COVID-19 is statistically significantly lower compared to newborns from pregnant women without COVID-19. A comprehensive morphological study of placentas indicates placental insufficiency of mixed genesis both during acute COVID-19 and in convalescents, regardless of the trimester of manifestation and the severity of the infection. Based on the data obtained, an updated algorithm for managing pregnant women in outpatient and inpatient settings during acute COVID-19 and during convalescence, taking into account the trimester of manifestation and the severity of the infection, has been developed.

Conclusion. The developed modernized algorithm for managing pregnant women during acute COVID-19 and during convalescence, taking into account the trimester of manifestation and severity of the infection, allows for a predictive and personalized approach to the management of obstetric patients, taking into account/based on the prediction of obstetric and perinatal risks.

KEYWORDS: pregnancy, COVID-19, obstetric and perinatal risks, forecasting, and management algorithm

FOR CITATION: Ishchenko L.S., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L. Modernized algorithm for managing patients who have had COVID-19 in different trimesters of pregnancy. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2025; 2(5): 94–106. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2025-2-5-94-106> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Lyudmila S. Ishchenko* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia. Work phone: +7 (351) 741-22-83. Mobile phone: +7 (919)352-91-14. E-mail: lyudalyn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>

Received: 01.12.2025. Accepted: 18.12.2025

© Ishchenko L.S., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., 2025

Введение

В начале 2020 г. человечество столкнулось с чрезвычайной ситуацией мирового масштаба: 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о развитии пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COVID-19), которая завершилась 5 мая 2023 г. и явилась одной из самых смертоносных [1, 2].

В настоящее время COVID-19 отнесена к сезонным острым респираторным вирусным инфекциям. Продолжается мутация вируса SARS-CoV-2, различные его штаммы циркулируют в окружающей среде [1]. На сегодняшний день COVID-19 имеет, в основном, легкое и среднетяжелое течение, но также регистрируются тяжелые формы и летальные исходы. По данным ВОЗ, в общей популяции смертность с начала пандемии до ноября 2025 г. достигла более 7 миллионов случаев [3].

Ряд исследований свидетельствуют о беспрецедентно высоком показателе материнской смертности (МС) в период пандемии COVID-19 [4, 5] с максимальным уровнем во время 3-4 волн при циркуляции варианта «дельта» вируса SARS-CoV-2 [5]. Отмечается ассоциация случаев материнской смерти с крайне тяжелым течением COVID-19 [6, 7]. Другие авторы представляют данные о низком уровне МС на фоне острой COVID-19 [6, 8, 9].

Согласно результатам большинства исследований, COVID-19 связана с высоким риском осложнений гестации [4, 8, 10-12]. Данные о влиянии острой COVID-19 на перинатальные исходы (ПИ) неоднородны. Одни авторы отмечают высокий риск мертворождения и неонатальных потерь на фоне COVID-19 [8, 13]. По результатам других исследований, не выявлено повышения частоты перинатальных потерь (ПП) у женщин с COVID-19 [9, 14]. Представлены сведения о повышении доли антенатальной смерти плода (АСП) в структуре мертворождения [15], регистрации ее при легком и среднетяжелом течении COVID-19 [16].

В то же время одной из первостепенных задач акушерства является снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. К условиям благополучного завершения беременности для матери и плода относится своевременная и адекватная оценка факторов риска неблагоприятных исходов, позволяющая выбрать рациональную тактику ведения беременной и провести эффективные диагностические, профилактические и лечебные мероприятия с целью предотвращения влияния неблагоприятных воздействий. Для решения этой задачи выделяют факторы акушерского и перинатального риска, к которым относятся заболевания и состояния,

возникающие только во время беременности и непосредственно связанные с ней, во время родов и в течение 6 недель после родов, которые могут привести к неблагоприятным последствиям для здоровья матери и плода [17].

На современном этапе наблюдается переоценка значимости и эффективности стандартного подхода к выявлению факторов перинатального риска. Разрабатываются новые способы прогнозирования акушерских и перинатальных рисков с применением инновационных медицинских продуктов и медицинских технологий, созданных с помощью цифровых и компьютерных технологий, искусственного интеллекта [18].

Цель исследования — обоснование модернизированного алгоритма ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности.

Материалы и методы

Исследование проводили на кафедре Акушерства и гинекологии, кафедре Патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2020 по 2025 гг. Клиническая часть исследования выполнена на базе родильных домов ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2» г. Челябинска и ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, являющихся акушерскими стационарами 2 уровня, в целом, сопоставимыми по уровню оснащенности и подходам к оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам.

Для обоснования модернизированного алгоритма ведения пациенток, перенесших COVID-19 в период гестации, проведено ретроспективное исследование, в ходе которого изучены клиничко-лабораторные особенности пациенток с острой COVID-19 (U07.1) различной степени тяжести, манифестировавшей в разных триместрах, течение и исходы гестации, гистологические и иммуногистохимические особенности плацент на фоне острой инфекции и в период реконвалесценции в сравнительном аспекте.

В исследование включены 1368 беременных женщин с острой COVID-19 (U07.1). Из них в 1-м триместре гестации находилась 161 пациентка: легкое течение COVID-19 имели 84 женщины, среднетяжелое — 74, тяжелое — 3 беременных. Принимая во внимание

малое число пациенток с тяжелым течением COVID-19, данные исключены из статистических расчетов, представлены в форме описания. Во 2-м триместре пребывали 456 беременных: легкое течение COVID-19 имели 137 женщин, среднетяжелое — 259, тяжелое — 50, крайне тяжелое течение инфекции — 10 пациенток. В 3-м триместре находилась 751 беременная: легкое течение COVID-19 имела 261 женщина, среднетяжелое — 385, тяжелое — 94, крайне тяжелое — 11 пациенток.

В качестве сравнения изучены течение и исходы гестации (n=90), состояние плацент (n=30) беременных женщин без COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета IBM SPSS Statistics 19. Оценку статистической значимости различий по количественным показателям между тремя и более группами осуществляли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а для сравнений между двумя группами — критерия Манна-Уитни. Для сравнение качественных признаков применяли критерий χ^2 -Пирсона или точный критерий Фишера (с учетом ожидаемых частот признака). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез был установлен равным 0,05. При множественных сравнениях для его коррекции применяли поправку Бонферрони.

Результаты исследования и обсуждение

По нашим данным, при манифестации в 1-м триместре гестации COVID-19 статистически значимо чаще ($p < 0,001$) протекает в легкой (52,2%) или среднетяжелой форме (45,9%), доля тяжелого течения составляет 1,9%, крайне тяжелое течение инфекции не регистрируется, что согласуется с данными других авторов [19]. У 1/3 пациенток при любой степени тяжести инфекции имеет место самопроизвольное прерывание беременности (СПБ) с преобладанием несостоявшегося выкидыша (НВ) — 84,4%, 87,5% и 100% наблюдений при легком, среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 соответственно. Незначительный процент пациенток принимает решение об искусственном прерывании беременности на фоне острой COVID-19. Большинство же беременностей пролонгируется (59,5%, 56,8% и 33,3% случаев легкого, среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 соответственно) и, в основном, завершается своевременными самопроизвольными родами через естественные родовые пути (ЕРП) — 92,0%, 85,7% и 0,0% случаев легкого, среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 соответственно. Имеется

тенденция к увеличению частоты встречаемости сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности (СДБ), при острой COVID-19 в 1-м триместре гестации. Также СДБ регистрируется у каждой второй пациентки после перенесенной COVID-19 средней степени тяжести, что статистически значимо чаще в сравнении с пациентками с легким течением (14,0%, $p < 0,001$) и без COVID-19 (20,0%, $p < 0,001$). Полученные нами результаты свидетельствуют о более высокой частоте СПБ и СДБ в сравнении с литературными данными [19, 20, 21]. Каких-либо других особенностей течения гестации нами не выявлено. Мертворождение регистрируется в 1,1% случаев после среднетяжелой COVID-19 в виде АСП. Таким образом, наблюдаются, в основном, благоприятные ПИ, но отмечается статистически значимое уменьшение массы новорожденных у реконвалесцентов с легким ($p = 0,002$) и среднетяжелым ($p = 0,012$) течением COVID-19, перенесенной в 1-м триместре, в сравнении с беременными без COVID-19, что отличается от данных ряда исследований [21]. С учетом высокой доли пролонгирования беременности и благополучного ее завершения для матери и плода, особенностями демографической ситуации и общим направлением работы акушерско-гинекологической службы на снижение числа абортосчитаем нецелесообразным искусственное прерывание беременности в 1-м триместре на фоне острой COVID-19.

При манифестации во 2-м триместре COVID-19 статистически значимо чаще имеет легкое (30,0%) и среднетяжелое (56,8%) течение (56,8%) относительно случаев тяжелого (10,9%) и крайне тяжелого (2,2%) течения инфекции ($p < 0,001$), что не противоречит результатам других исследований [22]. СПБ наблюдается статистически значимо чаще при легком COVID-19 — 8,8%, 0,8%, 0,0% и 0,0% случаев легкого, среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции соответственно ($p < 0,001$). НВ регистрируется только при легком течении инфекции в 41,7% наблюдений. СДБ на фоне острой COVID-19 регистрируется примерно у 1/2-2/3 пациенток с тяжелым ($p = 0,005$) и крайне тяжелым ($p = 0,002$) течением COVID-19, статистически значимо чаще в сравнении с беременными без COVID-19. При среднетяжелой COVID-19 отмечается тенденция к росту частоты СДБ относительно беременных без COVID-19, без статистически значимых различий. Установлена высокая частота ПН при любой степени тяжести инфекции в сравнении с беременными без COVID-19 — у 25,5%, 27,8%, 36,0%, 60,0%, 4,4% пациенток

соответственно при различной тяжести инфекции и без COVID-19. Статистически значимого преобладания частоты развития других осложнений гестации нами не установлено, что отлично от мнения других исследователей [22]. Индуцированный выкидыш (10,0% случаев) и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды (ЭРПР) (100,0% случаев) регистрируются при тяжелом и крайне тяжелом COVID-19 соответственно. В целом, частота ПР 4,4%, 2,3%, 18,0% и 90,0% пациенток с легким, среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции соответственно преобладает со статистически значимой разницей при тяжелом и крайне тяжелом течении с развитием асфиксии новорожденных и необходимостью искусственной вентиляции легких в 100% случаев. При крайне тяжелом течении COVID-19 беременность в 100% случаев завершается индуцированными абдоминальными ПР на фоне острой инфекции. Индуцированные ЭРПР через ЕРП у пациенток с острой COVID-19 наблюдаются только в период 3-4 волн пандемии при АСП. Индуцированные абдоминальные ЭРПР связаны, преимущественно, с изолированным острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) матери или в сочетании с дистрессом плода (ДП)/АСП.

Регистрируются случаи материнской смерти (0,4%) при крайне тяжелом течении инфекции с двусторонним поражением легких объемом 95% по данным компьютерной томографии. Непосредственными причинами смерти являются ОРДС, тромбоэмболия легочной артерии, кардиопульмональный, септический шок.

Острая COVID-19, манифестировавшая во 2-м триместре, сопряжена с высокой частотой ПП при любой степени тяжести инфекции — 66,7%, 83,3%, 33,3% и 33,3% случаев легкого, среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции соответственно ($p=0,176$). В структуре ПП преобладает мертворождение (66,7%, 83,3%, 0,0% и 33,3% случаев соответственно тяжести течения инфекции, $p=0,004$), преимущественно, АСП (75,0%, 60,0%, 0,0% и 66,7% случаев соответственно тяжести течения инфекции, $p=0,343$) без статистически значимых различий. Полученные данные отличаются от результатов исследований, свидетельствующих об АСП в 70,0% случаев тяжелого течения COVID-19 [22].

Таким образом, во 2-м триместре гестации на фоне острой COVID-19 установлена высокая частота СДБ и ПН, мертворождение регистрируется реже при крайне тяжелом течении инфекции в сравнении с легким

и среднетяжелым, без статистически значимых различий, а при тяжелой COVID-19 случаи мертворождения не наблюдаются, что, вероятно, связано с рациональной тактикой раннего индуцированного родоразрешения беременных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

У реконвалесцентов после манифестации COVID-19 во 2-м триместре статистически значимо чаще регистрируется СДБ после тяжелой COVID-19 ($p<0,001$). Других особенностей течения инфекции не отмечается, что различия с данными других авторов [22, 23]. Беременность завершается своевременными родами у 88,2-88,9% реконвалесцентов вне зависимости от тяжести перенесенной COVID-19, без статистически значимых отличий с беременными без COVID-19 ($p=0,274$). Частота КС статистически значимо преобладает после перенесенной COVID-19 легкой (33,6%) и среднетяжелой (34,7%) степени в сравнении с беременными без COVID-19 (13,3%) ($p=0,002$). Масса новорожденных статистически значимо меньше величины данного показателя у беременных без COVID-19 ($p<0,001$), вне связи со степенью тяжести перенесенной инфекции, что частично согласуется с результатами некоторых исследований [24]. Доля мертворождения (АСП) составляет 0,5%. Таким образом, у реконвалесцентов после перенесенной во 2-м триместре острой COVID-19 имеет место высокая частота СДБ после тяжелого течения инфекции, повышается частота КС, в целом наблюдаются благоприятные акушерские и ПИ.

При манифестации в 3-м триместре COVID-19 статистически значимо чаще имеет легкое (34,8%) и среднетяжелое (51,3%) течение относительно тяжелого (12,5%) и крайне тяжелого (1,5%) течения инфекции ($p<0,001$). ПН в форме нарушения маточно-плодово-плацентарного кровообращения регистрируется статистически значимо чаще при любой степени тяжести COVID-19 в сравнении с беременными без COVID-19 ($p<0,001$). При этом ДП во время беременности статистически значимо чаще развивается у пациенток с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции ($p<0,001$). Наблюдается более высокая частота СДБ, но статистически значимый рост имеет место только в группе с крайне тяжелым течением COVID-19 относительно беременных без COVID-19 (63,6% и 20,0% соответственно, $p=0,004$). Регистрируется статистически значимое повышение частоты ПР (6,3%, 17,5%, 51,9% и 90,9% случаев соответственно степеням тяжести инфекции, $p<0,001$) за счет преждевременного индуцированного родоразрешения

(от 45,5% до 100,0% случаев) на фоне острой COVID-19, связанного с тяжестью течения инфекции. В структуре индуцированных ПР преобладает КС – 60,0%, 78,3%, 87,2% и 90,0% случаев соответственно степеням тяжести инфекции ($p=0,356$). Основными показаниями к КС являются тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты в сочетании с АСП, ДП, нарастание дыхательной недостаточности/ОРДС матери.

Росто-весовые показатели новорожденных статистически значимо уменьшаются ($p<0,001$), а число рожденных в асфиксии ($p<0,001$) и переведенных для долечивания и реабилитации в отделение патологии новорожденных/ отделение реанимации и интенсивной терапии ($p<0,001$) статистически значимо возрастает от легкого к тяжелому и крайне тяжелому течению COVID-19.

Регистрируется материнская смерть (0,1%) при крайне тяжелом течении COVID-19 (непосредственная причина смерти – септический шок).

Доля ПП на фоне острой COVID-19, манифестировавшей в 3-м триместре, составляет 2,3%. Преобладает мертворождение, (преимущественно, АСП – 88,9%), которое регистрируется только при легком (3,4%) и среднетяжелом (1,8%) течении инфекции ($p=0,398$). Полученные результаты согласуются с литературными данными [4, 8, 10], но при этом СДБ в нашем исследовании регистрируется с более высокой частотой, ПН – при любой степени тяжести COVID-19, АСП – при легком и среднетяжелом течении инфекции.

У реконвалесцентов после манифестации COVID-19 в 3-м триместре особенности течения гестации не выявляются, что, в целом, согласуется с мнением других исследователей, за исключением данных о высокой частоте угрожающих ПР, представленных авторами [25]. Практически в 90% случаев беременность завершается своевременными самопроизвольными родами вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции ($p=0,274$). Частота КС, в целом, составляет 26,4%, 28,8% и 21,4% случаев легкого, среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 соответственно относительно 13,3% случаев у беременных без COVID-19. Наблюдается статистически значимое уменьшение массы новорожденных при любой тяжести COVID-19 в анамнезе в сравнении с новорожденными от беременных без COVID-19 ($p<0,001$). Доля мертворождения (АСП) составляет 0,1%.

Таким образом, у реконвалесцентов после перенесенной в 3-м триместре COVID-19 течение беременности не отличается

от беременных без COVID-19, частота КС возрастает, акушерские и ПИ, в основном, благоприятные. Данные других исследований демонстрируют высокую частоту осложнений беременности (преэклампсия, ПН, задержка роста плода, ДП, преждевременная отслойка плаценты) после перенесенной в 3-м триместре COVID-19 [26], а также высокую частоту АСП [25].

При гистологическом исследовании плацент при ПП и ПР во 2/3-м триместрах регистрируется многокомпонентное поражение плаценты в виде сочетаний сосудисто-дистрофических изменений (гиалиноза аваскулярных ворсин), циркуляторных расстройств (сочетаний кровоизлияний и тромбообразования в межворсинчатом пространстве), что приводит к нарушению обменных процессов в плаценте и неблагоприятным ПИ. Отмечается статистически значимое преобладание процессов тромбообразования, воспалительных изменений и проявлений плацентита SARS-CoV-2 в плацентах пациенток с ПР и ПП в сравнении с плацентами пациенток с ПР без ПП.

Несмотря на то, что у реконвалесцентов после перенесенной COVID-19 в разных триместрах гестации, наблюдаются, преимущественно, благоприятные ПИ, комплексный морфологический анализ плацент демонстрирует наличие плацентарных повреждений смешанного характера, имеющих гипоксический, тромботический и альтеративно-воспалительный генез, отражающих наличие плацентарной дисфункции. Более выраженные плацентарные нарушения регистрируются после перенесенной COVID-19 во 2-м триместре. Иммуногистохимический анализ экспрессии маркеров гипоксии и апоптоза в плацентах реконвалесцентов свидетельствует о нарушении баланса проапоптотических и антиапоптотических механизмов, о чем свидетельствует одновременно высокая активность и антигипоксических процессов, и процессов апоптоза. Полученные результаты демонстрируют длительность периода сохранения плацентарных повреждений после перенесенной в анамнезе COVID-19.

Вышеизложенные особенности течения и исходов беременности при COVID-19 позволили разработать модернизированный алгоритм ведения беременных женщин в период острой COVID-19 и в период реконвалесценции с учетом триместра манифестации и тяжести течения инфекции на основе предиктивного персонализированного подхода с применением разработанных способов прогнозирования акушерских и перинатальных рисков с целью

реализации принципа превенции при ведении акушерских пациентов с COVID-19.

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 в 1-м триместре на амбулаторном этапе

Беременные женщины с острой COVID-19 в 1-м триместре подлежат амбулаторному наблюдению и лечению инфекции при условии отсутствия экстрагенитальной патологии, осложнений беременности.

1. Пролонгирование беременности.
2. Лечение COVID-19 под наблюдением врача-терапевта в соответствии с действующими регламентирующими документами.
3. Наблюдение врачом акушером-гинекологом осуществляется дистанционно с применением средств телефонной и компьютерной связи.
4. Назначение комплекса витаминов с антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом в регламентированных для беременности дозах (витамины С, Е, D) для профилактики ПН на протяжении периода острой инфекции и в период реконвалесценции до родоразрешения.
5. В период реконвалесценции осуществлять динамический контроль уровня глюкозы в сыворотке крови не реже 1 раза в 4 недели, проведение в 24-28 недель перорального теста толерантности к глюкозе (с учетом противопоказаний) для своевременной диагностики СДБ.
6. В период реконвалесценции осуществлять динамический контроль за состоянием плода (с 18 недель гестации 1 раз в 4 недели доплерометрическое исследование кровотока, фетометрия; с 20 недель — ежедневный самоподсчет женщиной шевелений плода; с 28 недель беременности 1 раз в 2 недели — кардиотокография).

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 в 1-м триместре на госпитальном этапе

Беременные 1-го триместра гестации с легким течением COVID-19 при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, отсутствии эффекта от лечения на амбулаторном этапе в течение 3-х дней, со среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 подлежат госпитализации в специализированный инфекционный стационар для пациентов акушерского профиля в составе многопрофильной больницы.

1. При регистрации НВ необходимо рассмотреть возможность медикаментозного прерывания беременности при отсутствии

противопоказаний, тщательном контроле уровней показателей системы гемостаза. Хирургическое прерывание беременности проводить при наличии противопоказаний или отказе пациентки от медикаментозного прерывания.

2. В остальных случаях целесообразно пролонгирование беременности (при отсутствии критического состояния со стороны матери), проведение мероприятий, направленных на ее сохранение, включающих этиотропную терапию COVID-19 интраназальными формами интерферона-альфа-2b, антибактериальную терапию при среднетяжелом/тяжелом течении COVID-19, симптоматическую терапию, НМГ в профилактических дозах не менее 10 дней от начала заболевания, антиоксиданты в регламентированных для беременных дозах (витамины А, Е, D).

3. В период реконвалесценции необходим динамический контроль уровня глюкозы в сыворотке крови не реже 1 раза в 4 недели, проведение в 24-28 недель перорального теста толерантности к глюкозе (с учетом противопоказаний) для своевременной диагностики СДБ.

4. С учетом полученных нами данных о длительном сохранении плацентарных нарушений, свидетельствующих о развитии ПН смешанного генеза у реконвалесцентов, необходимо продолжить применение НМГ в профилактических дозах до 42 дней от начала их использования, а также антиоксидантов в регламентированных для беременных дозах (витамины А, Е, D) под динамическим контролем за состоянием плода (с 18 недель гестации 1 раз в 4 недели доплерометрическое исследование кровотока, фетометрия; с 20 недель — ежедневный самоподсчет женщиной шевелений плода; с 28 недель беременности 1 раз в 2 недели — кардиотокография).

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 во 2-м триместре на амбулаторном этапе

Беременные женщины с острой COVID-19 во 2-м триместре подлежат амбулаторному наблюдению и лечению инфекции при условии отсутствия экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, низком риске ПП при оценке с помощью программы для ЭВМ «Модель прогноза риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19» [27]. Тактика ведения аналогична алгоритму ведения беременных с острой COVID-19 в 1-м триместре на амбулаторном этапе (пункты 1-6).

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 во 2-м триместре на госпитальном этапе

Беременные 2-го триместра гестации с легким течением COVID-19 при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, высокого риска ПП при оценке с помощью программы для ЭВМ «Модель прогноза риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19» [27], отсутствии эффекта от лечения на амбулаторном этапе в течение 3-х дней, со среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 подлежат госпитализации в специализированный инфекционный стационар для пациентов акушерского профиля в составе многопрофильной больницы. В условиях стационара:

1. В первые сутки госпитализации, наряду с общепринятым спектром комплексного обследования беременных с COVID-19 в соответствии с методическими рекомендациями, необходимо проведение дополнительного исследования — оценка уровня эритропоэтина в сыворотке крови.

2. По результатам комплексного исследования необходимо осуществить прогнозирование риска развития крайне тяжелого течения COVID-19 с помощью программ для ЭВМ «Калькулятор прогнозирования риска крайне тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин» [28], «Модель прогноза риска развития крайне тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин» [29] и провести перерасчет риска ПП с помощью программы для ЭВМ «Модифицированная модель расчета риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19» [30].

3. При выявлении высокого риска развития крайне тяжелого течения COVID-19 необходимы маршрутизация пациентки на провизорные койки с целью тщательного динамического контроля за состоянием матери и плода, своевременном определении показаний к госпитализации в ОПИТ, выбора рациональной акушерской тактики с решением вопроса о пролонгировании или завершении беременности (индуцированный выкидыш/ПП), проведения мероприятий, направленных на предупреждение развития осложнений для матери и плода, ассоциированных с гиперкоагуляцией, гипервоспалением и присоединением бактериальной инфекции на фоне острой COVID-19.

4. Далее тактика ведения аналогична алгоритму ведения беременных с острой COVID-19 в 1-м триместре на госпитальном этапе (пункты 1-4).

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 в 3-м триместре на амбулаторном этапе

Беременные женщины с острой COVID-19 в 3-м триместре подлежат амбулаторному наблюдению и лечению инфекции при условии отсутствия экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, низком риске ПП при оценке с помощью программы для ЭВМ «Модель прогноза риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19» [27]. Тактика ведения аналогична алгоритму ведения беременных с острой COVID-19 в 1-м триместре на амбулаторном этапе (пункты 1-6).

Ведение беременных женщин с острой COVID-19 в 3-м триместре на госпитальном этапе

Беременные 3-го триместра гестации с легким течением COVID-19 при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, высокого риска ПП при оценке с помощью программы для ЭВМ «Модель прогноза риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19» [27], отсутствии эффекта от лечения на амбулаторном этапе в течение 3-х дней, со среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 подлежат госпитализации в специализированный инфекционный стационар для пациентов акушерского профиля в составе многопрофильной больницы. В условиях стационара тактика ведения аналогична алгоритму ведения беременных с острой COVID-19 во 2-м триместре на госпитальном этапе (пункты 1, 2, 4).

Заключение

Разработанный модернизированный алгоритм ведения беременных женщин в период острой COVID-19 и в период реконвалесценции с учетом триместра манифестации и тяжести перенесенной инфекции позволяет реализовать предиктивный персонализированный подход к тактике ведения пациентов акушерского профиля с COVID-19. Реализация представленного алгоритма обеспечивает принцип превенции в отношении акушерских и перинатальных рисков у беременных женщин с острой COVID-19 и у реконвалесцентов на основе рационального менеджмента пациенток в условиях амбулаторного и госпитального наблюдения и лечения. Соблюдение алгоритма обеспечивает своевременное прогнозирование материнских и перинатальных рисков у беременных с острой COVID-19 на амбулаторном этапе, своевременную

госпитализацию в специализированный инфекционный стационар для пациентов акушерского профиля, своевременное прогнозирование крайне тяжелого течения COVID-19, рациональную маршрутизацию в условиях

стационара, проведение необходимых диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение и предотвращение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия), протокол №8 от 20.09.2021 г.; протокол № 6 от 20.10.2025 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Л.С. Ищенко, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; *Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева* — сбор материала; *Л.С. Ищенко* — написание текста рукописи, статистическая обработка данных; *Л.С. Ищенко, Е.Л. Казачков* — обзор публикаций по теме статьи; *Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков* — финальное редактирование текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia), protocol No. 8 dated 20.09.2021; protocol No. 6 dated 20.10.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Lyudmila S. Ishchenko, Ella A. Kazachkova, Ekaterina E. Voropaeva — development of the research concept and design, analysis, and interpretation of data; *Lyudmila S. Ishchenko, Ekaterina E. Voropaeva* — collection of material; *Lyudmila S. Ishchenko* — writing the manuscript, statistical data processing; *Lyudmila S. Ishchenko, Evgeny L. Kazachkov* — review of publications on the topic of the article; *Ella A. Kazachkova, Evgeny L. Kazachkov* — final editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 27.05.2025 версия 19. [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19) dated May 27, 2025, version 19. (In Russ.)] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (дата обращения: 15.12.2025)
2. Нетёсов С. Долгий ковид. Пандемия ковида еще

не закончилась, но подвести ее предварительные итоги уже пора. Коммерсантъ Наука. 2025;(28):20. Опубликовано 30.10.2025. [Netesov S. Long Covid. The COVID pandemic isn't over yet, but it's time to take stock of its preliminary results. Kommersant Science. 2025;(28):20. Published 10.30.2025. (In Russ.)] <https://www.kommersant.ru/doc/8159258> (дата обращения: 15.12.2025)

3. World Health Organization. COVID-19 Cases, World. World Health Organization Data [site]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (дата обращения: 15.12.2025)

4. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
5. Белокрыницкая Т.Е., Шмаков Р.Г., Фролова Н.И., Брум О.Ю., Кривошекова Н.А., Павлова Т.Ю. и др. Материнская смертность в Дальневосточном федеральном округе в доэпидемическом периоде и за три года пандемии COVID-19. *Акушерство и гинекология.* 2023;(11):87-95. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.160> [Belokrinitskaya TE, Shmakov RG, Frolova NI, Brum OYu, Krivoshchekova NA, Pavlova TYu, et al. Maternal mortality in the Far Eastern Federal District during the pre-epidemic period and three years of the COVID-19 pandemic. *Obstetrics and gynecology.* 2023;(11):87-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.160>]
6. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н. Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19. *Уральский медицинский журнал.* 2024;23(1):90-103. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103> [Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung damage in the COVID-19. *Ural Medical Journal.* 2024;23(1):90-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103>]
7. Гареева А.И., Мозговая Е.В., Белопольская М.А., Ковальчук А.С., Кучерявенко А.Н. Опыт ведения беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022;71(1):11-22. <https://doi.org/10.17816/JOWD72169> [Gareeva AI, Mozgovaya EV, Belopolskaya MA, Kovalchuk AS, Kucheryavenko AN. Experience in managing severe and extremely severe COVID-19 in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(1):11-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD72169>]
8. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
9. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446>
10. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология.* 2021;(2):48-54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54> [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and gynecology.* 2021;(2):48-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>]
11. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Вейсенборн Е.Р. и др. Особенности течения беременности, акушерские и перинатальные исходы при манифестации COVID-19 различной степени тяжести в I триместре гестации. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2024;(4):48-56. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2024-4-48-56> [Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN, Veisenborn ER, et al. Features of pregnancy, obstetric and perinatal outcomes during the manifestation of COVID-19 of varying severity in the 1st trimester of gestation. *Mother and Child in Kuzbass.* 2024;(4):48-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2024-4-48-56>]
12. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, Pomar L. Second trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020;23(21):2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
13. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2021;9(6):e759-e772. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
14. Mullins E, Perry A, Banerjee J, Townson J, Grozeva D, Milton R, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;276:161-167. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010>
15. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии. *Акушерство и гинекология.* 2022;(4):47-54. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54> [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic. *Obstetrics and gynecology.* 2022;(4):47-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>]
16. Мальгина Г.Б., Гришкина А.А., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Чистякова Г.Н., Пепеляева Н.А. и др. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2022;(5):162-170. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170> [Malgina GB, Grishkina AA, Dyakova MM, Bychkova SV, Chistyakova GN, Pepelyaeva NA, et al. Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection. *Obstetrics and gynecology.* 2022;(5):162-170. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>]
17. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. *Акушерство: национальное руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinsky VE, eds. *Obstetrics: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
18. Сувернева А.А., Игнатко И.В. Современный подход к стратификации перинатального риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(4): 69-77. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-69-77> [Suverneva AA, Ignatko IV. Current approach to perinatal risk stratification. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2021;20(4): 69-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-69-77>]
19. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Гришкина А.А., Пепеляева Н.А., Ольков С.С. и др. Новая коронавирусная инфекция в I триместре беременности: перинатальные и материнские последствия. *Акушерство и гинекология.* 2022. №12. С. 90-99. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12> [Malgina GB, Dyakova MM, Bychkova SV, Grishkina AA, Pepelyaeva NA, Olkov SS, et al. Novel coronavirus infection in the first trimester of pregnancy: perinatal and maternal outcomes. *Obstetrics and gynecology.* 2022; (12): 90-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12>]
20. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(4): 391.e1-391.e7. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ajog.2020.10.005>

21. Волков А.Е., Рымашевский А.Н., Бадьян А.С., Тё С.А., Эсетов М.А., Борщенко И.Н. и др. Гестационные и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Часть I. Инфицирование матери в I триместре (4-13⁶ недель). Пренатальная диагностика. 2023. Т. 22, №1. С. 11-22. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2023-22-1-11-21> [Volkov AE, Rymashevsky AN, Badyan AS, Tyo SA, Esetov MA, Borshchenko IN, et al. Gestational and perinatal outcomes after undergoing SARS-CoV-2 (COVID-19) new coronavirus infection. Part I. Infection of the mother in the first trimester (4-13+6 weeks) A. Prenatal'naya diagnostika. 2023; 22(1): 11-22. (In Russ.) <https://doi.org/doi:10.21516/2413-1458-2023-22-1-11-21>]
22. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Гришкина А.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В. и др. Новая коронавирусная инфекция во II триместре беременности: перинатальные и материнские последствия. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(6):34-41. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232306134> [Malgina GB, Dyakova MM, Bychkova SV, Grishkina AA, Bashmakova NV, Melkozerova OA, et al. New coronavirus infection in the II trimester of pregnancy: perinatal and maternal consequences. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2023;23(6):34-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232306134>]
23. Хворостухина Н.Ф., Шевелева Д.И., Новичков Д.А., Степанова Н.Н., Суворова Г.С., Однокозова О.С. и др. Акушерские и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и II триместрах беременности. Медицинский совет. 2023. Т.17, №23. С. 259-267. <https://doi.org/doi:10.21518/ms2023-472> [Khvorostukhina NF, Sheveleva DI, Novichkov DA, Stepanova NN, Suvorova GS, Odnokozova OS, et al. Obstetric and perinatal outcomes after a new coronavirus infection in the first and second trimesters of pregnancy. Medical council. 2023; 17(23): 259-267. (In Russ.) <https://doi.org/doi:10.21518/ms2023-472>]
24. Волков А.Е., Бадьян А.С., Тё С.А., Андрусенко И.В., Эсетов М.А., Блинов А.Ю. и др. Гестационные и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Часть II. Инфицирование матери во II триместре (14-27+6 недель). Пренатальная диагностика. 2023. Т.22, №1. С. 22-31. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2023-22-2-120-129> [Volkov AE, Badyan AS, Tyo SA, Andrusenko IV, Esetov MA, Blinov AY, et al. Gestational and perinatal outcomes after undergoing SARS-CoV-2 (COVID-19) NCI. Part II. Infection of the mother in the second trimester (14-27+6 weeks). Prenatal'naya diagnostika. 2023; 22(1): 22-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2023-22-2-120-129>]
25. Волков А.Е., Рымашевский А.Н., Бадьян А.С., Тё С.А., Эсетов М.А., Борщенко И.Н. Гестационные и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Часть III. Инфицирование матери в III триместре (28-42 недели). Пренатальная диагностика. 2023. Т.22, №2. С. 120-129. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2023-22-2-120-129> [Volkov AE, Rymashevsky AN, Badyan AS, Tyo SA, Esetov MA, Borshchenko IN. Gestational and perinatal outcomes after undergoing SARS-CoV-2 (COVID-19) NCI. Part III. Infection of the mother in the third trimester (28-42 weeks). Prenatal'naya diagnostika. 2023; 22(2): 120-129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2023-22-2-120-129>]
26. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Гришкина А.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В. и др. Новая коронавирусная инфекция в III триместре беременности: перинатальные и материнские последствия. Акушерство и гинекология. 2023. №4. С. 58-66. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.58> [Malgina GB, Dyakova MM, Bychkova SV, Grishkina AA, Melkozerova OA, Bashmakova NV, et al. Novel coronavirus infection in the third trimester of pregnancy: perinatal and maternal outcomes. Obstetrics and gynecology. 2023; 4: 58-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.58>]
27. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025619388. Модель прогноза риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19 / Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. №2025618070; заявл. 10.04.2025; опублик. 16.04.2025. [Certificate of state registration of computer program No. 2025619388. Model for predicting the risk of perinatal loss in pregnant women with acute COVID-19 / Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN; applicant and copyright holder FSBEI HE "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2025618070; declared 10.04.2025; published 16.04.2025. (In Russ.)]
28. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024660927. Калькулятор прогнозирования риска крайне тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин / Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. №2024616509; заявл. 02.04.2024 г.; опублик. 14.05.2024. [Certificate of state registration of computer program No. 2024660927. Calculator for predicting the risk of extremely severe COVID-19 in pregnant women / Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Kazachkov EL; applicant and copyright holder FSBEI HE "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2024616509; declared 02.04.2024; published 14.05.2024. (In Russ.)]
29. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024669109. Модель прогноза риска развития крайне тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин / Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. №2024667638; заявл. 30.07.2024 г.; опублик. 14.08.2024. [Certificate of state registration of computer program No. 2024669109. Model for predicting the risk of developing an extremely severe course of COVID-19 in pregnant women / Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN; applicant and copyright holder FSBEI HE «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2024667638; declared 30.07.2024; published 14.08.2024. (In Russ.)]
30. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025663933. Модифицированная модель расчета риска перинатальных потерь у беременных женщин с острым COVID-19 / Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. №2025662975; заявл. 23.05.2025; опублик. 02.06.2025. [Certificate of state registration of computer program No. 2025663933. Modified model for calculating the risk of perinatal loss in pregnant women with acute COVID-19 / Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Kazachkov EL; applicant and copyright holder FSBEI HE «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2025662975; declared 23.05.2025; published 02.06.2025. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ищенко Людмила Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: lyudalyn@mail.ru
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>
Рабочий телефон: +7 (351) 741-22-83

Казачкова Элла Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: doctorkel@narod.ru
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>
Рабочий телефон: +7 (351) 240-20-20

Воропаева Екатерина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины профессора имени В.Л. Коваленко, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: katya_voropaeva@mail.ru
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9055-102X>
Рабочий телефон: +7 (351) 240-20-20

Казачков Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: doctorkel@narod.ru
Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>
Рабочий телефон: +7 (351) 240-20-20

Lyudmila S. Ishchenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology, South Ural State Medical University
E-mail: lyudalyn@mail.ru
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>
Phone: +7 (351) 741-22-83

Ella A. Kazachkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University
E-mail: doctorkel@narod.ru
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>
Phone: +7 (351) 240-20-20

Ekaterina E. Voropaeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University
E-mail: katya_voropaeva@mail.ru
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9055-102X>
Phone: +7 (351) 240-20-20

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University
E-mail: doctorkel@narod.ru
Address: 64 Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454141, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>
Phone: +7 (351) 240-20-20