

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

Том/Vol. 1

№ 1 / 2024

Главные темы:

Основные тренды и научные инновации в сфере работы службы родовспоможения Уральского Федерального округа

Клинические особенности желудочно-кишечных симптомов у женщин с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза

Долгосрочные функциональные результаты реконструктивно-пластических операций на тазовом дне



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

Вестник охраны материнства и младенчества

Научно-практический журнал

**Том 1
№ 1, 2024**

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 1
No. 1, 2024**

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, доцент, 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, доцент, 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

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>

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

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
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, 2024

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

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.

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>

Deputy Editor-in-Chief

Oksana A. Melkozerova — Doctor of Medical Sciences, Associate 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>

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, Associate 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 Institution

"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>

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 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/0000-0001-8521-7652>

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
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@niiommm.ru , galinamalgina@mail.ru
Copyright:	© Bulletin of Maternity and Child Care, layout, 2024

Содержание

Приветственное слово Котовой Е.Г., заместителя Министра здравоохранения РФ	10
Приветственное слово Карлова А.А., Министра здравоохранения Свердловской области	11

Передовая статья

Основные тренды и научные инновации в сфере работы службы родовспоможения
Уральского Федерального округа

Е.Г. Котова, Ю.А. Семенов, Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Н.Б. Давыденко	12
---	----

Обзоры

Современный взгляд на прогнозирование исходов после проведения
фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме
полиурии-олигурии (обзор литературы)

Я.Ю. Поспелова, Н.В. Косовцова	25
--------------------------------------	----

Гестационный сахарный диабет, как предиктор нарушения здоровья и липидного обмена
у детей раннего возраста (обзор литературы)

С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина, К.С. Ладошина	37
---	----

Современные аспекты преимплантационного генетического тестирования эмбрионов
в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

Н.В. Башмакова, А.Ю. Храмова, А.А. Данишевская	48
--	----

Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1
на пероральную гормональную контрацепцию (обзор литературы)

Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова	56
---------------------------------------	----

Оригинальные статьи

Инновационное исследование сердца плодов при монохориальном многоплодии

Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Т.В. Чумарная, Е.О. Гусарова, М.В. Павличенко, Я.Ю. Поспелова, О.Э. Соловьева	64
--	----

Особенности функционального состояния эндотелия и системы гемокоагуляции
в формировании плацентарной недостаточности у пациенток
с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности

О.Н. Сытых, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова	78
--	----

Клинические особенности желудочно-кишечных симптомов у женщин
с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза

Е.П. Браславская, О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семенов, А.А. Михельсон	86
--	----

Особенности течения наружного генитального эндометриоза
на фоне патологии шейки матки

М.А. Авсеенко, Е.О. Тимерханова, О.А. Мелкозерова, А.А. Михельсон	95
---	----

Роль факторов микроокружения преовуляторного ооцита в патогенезе
«бедного» ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения

Э.Р. Джалилова, Н.В. Башмакова, И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева	108
--	-----

Результаты электрокардиографии у детей,
родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов

С.Ю. Захарова, О.С. Покусаева	117
-------------------------------------	-----

Долгосрочные функциональные результаты реконструктивно-пластических
операций на тазовом дне

А.А. Михельсон, М.В. Лазукина	130
-------------------------------------	-----

Морфологическая верификация воздействия динамической квадриполярной
радиочастоты у пациенток репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов

А.В. Юминова, А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина	139
--	-----

Прогностические критерии оперативного лечения стрессового недержания
мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе

А.А. Михельсон, Е.В. Луговых, М.В. Лазукина, А.Н. Вараксин, Е.Д. Константинова, Т.А. Маслакова	147
---	-----

Content

Welcome speech by E.G. Kotova, Deputy Minister of Health of the Russian Federation	10
Welcome speech by A.A. Karlov, Minister of Health of the Sverdlovsk region	11

Editorial

Main stream and scientific innovations in the field of obstetric services in the Ural Federal District

<i>Eugenia G. Kotova, Yuri A. Semenov, Nadezhda V. Bashmakova, Oksana A. Melkozerova, Natalia B. Davydenko</i>	12
--	-----------

Reviews

Modern view on predicting outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in polyuria-oliguria syndrome (review)	25
<i>Yana Yu. Pospelova, Natalia V. Kosovtsova</i>	25

Gestational diabetes mellitus as a predictor of health disorders and lipid metabolism in newborns and infants (literature review)	37
<i>Svetlana Yu. Zakharova, Elena G. Deryabina, Karina S. Ladoshina</i>	37

Modern aspects of preimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs (literature review)	48
<i>Nadezhda V. Bashmakova, Alexandra Yu. Khramtsova, Anna A. Danishevskaya</i>	48

Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception (literature review)	58
<i>Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova</i>	58

Оригинальные статьи / Original articles

Innovative study of the fetal heart in monochorionic multiple births	64
<i>Natalia V. Kosovtsova, Tatiana V. Markova, Tatiana V. Chumarnaya, Evgenia O. Gusarova, Maria V. Pavlichenko, Yana Yu. Pospelova, Olga E. Solovyova</i>	64

Features of the functional state of the endothelium and the hemocoagulation system in the formation of placental insufficiency in patients with gestational diabetes mellitus without insulin requirement	78
<i>Olga N. Sytykh, Natalya V. Putilova, Tatyana B. Tretyakova</i>	78

Clinical features of gastrointestinal symptoms in women with recurrent course of deep infiltrative endometriosis	86
<i>Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Yuri A. Semenov, Anna A. Mikhelson</i>	86

Features of the course of external genital endometriosis due to cervical pathology	95
<i>Maria A. Avseenko, Ekaterina O. Timerchanova, Oksana A. Melkozerova, Anna A. Mikhelson</i>	95

The role of microenvironmental factors in the pre-ovulatory oocyte in the pathogenesis of "poor" ovarian response to in vitro fertilization (IVF) programs	108
<i>El'mira R. Dzhalilova, Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva</i>	108

Results of electrocardiography in children born at very early preterm birth	117
<i>Svetlana Yu. Zakharova, Oksana S. Pokusaeva</i>	117

Long-term functional results of reconstructive plastic surgery on the pelvic floor	130
<i>Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina</i>	130

Morphological verification of the effects of dynamic quadripolar radio frequency in patients of reproductive age with pelvic organ prolapse	139
<i>Alisa V. Iuminova, Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina, Guzel N. Chistyakova, Anastasia A. Grishkina</i>	139

Prognostic criteria for surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopausal women	147
<i>Anna A. Mikhelson, Evgenia V. Lugovykh, Maria V. Lazukina, Anatoly N. Varaksin, Ekaterina D. Konstantinova, Tatyana A. Maslakova</i>	147



Уважаемые коллеги! Дорогие читатели!

Приветствуем Вас на страницах нового медицинского журнала «Вестник Охраны материнства и младенчества»!

Символично, что журнал начинает издаваться в Год Семьи, объявленный Президентом Российской Федерации в 2024 году. Миссией журнала будет являться содействие популяризации знаний и развитие научных достижений в области охраны здоровья семьи.

Учредителем журнала является Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, одно из старейших и ведущих учреждений родовспоможения нашей страны. Журнал позволит интегрировать научные достижения в новом издании и послужит площадкой междисциплинарного взаимодействия и обсуждения инноваций.

Мы живем в стремительно меняющемся мире и нынешнее десятилетие в нашей

стране по праву названо десятилетием науки и технологий. Новый журнал, единственный на территории Уральского Федерального округа, посвященный охране здоровья семьи и детства, позволит врачам перинатальной и репродуктивной медицины быть компетентными в области современных достижений науки в этом сегменте отрасли, улучшить качество оказания медицинской помощи способствовать развитию и внедрению инновационных технологий в практическое здравоохранение.

Научная концепция журнала предполагает многопрофильный характер и это черта современного времени. Журнал призван стать эффективным центром научной интеграции для мультидисциплинарной команды специалистов перинатальной медицины.

Публикации фундаментальных и прикладных исследований в области акушерства и гинекологии, репродукции и фетальной хирургии, эндокринологии, неонатологии и педиатрии, анестезиологии и реанимации, иммунологии и микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, медицинской и лабораторной генетики откроют новые возможности для знакомства широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями, региональными особенностями оказания медицинской помощи специалистов перинатальной медицины Уральского Федерального округа.

Искренне желаю журналу продуктивной работы, процветания и творческого долголетия!

Е.Г. Котова,
заместитель министра здравоохранения РФ



Уважаемые коллеги! Дорогие читатели!

Издание нового журнала «Вестник охраны материнства и младенчества» — давно ожидаемое событие. Охрана материнства и младенчества — задача Государственной важности, которая находится в центре внимания врачей многих специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, репродуктологов, терапевтов, врачей клинической и лабораторной диагностики. Наука стремительно движется вперед, появляются инновационные разработки, внедряются новые технологии с участием искусственного интеллекта, способствующие более эффективной, безопасной, качественной медицине.

В новом журнале будут публиковаться последние достижения науки, с позиций доказательной медицины будут рассматриваться технологические инновации. Несомненно, будут описаны и проанализированы сложные клинические случаи,

что крайне важно для практических врачей, предложены четкие практические рекомендации для всех специалистов, занимающихся оздоровлением женщин и детей. Качественная репродуктивная и перинатальная медицина — залог грядущего процветания страны!

Основатель и главный идеолог журнала — старейшее на Урале родовспомогательное учреждение — научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества. Это колыбель лучших специалистов перинатальной и репродуктивной медицины Урала, учреждение с богатейшей историей. В институте активно развиваются самые современные и востребованные направления перинатальной медицины, включая инновационную фетальную хирургию. Научные лидеры журнала — известные в стране учёные, опытные клиницисты, что поднимает престиж нового издания.

Искренне верю, что журнал в самые кратчайшие сроки станет одним из самых ожидаемых и читаемых профильных изданий, врачи Свердловской области горячо поддерживают издание «Вестника охраны материнства и младенчества», желают журналу успеха и долгих лет существования, поскольку это журнал — устремленный в будущее!

С уважением,
А.А. Карлов,
Министр здравоохранения Свердловской области



Передовая статья

Основные тренды и научные инновации в сфере работы службы родовспоможения Уральского Федерального округа

Е.Г. Котова¹, Ю.А. Семенов², Н.В. Башмакова², О.А. Мелкозерова², Н.Б. Давыденко²

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский переулок, д. 3, г. Москва, 127051, Россия

² 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

В статье приведены аналитические данные о результатах работы службы родовспоможения и детства Уральского Федерального округа в 2023 году, проанализированы ключевые индикаторные показатели работы службы в динамике за последние пять лет и предоставлены направления для оптимизации работы службы. В сфере реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» прикладные научные исследования и разработки «Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества» Минздрава России вносят существенный вклад в развитие медицины за счет усовершенствования методов прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики перинатальной патологии, развития вспомогательных репродуктивных технологий, что позволит совершенствовать работу службы родовспоможения и детства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репродуктивное здоровье, перинатальные технологии, материнская смертность критические акушерские состояния, коэффициент критических жизнеугрожающих состояний, Near miss, инновационные медицинские продукты, трансфер медицинских технологий

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Котова Е.Г., Семенов Ю.А., Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Давыденко Н.Б. Основные тренды и научные инновации в сфере работы службы родовспоможения Уральского Федерального округа. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 12–24. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-12-24>

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 медицинский наук, доцент, заместитель директора 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. Тел: (343) 371-87-68. E-mail: abolmed1@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Получена: 27.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Котова Е.Г., Семенов Ю.А., Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Давыденко Н.Б., 2024

Editorial

Main stream and scientific innovations in the field of obstetric services in the Ural Federal District

Eugenia G. Kotova¹, Yuri A. Semenov², Nadezhda V. Bashmakova²,
Oksana A. Melkozerova², Natalia B. Davydenko²

¹ Ministry of Health of the Russian Federation, Rakhmanovsky lane, 3, Moscow, 127051, Russia

² 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

The article provides analytical data on the results of the obstetrics and childhood service of the Ural Federal District in 2023, analyzes the key indicators of the service over the past five years and provides directions for optimizing the work of the service. In the sphere of implementation of national projects "Healthcare" and "Demography", applied scientific research and development of the "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Russian Ministry of Health makes a significant contribution to the development of medicine by improving methods of prediction, diagnosis, treatment and prevention of perinatal pathology, development of assisted reproductive technologies, which will improve the work of obstetrics and childhood services.

KEYWORDS: reproductive health, perinatal technologies, maternal mortality, critical obstetric conditions, rate of critical life-threatening conditions, Near miss, innovative medical products, transfer of medical technologies

FOR CITATION: Kotova E.G., Semenov Yu.A., Bashmakova N.V., Melkozerova O.A., Davydenko N.B. Main trends and scientific innovations in the field of obstetric services in the Ural Federal District. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(1):12–24. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-12-24> (In Russ).

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

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

CORRESPONDING AUTHOR: Oksana A. Melkozerova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Science 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. Phone: (343) 371-87-68. E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Received: 27.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Состояние репродуктивного здоровья населения России является фактором, влияющим на национальную безопасность. В стране сформировались реальные предпосылки депопуляции за счёт сокращения численности и ухудшения здоровья женщин репродуктивного возраста, увеличения числа бесплодных пар, случаев невынашивания беременности, что определяет репродуктивные и перинатальные исходы [1, 2].

Национальные проекты «Демография» и «Семья» призваны решить главные демографические проблемы России: снижение общей численности населения, сокращение числа

граждан трудоспособного возраста, высокую смертность от предотвратимых причин, низкую рождаемость [3].

Федеральная служба государственной статистики представила демографический прогноз до 2046 года. Суммарный коэффициент рождаемости (число детей в расчёте на 1 женщину) может вырасти с 1,3 в 2023 году до 1,6–1,7 в 2025 году при условии успешной реализации социальной политики [4].

Основными задачами, которые призваны решать служба охраны здоровья матери и ребёнка являются повышение рождаемости, снижение материнской и младенческой

смертности, снижение числа аборт, мотивации женщин на многодетную семью [5].

Анализ итогов работы службы родовспоможения Уральского федерального округа призван содействовать выработке стратегии и тактики реализации программы преодоления современных демографических вызовов.

В УФО многие годы устойчиво функционирует 3-х уровневая система родовспоможения: В Свердловской области, Челябинской области, ЯНАО, ХМАО — многоцентровая; в Тюменской, Курганской областях — моноцентровая, т.е. с одним перинатальным центром III уровня во главе.

В 2023 году число женщин фертильного возраста в округе составило 2 341 662. По итогам 2023 года темп снижения рождаемости значимо менее выражен в сравнении с периодом 2021–2022 годов во всех регионах УФО [5].

Динамика числа родов в УФО показывает снижение со 175 934 в 2015 году до 113 617 в 2023 году и 116 334 живорожденных детей. Наибольшие потери числа родов в 2023 году зарегистрированы в Челябинской области — 1425, в Свердловской области — 1124 родов [2, 5]. Служба родовспоможения Тюменской области, ХМАО и ЯНАО показала незначительное снижение родов в 2023 году по сравнению с предыдущими годом.

В 2023 году в УФО зарегистрирован 1091 случай критических акушерских состояний (КАС), из них 15 случаев материнских потерь. Регистрация КАС по абсолютным числам и соотношению КАС/МС наиболее информативна в Тюменской области, а в Челябинской области регистрация КАС налажена только в 2023 году, о чем свидетельствует увеличение соотношения КАС/МС в 2023 году в 6,6 раз при отсутствии случаев материнских потерь. При этом, в 2023 году этот показатель коэффициента критических акушерских состояний составил 9,0 на 1000 живорожденных, что в 1,6 раз выше показателя 2021 года.

Показатель коэффициента жизнеугрожающих состояний (КЖУС = NM+МС на 1000 живорожденных) в 2023 году составил 9,3, что соответствует уровню 2022 года. Однако в 2023 году имело место снижение индекса выживаемости и увеличение индекса смертности в 1,3 раза. Курганская область и ЯНАО показали высокий уровень индикатора смертности, что указывает на необходимость аудита оказания перинатальной помощи.

Увеличение индекса выживаемости в 2023 году показали субъекты Челябинской и Тюменской областей за счет отсутствия случаев материнских потерь. Уровень индекса выживаемости в Свердловской области

снизился в 3 раза по сравнению с 2022 годом (от 211,33 до 74,4), а в Курганской области в 2 раза (от 21,67 до 12,3).

Доминирующее положение в структуре критических акушерских состояний в УФО в 2023 году занимают акушерские кровотечения (44,7%) и преэклампсии (42,3%), что соответствует показателям 2022 года. При этом, доля экстрагенитальной патологии в структуре КАС увеличилась в 5 раз до 9,0%; доля септических осложнений среди КАС составила 1,7%.

В 2023 году в целом по УФО показатель МС составил 12,9 на 100 000 живорожденных, что превысило показатель за 2022 год в 1,3 раза. Наибольший вклад в материнскую смертность внесли территории Курганской (51,2 на 100 000 живорожденных), Свердловской (20,8 на 100 000 живорожденных) областей и ЯНАО (32,3 на 100 000 живорожденных) (Рисунок 1).

Структура материнской смертности в зависимости от срока гестации представлена преобладанием материнских потерь в сроке беременности более 22 недель, однако в течение последних трех лет наметилась тенденция к росту частоты материнских потерь в сроке беременности до 22 недель с 7,5% до 40,0%.

В 2023 году основными причинами МС являлись в 60% экстрагенитальные заболевания, по 20,0% септические осложнения и акушерские кровотечения. Структура причин материнских потерь от экстрагенитальных заболеваний представлена в 44,4% сердечно — сосудистыми заболеваниями (дилатационная кардиомиопатия, аневризма дуги аорты) и по 11,1% других экстрагенитальных заболеваний (панкреонекроз, геморрагический инсульт, грипп Б, поликистоз почек, рак молочной железы).

Анализ уровня оказания медицинской помощи в случаях материнской смертности от акушерских причин показал, что родоразрешение данных пациенток наиболее часто происходило в акушерских стационарах 3 уровня, при этом 20,0% женщин погибали в других профильных стационарах, что свидетельствует о необходимости усиления междисциплинарного взаимодействия. Обращает на себя внимание гибель каждой 5 женщины вне стационара.

Проведен детальный анализ всех случаев материнской смертности в УФО, который показал предотвратимость материнских потерь в 46,7% (7/15) случаев. Выявленные дефекты оказания медицинской помощи были представлены организационными нарушениями 41,7% (7/15), диагностическими ошибками

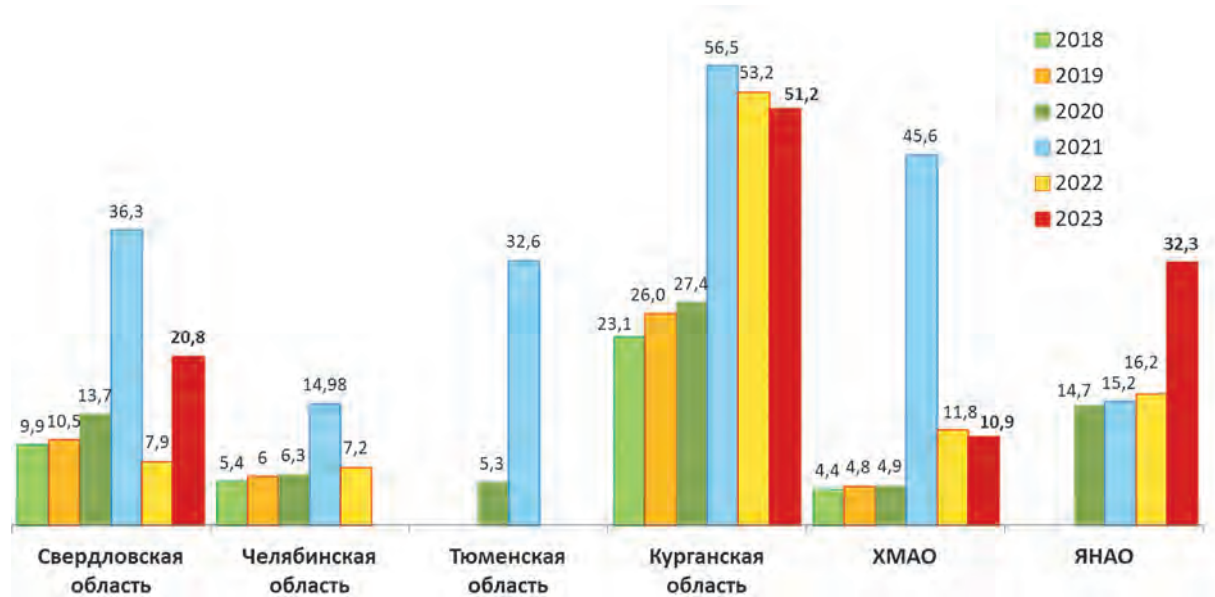


Рисунок 1. Динамика показателя материнской смертности в территориях УФО (2018–2023 г.; на 100 000 живорожденных)

Figure 1. Dynamics of the maternal mortality rate in the territories of the Ural Federal District (2018–2023; per 100,000 live births)

в 33,3% (5/15) случаев и дефектами лечебных мероприятий в 20,0 % (3/15) наблюдений. При этом следует отметить, что наибольшая доля дефектов оказания медицинской помощи была допущена при оказании медицинской помощи при экстрагенитальных заболеваниях (56,7%; 8/15), а наименьшая при кровотечении (6,67%; 1/15), что свидетельствует о недостаточной готовности к оказанию медицинской помощи при экстрагенитальных заболеваниях и недостаточно налаженные коммуникации со смежными специалистами.

В соответствии с данными ВИМИС АКИНЕО в УФО, количество зарегистрированных случаев КАС в 2021г составило 877, включая 40 случаев материнских потерь с соотношением КАС/МС в УФО 21:1, в 2022г количество зарегистрированных случаев 1003, включая 14 случаев материнских потерь, два из которых не включены в статистику материнской смертности (Таблица 1). В одном случае причиной смерти являлся несчастный случай (отравление) в другом случае летальный исход произошел на 48 сутки после родов.

Таблица 1. Отношение показателей Near Miss и Материнской смертности в территориях Уральского федерального округа

Table 1. Ratio of Near Miss and Maternal Mortality indicators in the territories of the Ural Federal District

Субъект РФ	Отношение NM/МС		
	2021	2022	2023
Свердловская область	23:1	154:1	85:1
Курганская область	15:1	21:1	13:1
Челябинская область	4:1	14:1	94:0
Тюменская область	29:1	70:1	66:0
ХМАО	27:1	83:1	98:1
ЯНАО	23:1	10:1	7:1
УФО	21:1	81:1	72:1

В 2023 году зарегистрировано 1091 случай КАС из них 15 случаев материнских потерь.

Мониторинг критических акушерских состояний, в том числе с исходом в материнскую смертность определил индикаторные показатели работы службы родовспоможения Уральского федерального округа со значением коэффициента критических акушерских состояний (число случаев NM на 1000 живорожденных) в 2021 году равным 5,7, что в 2,15 раза превышает показатель в 2020 года и в 3,14 раза в 2016 года. В 2022 г. коэффициент критических акушерских состояний продолжил расти, составив 8,9, что в 1,5 раза больше коэффициента 2021 г. В 2023 году этот показатель составил 9,0 на 1000 живорожденных, что на 1,6 выше показателя 2021 года (Рисунок 2).

Анализ рождаемости с учетом уровня родовспомогательного учреждения и с учетом массы новорожденных демонстрирует, что преобладающее большинство экстремально недоношенных рождается в учреждениях 3 группы. Тем не менее, также как и по итогам 2022 года, очевидно, что наблюдение беременных группы высокого риска и их маршрутизация в перинатальные центры 3 уровня требует дальнейшего совершенствования, так как сохраняется немалое число рождений экстремально недоношенных в учреждениях 2 группы, в том числе с увеличением удельного веса в 2023 году, а также случаев ранней

неонатальной смерти этих пациентов, в том числе и в родильных домах 1 группы, что требует сугубого анализа в каждом отдельном случае.

Младенческая смертность на 1000 родившихся живыми в УФО составила 3,95 в 2023 году, при этом две территории Тюменская область и ХМАО показали уровень смертности ниже, чем в среднем по округу. Снижение показателя младенческой смертности по итогам 2023 года зафиксировано в четырех регионах из шести; по итогам 2022 года — в двух из шести (Рисунок 3).

Остается актуальной проблема смертности детей от немедицинских причин (классов S-T и R) практически во всех субъектах УФО.

В тех субъектах, где постнеонатальная смертность преобладает над неонатальной, необходим сугубый анализ каждого случая смерти детей старше одного месяца, анализ своевременности маршрутизации этих детей в педиатрические стационары и реанимационные отделения, а также тщательный детальный анализ истинных причин смерти внутри классификационных рубрик, правильности постановки клинического и патологоанатомического диагнозов, совместно с патологоанатомической службой региона.

Индикатором успешной работы перинатальной службы, адекватности и своевременности маршрутизации беременных группы



Рисунок 2. Динамика показателей критических акушерских состояний в Уральском федеральном округе
Figure 2. Dynamics of indicators of critical obstetric conditions in the Ural Federal District

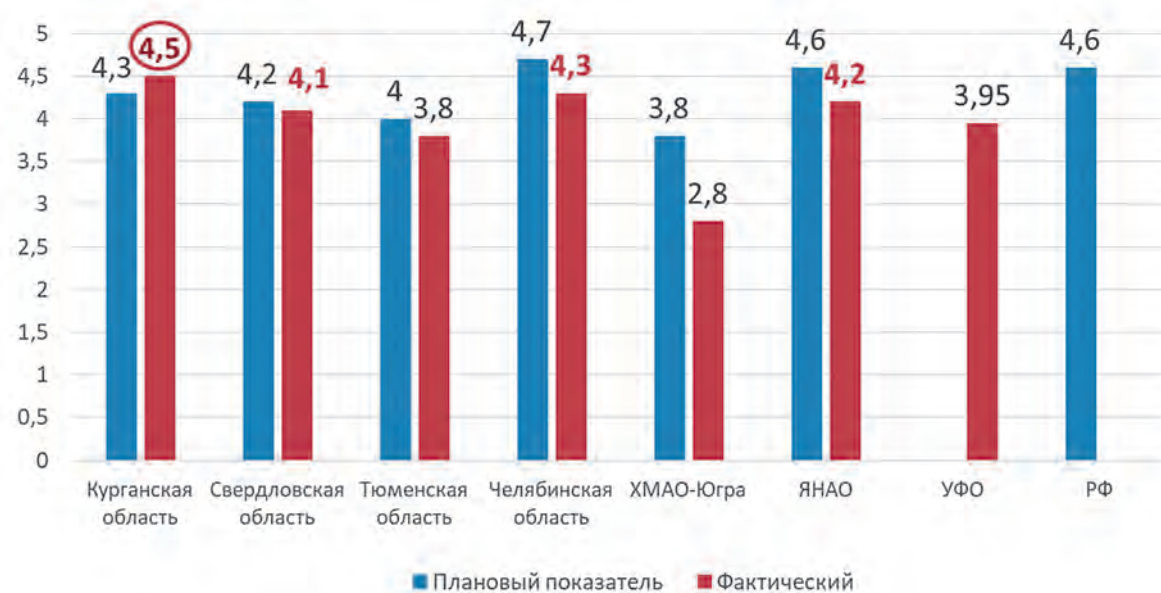


Рисунок 3. Показатели младенческой смертности в Уральском федеральном округе (случаев на 1000 родившихся живыми, ‰)

Figure 3. Infant mortality rates in the Ural Federal District (cases per 1000 live births, ‰)

высокого перинатального риска является число и удельный вес родившихся и умерших младенцев с учетом массы тела при рождении и группы учреждения, что в свою очередь требует ежемесячного анализа и принятия оперативных организационных решений.

Организационно-методическая работа в ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ направлена на повышение качества оказания помощи матерям и их новорожденным с использованием обучения специалистов в симуляционном центре и на рабочем месте в институте, на выездных циклах в территории УФО, на научно-практических конференциях, школах, мастер классах, а также в регулярном аудите службы родовспоможения округа.

С целью совершенствования научно-методического сопровождения учреждений родовспоможения УФО, повышения эффективности, качества и безопасности оказания медицинской помощи ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ осуществляет проведение научных исследований и разработок новых методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с перинатальной патологией в рамках федерального проекта «Медицинская наука для человека» по направлению «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов».

Стратегия развития медицинской науки, утвержденная Указом Президента РФ предполагает создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих

на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение, сохранение и укрепление здоровья населения [7].

С 2018 года институт входит в число двадцати организаций-лидеров, подведомственных Минздраву России [8].

Реализация задач, поставленных Президентом и Правительством Российской Федерации в стратегии научно-технического развития страны, предполагает вектор на цифровизацию здравоохранения, создание инновационных медицинских продуктов и трансфер медицинских технологий в практическое здравоохранение [7].

В этой связи Институт занимается разработкой и созданием компьютерных программных продуктов на основе искусственного интеллекта, интегрируемых в электронную историю болезни, и их валидизацией.

В реализации национального проекта «Демография» большое значение уделяется вопросам сохранения репродуктивного здоровья женщин и потенциала деторождения при лечении гинекологических заболеваний [3].

Генитальный эндометриоз поражает каждую десятую женщину репродуктивного возраста, половина из них бесплодны [9]. В институте с использованием машинного обучения разработан компьютерный программный продукт, позволяющий прогнозировать риск снижения овариального резерва после хирургического лечения инфильтративного эндометриоза. Это позволяет пациенткам, имеющим подобные риски, еще на дооперационном этапе выбрать

стратегию банкинга ооцитов/эмбрионов, и сохранить фертильность [10,11].

Известно, что население нашей планеты прогрессивно стареет. Поэтому одной из задач Национального проекта «Здравоохранение» является сохранение здоровья и качества жизни людей пожилого возраста. Каждая женщина будет проводить в возрасте перименопаузы половину своей жизни, поэтому персонифицированный подход в лечении возраст-ассоциированных заболеваний является важной задачей. В институте разработан компьютерный программный продукт для выбора оптимального для пациентки метода хирургического лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле в постменопаузе [12].

Одним из важнейших демографических вызовов для нашей страны является депопуляция населения, обусловленная, в том числе распространенностью бесплодия и повторными репродуктивными неудачами. Ученые доказали, что маточный фактор остается последним непреодоленным рубежом в лечении бесплодия [3].

В институте разработана технология лечения пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашивания беременности, которая широко внедрена не только в нашей стране, но и за ее пределами — в странах ближнего зарубежья — Узбекистане, Казахстане, Белоруссии, и позволяющая в 3,4 раза увеличить эффективность программ ВРТ у пациенток с повторными репродуктивными неудачами [13]. Технология включает четыре этапа: диагностическую гистероскопию с проведением внутриматочной хирургии по показаниям с преимущественным использованием «холодной» энергии, снижение стромальной плотности за счет внутриматочного использования гидрогеля на основе гиалуроновой кислоты, антибактериальную терапию с учетом чувствительности микроорганизмов, и проведение реабилитации рецептивной функции эндометрия с применением циклической гормональной терапии с пролонгированным режимом эстрогенов в сочетании с орошением полости матки кавитированными низкочастотным ультразвуком растворами лекарственных средств.

Успех применения программ вспомогательной репродукции не исчерпывается наступлением беременности. Каждая такая беременность — очень дорога во всех отношениях и смыслах. В институте разработаны и успешно внедрены технологии прогнозирования и персонифицированного ведения пациенток с наиболее частыми осложнениями беременности

после ВРТ — гестационным сахарным диабетом, плацентарной недостаточностью, истмико-цервикальной недостаточностью и преждевременными родами [14, 15, 16].

Персонифицированный подход в ведении пациенток с тромбофилическими осложнениями гестации позволяет пролонгировать беременность в среднем на 4-6 недель и получить более зрелых новорожденных [17].

Эра перинатального акушерства ознаменовалась колоссальным ростом числа кесаревых сечений в последние десятилетия. Это привело к параллельному росту специфических осложнений оперированной матки — аномалий плацентации, вставания плаценты в зону рубца, что несет риски массивных акушерских кровотечений, потери органа и даже материнской смертности. В институте используются технологии 3D моделирования зоны аномальной плацентации для выбора оптимальных методов хирургического вмешательства при родоразрешении и состава мультидисциплинарной команды специалистов [18].

В институте разработана технология оценки качества остаточного миометрия в зоне дефекта рубца на матке от операции кесарева сечения с применением метода эластографии сдвиговой волны. Данная технология позволяет прогнозировать состоятельность рубца на матке при последующей беременности и персонифицировать показания к проведению пластических операций на матке [19].

Проведены исследования патогенеза формирования рецидива дефекта рубца на матке после лапароскопической метропластики и разработан новый метод хирургической коррекции дефекта рубца на матке с применением гемостатической матрицы на основе бычьего коллагена, который позволяет предотвратить рецидивы данной патологии.

По данным катамнеза 170 пациенток, родоразрешившихся в нашей клинике после лапароскопической метропластики, выполненной с применением разработанной технологии, не было ни единого осложнений в виде несостоятельного или неполноценного рубца при последующей беременности. Технология запатентована [20].

Многие годы институт занимается проблемой преждевременных родов. Коллектив института стоял у истоков создания в нашей стране трехуровневой модели организации перинатальной помощи. Были разработаны и внедрены технологии бережного извлечения недоношенного новорожденного в целом плодном пузыре единым фето-плацентарным комплексом, милкинг пуповинной крови малышу, орофаренгиальное введение молозива

сразу после рождения, технологии психологической реабилитации родильниц после сверхранных преждевременных родов, а также профилактики акушерских гнойно-септических осложнений с применением внутриматочных орошений кавитированными растворами антисептиков [21].

Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества является пионером и лидером в области фетальной хирургии в нашей стране.

Неуклонно растет не только число фетальных хирургических операций, но и развиваются принципиально новые направления — кардиохирургия и нейрохирургия плода.

В институте разработаны, экспериментально апробированы на животных и впервые в Российской Федерации внедрены в клиническую практику миниинвазивные нейрохирургические операции — тривентрикулостерностомии при врожденной окклюзионной гидроцефалии плода (2019г), фетоскопической миниинвазивной коррекции врожденного порока ЦНС — spina bifida (2020г) [22,23]. Широко внедрены операции нефроамниального шунтирования при инфравезикальной обструкции мочевыводящих путей плода, баллонной окклюзии трахеи при врожденной гипоплазии легких [24]. Все операции прошли успешно, пациентки родоразрешены, рожденные после фетальной хирургии дети развиваются в соответствии с возрастными нормами, у них полностью удалось предотвратить развитие тяжелой инвалидизирующей патологии. За проведенные уникальные операции на плоде коллектив Института в 2021 году был награжден премией «Призвание».

Институт не только разрабатывает и внедряет инновационные внутриутробные операции, но и создает модели отечественного медицинского оборудования для проведения фетальных операций. Например, разработанный нами стенд Pig-Tail, устанавливаемый в почку плода при обструктивных пороках развития, позволяет сохранить почечную ткань и снизить постнатальную заболеваемость с 49% до 8 % [25]. В настоящее время проводится разработка аппарата радиочастотной абляции для фетальных операций.

Многие годы институт занимается проблемами многоплодной беременности. Инновационные технологии диагностики при селективной задержке роста плода одного из двойняшек близнецов позволяют выбрать оптимальный вид внутриутробной коррекции, снизить частоту перинатальных осложнений и инвалидизации новорожденных [26].

Фетальные хирургические вмешательства, как и любые операции, не всегда

заканчиваются благоприятным исходом. Важно не только остановить прогрессирование синдрома трансфузии близнецов, но и пролонгировать беременность с благоприятным перинатальным исходом.

В институте разработана программа прогнозирования перинатальных исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен, что позволило снизить частоту данных осложнений в 2,5 раза [27].

В институте разработаны персонифицированные методы адаптации и абилитации детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в том числе персонифицированный выбор оптимального метода респираторной поддержки новорожденных на основе МРТ моделирования с определением степени зрелости легких у недоношенных детей [28].

Разработанные технологии неврологической реабилитации, такие как тензорная нейротрактоография, кинезиотерапия, сухая иммерсия, индивидуальное психологическое консультирование, позволяют значительно улучшить качество оказания помощи этой группе пациенток и снизить частоту развития стойких органических нарушений ЦНС [29].

Одной из важнейших задач в стратегии обеспечения биобезопасности является рациональное применение антибактериальных препаратов для предотвращения развития антибиотикорезистентности.

В этой связи Институт занимается разработкой и созданием инновационных тест-систем для оценки антибиотикорезистентности и вирулентности штаммов условно-патогенных микроорганизмов на основе их полногеномного секвенирования [30].

Результаты научно-исследовательской работы ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ в рамках выполнения Государственного задания широко представлены публикациями в высокорейтинговых научных отечественных и зарубежных изданиях. Ежегодно научными сотрудниками публикуется 48-55 научных статей, в том числе в рейтинговых зарубежных журналах Q1-2, число публикаций, индексируемых в Web of Science, Scopus составляет 66,15 — 78,18 на 100 исследователей, что значительно превышает плановые показатели по дорожной карте (25 на 100 исследователей) [31].

Публикации сотрудников Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества пользуются неизменно высоким интересом отечественных и зарубежных коллег, о чем свидетельствуют высокие индексы цитирования публикаций,

непрерывно увеличивающиеся в отечественных (суммарный индекс Хирша РИНЦ) от 130 баллов в 2018 году до 205 баллов в 2023 году, и в зарубежных WOS&Scopus системах цитирования от 32 баллов в 2018 году до 72 баллов в 2023 году [32].

Инновационный характер научных исследований и разработок «Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества» подтвержден патентами Российской Федерации на изобретения и полезные модели. Ежегодно в институте регистрируется от 10 до 20 патентов [6]. Результаты интеллектуальной деятельности (патенты, программы ЭВМ, изобретения, полезные модели) внедрены в научных и медицинских учреждениях Свердловской области и Уральского Федерального округа.

ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ является настоящей кузницей кадров для отечественного здравоохранения. Институт развивает инновационные направления симуляционного обучения и готовит высококвалифицированных медицинских специалистов, многие из которых занимают в дальнейшем ключевые посты в системе здравоохранения. В ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ функционируют

два симуляционных центра, оснащенных самым современным высокотехнологичным оборудованием. Ежегодно в рамках симуляционного образования и программ дополнительного профессионального образования в них проходят обучение свыше 1500 специалистов из Уральского, Приволжского и Сибирского федеральных округов. Ежегодно до 1500 врачей проходят подготовку в двух симуляционных центрах, оснащенных самым современным оборудованием. Институт тесно сотрудничает с Министерством здравоохранения Свердловской области в организации лечебно-методического сопровождения и проведении аудитов медицинских организаций, осуществляет регулярные выезды в территории с проведением мультидисциплинарной командно-тренинговой работы для предотвращения критических ситуаций в акушерстве, гинекологии и неонатологии

Уральский Федеральный научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества в настоящее время является базой для реализации государственных программ по сохранению репродуктивного здоровья нации, укреплению здоровья женщин и детей.

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: проведенные исследования соответствуют 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).

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.Г. Котова, Ю.А. Семенов — разработка идеи и концепции исследования; О.А. Мелкозерова, Н.Б. Давыденко — сбор и обработка данных; Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова — 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: The data supporting the conclusions of this study are available from the contact author on reasonable request. The data and statistical methods presented in the article have been subject to statistical peer review.

COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES: the research conducted complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Evgenia G. Kotova, Yuri A. Semenov — development of the idea and concept of the study; Oksana A. Melkozerova, Natalya B. Davydenko — collection and processing of data, writing the text of the article; Nadezda V. Bashmakova, Oksana A. Melkozerova — editing the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1008 с.
Gynecology: national guidelines. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky, I.B. Manukhina. M.: GEOTAR-Media, 2012. 1008 p. (In Russ.)
2. Здравоохранение в России: официальное издание Федеральной службы государственной статистики. М.: Росстат, 2023. — 181 с.
Healthcare in Russia: official publication of the Federal State Statistics Service. M.: Rosstat, 2023. — 181 p. (In Russ.)
3. Национальные проекты России. — Информационный ресурс о планах развития страны на ближайшее будущее и мерах по улучшению качества жизни людей. Электронный ресурс: <https://xn--80aapampemcch-fmo7a3c9ehj.xn--p1ai/projects/demografiya>. Ссылка активна на 28.05.2024.
National projects of Russia. — An information resource about the country's development plans for the near future and measures to improve the quality of people's lives. Electronic resource: <https://xn--80aapampemcch-fmo7a3c9ehj.xn--p1ai/projects/demografiya>. Link active as of 05/28/2024. (In Russ.)
4. Демографический прогноз до 2046 года. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709>. Ссылка активна на 28.05.2024.
Demographic forecast until 2046. Federal State Statistics Service. Electronic resource: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709>. Link active as of 05/28/2024. (In Russ.)
5. Итоги работы службы родовспоможения и детства в Уральском федеральном округе. Под ред. Ю.А. Семенова, Н.В. Башмаковой, Г.Б. Мальгиной, Н.Б. Давыденко, С.В. Кинжаловой, Е.В. Долгих. Екатеринбург: Типография «Сити Принт», 2024. — 121 с.
Results of the work of obstetrics and childhood services in the Ural Federal District. Ed. Yu.A. Semenova, N.V. Bashmakova, G.B. Malgina, N.B. Davydenko, S.V. Kinzhalova, E.V. Dolgikh. Ekaterinburg: City Print Printing House, 2024. — 121 p. (In Russ.)
6. Отчет о научно-исследовательской работе в единой государственной информационной системе научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Электронный ресурс: <https://www.rosrid.ru/ikrbs/executor/list>. Ссылка активна на 28.05.2024.
Report on research work in the unified state information system of research and development work of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Electronic resource: <https://www.rosrid.ru/ikrbs/executor/list>. Link active as of 05/28/2024.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. N 2580-р. Стратегия развития медицинской науки Российской Федерации до 2025 года. Электронный ресурс: <https://minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 28.05.2024 г.
Order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 N 2580-r. Strategy for the development of medical science in the Russian Federation until 2025. Electronic resource: <https://minzdrav.gov.ru>. Link active as of 05/28/2024 (In Russ.)
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.06.2018 г. № 342 «Об отнесении научных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, к соответствующей категории научных организаций». Электронный ресурс: <https://www.sciencemon.ru/mnt/documents/prikaz-minzdrava-rossii-ot-14.06.2018.pdf>. Ссылка активна на 28.05.2024 г.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 14, 2018 No. 342 "On classifying scientific organizations subordinate to the Ministry of Health of the Russian Federation that carry out research, development and technological work for civilian purposes as the appropriate category of scientific organizations." Electronic resource: <https://www.sciencemon.ru/mnt/documents/prikaz-minzdrava-rossii-ot-14.06.2018.pdf>. Link active as of 05/28/2024 (In Russ.)
9. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis, 2022.
10. Мелкозерова О.А., Лимановская О.В., Окулова Е.О., Глухов А.С., Михельсон А.А., Третьякова Т.Б. Компьютерная программа прогнозирования риска снижения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза (ОММ PREDICT). Программа ЭВМ № 2022662531 от 05.07.02022.
Melkozerova O.A., Limanovskaya O.V., Okulova E.O., Glukhov A.S., Mikhelson A.A., Tretyakova T.B. Computer program for predicting the risk of decreased ovarian reserve in patients of reproductive age after surgical treatment of deep infiltrative endometriosis (ОММ PREDICT). Computer program, reg. No. 2022662531 dated 07/05/02022. (In Russ.)
11. Окулова Е.О., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А., Третьякова Т.Б. Способ прогнозирования снижения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза. Патент № 2775543 от 04.07.2022.
Okulova E.O., Melkozerova O.A., Mikhelson A.A., Tretyakova T.B. A method for predicting a decrease in ovarian reserve in patients of reproductive age after surgical treatment of deep infiltrative endometriosis. Patent No. 2775543 dated 07/04/2022. (In Russ.)
12. Луговых Е.В., Михельсон А.А., Лазукина М.В., Третьякова Т.Б., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д. Компьютерная программа ОММ INCONTINENCE. Программа ЭВМ, рег. № 2024661770 от 21.05.2024.
Lugovoykh E.V., Mikhelson A.A., Lazukina M.V., Tretyakova T.B., Varaksin A.N., Konstantinova E.D. Computer program ОММ INCONTINENCE. Computer program, registration No. 2024661770 dated May 21, 2024.
13. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Есарева А.В., Барлит О.Г., Гиниятова А.А. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия. Проблемы репродукции. 2017;23(5):73-83. <https://doi.org/10.17116/repro201723573-83>
Melkozerova OA, Bashmakova NV, Chistiakova GN, Esareva AV, Barlit OG, Giniyatova AA. Tissue and molecular effects of the cavitated solution in the endometrial receptivity rehabilitation of patients with the uterine infertility. Russian Journal of Human Reproduction. 2017;23(5):73-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201723573-83>
14. Мелкозерова О.А., Мурзин А.В., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г., Жарова Н.В., Семенов А.Ю. Роль межгенных взаимодействий в формировании перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий. Проблемы репродукции. 2024;30(2):51-61. <https://doi.org/10.17116/repro20243002151>
Melkozerova OA, Murzin AV, Bashmakova NV, Tretyakova TB, Deryabina EG, Zharova NV, Semenov AYU.

- The role of intergenic interactions in the formation of perinatal complications of gestational diabetes mellitus in pregnant women after assisted reproductive technologies. Russian Journal of Human Reproduction. 2024;30(2):51-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20243002151>
15. Фассахова А.Ф., Мальгина Г.Б., Данькова И.В. Ультразвуковые и анамнестические факторы риска формирования истмико-цервикальной недостаточности при многоплодной беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):129-135. <https://doi.org/10.17116/repro201925031129>
Fassahova AF, Mal'gina GB, Dankova IV. Ultrasound and anamnestic risk factors for the cervical insufficiency in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. Russian Journal of Human Reproduction. 2019;25(3):129-135. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201925031129>
 16. Шумовская В.В., Путилова Н.В. Беременность и роды после переноса эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения. Лечение и профилактика. 2019; 9(2):16-21.
Shumovskaya V.V., Putilova N.V. Pregnancy and childbirth after embryo transfer in in vitro fertilization programs. Treatment and prevention. 2019; 9(2):16-21. (In Russ.)
 17. Шумовская В.В., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Состояние системы гемостаза и его генетические аспекты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):60-65. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901160>
Shumovskaya VV, Putilova NV, Tret'yakova TB, Pestriayeva LA. The state of the hemostatic system and its genetic aspects during pregnancy resulting from in vitro fertilization. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(1):60-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901160>
 18. Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Косовцова Н.В. Современные инструментальные методы диагностики патологической инвазии плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2023; 6: 5-14. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57>
Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Kosovtsova N.V. Modern instrumental methods for diagnosing pathological invasion of the placenta. Obstetrics and gynecology. 2023; 6: 5 — 14. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57> (In Russ.)
 19. Михельсон А.А., Телякова М.И., Лазукина М.В., Косовцова Н.В. Способ исследования эластичности рубца на матке после операции кесарева сечения способом эластографии сдвиговой волны. Патент №2809439 от 11.12.2023.
Mikhelson A.A., Telyakova M.I., Lazukina M.V., Kosovtsova N.V. A method for studying the elasticity of the uterine scar after a cesarean section using shear wave elastography. Patent No. 2809439 dated 12/11/2023. (In Russ.)
 20. Михельсон А.А., Телякова М.И., Лазукина М.В., Вараксин А.Н. Способ хирургической метропластики истонченного рубца менее 3 мм на матке после кесарева сечения. Патент № 2813781 от 07.07.2023 г.
Mikhelson A.A., Telyakova M.I., Lazukina M.V., Varaksin A.N. A method of surgical metroplasty of a thinned scar less than 3 mm on the uterus after cesarean section. Patent No. 2813781 dated 07/07/2023. (In Russ.)
 21. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А., Устюжанин А.В. Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(4):32-38. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-4-32-XX>
Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanek A.A., Ustyuzhanin A.V. Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity in premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2023;68(4):32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-4-32-XX>
 22. Косовцова Н.В., Суфианов А.А., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Якимов Ю.А. Первый отечественный опыт внутриутробной фетоскопической коррекции гидроцефалии. *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):18-25. <https://doi.org/10.17116/repro20192501118>
Kosovtsova NV, Sufianov AA, Bashmakova NV, Markova TV, Yakimov YuA. The first experience of intrauterine correction of hydrocephalus. Russian Journal of Human Reproduction. 2019;25(1):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20192501118>
 23. Косовцова Н.В., Козлов Ю.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Чудаков В.Б., Айттов А.Э. Первый в России опыт внутриутробной эндоскопической коррекции менингомиелоцеле (клинический случай). *Проблемы репродукции*. 2021;27(3):27-35. <https://doi.org/10.17116/repro20212703127>
Kosovtsova NV, Kozlov YuA, Bashmakova NV, Malgina GB, Kinzhlova SV, Makarov RA, Chudakov VB, Aitov AE. The first Russian experience of intrauterine endoscopic correction of meningocele (clinical case). Russian Journal of Human Reproduction. 2021;27(3):27-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212703127>
 24. Косовцова Н.В., Кузнецов Е.С., Федорова Н.А. Новый взгляд на тактику ведения пациенток с обструктивными уродствами плода. *Доктор.Ру*. 2023;22(5):26-33. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33>
Kosovtsova N.V., Kuklin E.S., Fedorova N.A. A new look at the tactics of managing patients with obstructive fetal uropathy. Doctor.Ru. 2023;22(5):26-33. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33>
 25. Kosovtsova N., Pavlichenko M., Bashmakova N. Outcomes of intrauterine interventions for the treatment in fetal urinary tract obstructions J Pediatr Neonatal Care. 2021;11(1):7-13. <https://doi.org/10.15406/jpnc.2021.11.00434>
 26. Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Юминова А.В., Айттов А.Э. Опыт применения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме селективной задержки роста плода. *Доктор.Ру*. 2022; 5: 43-46. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-43-46>
Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Yuminova A.V., Aitov A.E. Experience in the use of laser coagulation of placental anastomoses in the syndrome of selective fetal growth restriction. Doctor.Ru. 2022; 5: 43-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-43-46>
 27. Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В., Павличенко М.В., Гришкина А.А. Роль инфекционного фактора при преждевременном излитии околоплодных вод после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных двоен при синдроме фето-фетальной трансфузии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(2):11-18. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302111>
Kosovtsova NV, Pospelova YaYu, Markova TV, Pavlichenko MV, Grishkina AA. The role of infection factor in premature rupture of amniotic membranes after laser coagulation of placental anastomoses in monochorionic twins with feto-fetal transfusion syndrome. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2023;23(2):11-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302111>
 28. Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Зырянов М.Н., Бычкова С.В. Способ определения степени зрелости

- легких с использованием данных рентгенологических исследований при помощи метода компьютерной морфометрии. Заявка на изобретение № 2023113588 от 25.05.2023.
Kadochnikova P.A., Chistyakova G.N., Zyryanov M.N., Bychkova S.V. A method for determining the degree of lung maturity using X-ray data using the computer morphometry method. Application for invention No. 2023113588 dated May 25, 2023. (In Russ.)
29. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Пospelova Я.Ю., Маркова Т.В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен при рождении: ретроспективное когортное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(1):37-48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>
Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Physical development of preterm monochorionic diamniotic twins at birth: retrospective cohort study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2023;30(1):37-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>
30. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Маханёк А.А., Ремизова И.И. Филогенетический анализ гена *uge* *klebsiella pneumoniae* в локальном микробиологическом мониторинге. Инфекция и иммунитет. 2023; 13(4): 735–742. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-PAO-12421>
Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanyok A.A. Phylogenetic analysis of the *Klebsiella pneumoniae uge* gene in local microbiological monitoring. Russian Journal of Infection and Immunity. 2023; 13(4): 735–742. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-PAO-12421>
31. Отчет о научно-исследовательской работе в единой государственной информационной системе научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Электронный ресурс: <https://www.rosrid.ru/ikrbs/executor/list> Ссылка активна на 28.05.2024.
Report on research work in the unified state information system of research and development work of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Electronic resource: <https://www.rosrid.ru/ikrbs/executor/list> Link active as of 05/28/2024.
32. Научная электронная библиотека. E-Library.ru. Электронный ресурс: <https://www.elibrary.ru> Ссылка активна на 28.05.2024 г.
Scientific electronic library. E-Library.ru. Electronic resource: <https://www.elibrary.ru> Link active as of 05/28/2024 (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Котова Евгения Григорьевна — заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации
E-mail: kotovaeg@minzdrav.gov.ru
Адрес: Рахмановский переулок, д. 3, г. Москва, 127051, Россия
Телефон: +7 (495) 627 24 00

Evgenia G. Kotova — Deputy Minister of Health of the Russian Federation
E-mail: kotovaeg@minzdrav.gov.ru
Address: Rakhmanovsky lane, 3, Moscow, 127051, Russia
Phone: +7 (495) 627 24 00

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, 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/0000-0002-3855-3650>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: + 7 (343) 371 87 68

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, 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/0000-0002-3855-3650>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: + 7 (343) 371 87 68

Башмакова Надежда Васильевна — профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: BasmakovaNV@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: 7 (343) 232 50 55

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, 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

Давыденко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: orgomm@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371 96 43

Nadezda V. Bashmakova — MD, Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of department of ART, Chief obstetrician-gynecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: BasmakovaNV@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 232 50 55

Oksana A. Melkozerova — MD, docent, 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

Natalya B. Davydenko — PhD, Head of the Department for the development and implementation of new medical and organizational forms of perinatal care, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: orgomm@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371 96 43

Обзор

Современный взгляд на прогнозирование исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме полиурии-олигурии (обзор литературы)

Я.Ю. Поспелова, Н.В. Косовцова

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

Цель. Анализ исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, проведенный при различного рода исследованиях, опубликованных за последние годы в зарубежных и отечественных медицинских изданиях.

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.

Результаты. Были определены основные ультразвуковые и фетоскопические маркеры, влияющие на исходы оперативного лечения: расположение плаценты по передней и задней стенке, место прикрепления пуповины, количество плацентарных анастомозов, аномальные кривые скоростей кровотока в артериях пуповины, расстояние между местами прикрепления пуповин, диссоциированный рост плодов, срок беременности и стадия тяжести синдрома фето-фетальной трансфузии по R. Quintero на момент проведения операции, опыт оперирующих хирургов и продолжительность операции.

Заключение. Анализ данных литературы показал, что перечисленные маркеры имеют крайне противоречивую значимость для определения прогноза выживаемости одного или обоих плодов. Дальнейшее изучение ультразвуковых и фетоскопических предикторов неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов позволит более взвешенно подходить к выбору оперативной тактики и персонализированному консультированию пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром фето-фетальной трансфузии, монохориальная диамниотическая двойня, хирургическая коррекция синдрома фето-фетальной трансфузии, перинатальные исходы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Поспелова Я.Ю., Косовцова Н.В. Современный взгляд на прогнозирование исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме полиурии-олигурии (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*.

2024;1(1):25–36. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-25-36>

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: Поспелова Яна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного

учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина,

д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Пospelova Я.Ю., Косовцова Н.В., 2024

Review

Modern view on predicting outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in polyuria-oliguria syndrome (review)

Yana Yu. Pospelova, Natalia V. Kosovtsova

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

The purpose of this literature review is to analyze the results of fetoscopic laser photocoagulation of placental anastomoses, obtained in various studies published in foreign and domestic medical publications in recent years.

Materials and methods. The review included published data over the last 10 years. The literature search was conducted in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley and Cochrane Library databases.

Result. As a result of the analysis, the main ultrasound and fetoscopic markers influencing the outcome of the surgical treatment were determined: the location of the placenta on the anterior and posterior walls, the location of the umbilical cord attachment, the number of placental anastomoses; abnormal graphs of blood flow rates in the umbilical cord arteries; the distance between the attachment points of the umbilical cord; dissociated growth of the fetuses; the duration of gestation and the stage of severity of twin-to-twin transfusion syndrome, as measured with the R. Quintero staging system, at the time of the operation; the experience of the operating surgeons; and the duration of the operation.

Conclusion. Analysis of the literature data has shown that these markers are extremely unreliable in predicting the chances of survival for one or both fetuses. Further study of ultrasound and fetoscopy predictors of adverse outcome of laser photocoagulation of placental anastomoses will allow for a more balanced approach to the choice of surgical tactics and personalized consultations with patients.

KEYWORDS: twin-to-twin transfusion syndrome, monochorionic diamniotic twins, surgical correction of twin-to-twin transfusion syndrome, perinatal outcomes

FOR CITATION: Pospelova Ya.Yu., Kosovtsova N.V. Modern view on predicting outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in polyuria-oliguria syndrome (review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(1):25–36. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-25-36> (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: Yana Yu. Pospelova — Candidate of Sciences, doctor of ultrasound diagnostics Senior Researcher of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Монохориальное многоплодие продолжает оставаться одной из самых неоднозначных клинических ситуаций в акушерстве и гинекологии XXI века. Во всем мире акушерами-гинекологами отмечается неуклонный рост числа многоплодных беременностей [1]. Факторами риска развития многоплодной беременности являются: стимуляция яичников (кломифеном или гонадотропинами), ВРТ, предыдущие многоплодные беременности, немолодой возраст матери, западноафриканское происхождение.

Частота многоплодных беременностей в естественном цикле составляет от 11 до 14 на 1000 родов, а после применения ВРТ варьирует от 1,5% до 13,2% [2].

Многоплодная беременность увеличивает риск развития: преэклампсии, гестационного сахарного диабета, послеродового кровотечения, кесарева сечения, преждевременных родов, задержки развития внутриутробных плодов/плода, мертворождения, неонатальной смертности (в основном обусловленная недоношенностью), послеродовой депрессии.

Лидирующим и тяжелым осложнением монохориальной беременности является синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ). Частота встречаемости синдрома трансфузии у монохориальных диамниотических двоен составляет от 10 до 15% [3,4,5]. Показатели летальности и заболеваемости новорожденных при СФФТ значительно выше, чем при физиологической беременности. Основными причинами ранней неонатальной смертности при синдроме трансфузии принято считать: недоношенность, синдром дыхательных расстройств, формирование кардиомиопатии, стеноз легочной артерии, неврологическая патология, тяжелая задержка роста [6,7].

Цель исследования изучение и анализ исходов беременности после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов и определение предикторов неблагоприятного исхода ЛКПА.

Материалы и методы

Обзор включает анализ опубликованных данных касательно факторов риска и предикторов неблагоприятного исхода ЛКПА за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в следующих базах данных: Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам синдром фето-фетальной трансфузии, монохориальная диамниотическая двойня, хирургическая коррекция синдрома фето-фетальной трансфузии, перинатальные

исходы. Всего по ключевым словам было найдено 120 статей, после удаления дубликатов осталось 57 статей. Далее были проанализированы аннотации и отобраны 56 статей, 4 из которых не включены в обзор по причине недоступности полного текста статьи. Итого в обзор включено 53 источника.

Причины развития синдрома фето-фетальной трансфузии и методы коррекции

Пусковой механизм развития синдрома трансфузии до конца не изучен. По одной из гипотез в основе СФФТ синдрома лежит патология развития плаценты плода-донора, приводящая к увеличению периферической резистентности плацентарного кровотока и к шунтированию крови к плоду-реципиенту [8,9,10]. Из-за уменьшения объема циркулирующей крови у плода-донора (гиповолемии) снижается конечное диастолическое давление, что приводит к уменьшению сердечного выброса крови и снижению перфузии, в дальнейшем формируется маловодие вплоть до ангидрамниона с феноменом «приклеенного» плода. Плод-реципиент компенсирует увеличение объема циркулирующей крови полиурией. В результате чего у плода-реципиента повышается преднагрузка на сердце, что увеличивает риск развития печеночной недостаточности, портальной гипертензии, асцита и, при прогрессировании данного состояния, гибели плода [11,12].

Своевременное и регулярное ультразвуковое исследование беременной женщины является основополагающим для оценки состояния плодов и диагностики СФФТ у монохориальной диамниотической двойни [13,14].

Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в 2016 г опубликовало руководство, адресованное роли ультразвукового исследования при ведении неосложненной беременности двойней и при таких осложнениях как СФФТ, селективная задержка роста плода (СЗРП), синдром анемии-полицитемии (САП), синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) а также в случае неразделившейся двойни или антенатальной гибели одного из плодов [15]. Ультразвуковая оценка биометрии и анатомии плодов, а также доплерография и оценка объема амниотической жидкости используется для выявления и динамического наблюдения двоен с повышенным риском неблагоприятного исхода беременностей у монохориальных диамниотических двоен с СФФТ.

Клинический протокол №31 «Тактика ведения беременности и родоразрешения

при многоплодной беременности», опубликованный в ноябре 2019 г, несет в себе основы диагностики, наблюдения, способах и сроках родоразрешения при многоплодных беременностях, а так же описывает способы коррекции при осложнениях характерных для монохориального многоплодия [16].

Признаки формирования синдрома трансфузии можно заподозрить при проведении УЗИ скрининга первого триместра. Ранними маркерами являются: несоответствие копчико-теменных размеров плодов (в норме — не более 5 мм), увеличение толщины воротникового пространства, отрицательный кровоток в венозном протоке [17, 14, 18].

Quintero R.A. одним из первых предложил классификацию синдрома фето-фетальной трансфузии, основанную на ультразвуковых изменениях параметров внутриутробных плодов [19].

- На первой стадии определяется олиго-полигидроамнион, мочевого пузырь плода-донора визуализируется;
- При второй стадии мочевого пузырь у плода-донора не визуализируется;
- Третья стадия характеризуется изменением кровотоков при доплеровском исследовании сосудов у плодов: отсутствие конечного диастолического потока в пупочной артерии у плода-донора, пульсирующий венозный поток в пупочной вене плода-реципиента.
- Четвертая стадия обусловлена выраженной водянкой плода-реципиента;
- Для пятой стадии характерно гибель одного или обоих плодов.

Наличие сосудистых плацентарных анастомозов является обязательным условием для развития СФФТ у двоен с монохориальным типом плацентации. Первое описание сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте было представлено в трудах Stalpart van der Wiel в 1687 году. Австрийский анатом Josef Hyrtl в 1870 году создал атлас, содержащий иллюстрации монохориальных плацент с наличием в них систем глубоких и поверхностных сосудистых анастомозов. В 1882 году немецкий ученый Friedrich Schat описал клиническое значение анастомозов в системе гемоциркуляции плодов при монохориальном типе плацентации [20]. Vermelin H. в 1920 году разделил плацентарные анастомозы на глубокие и поверхностные, доказал значимость поверхностных анастомозов для поддержания адекватной гемоциркуляции плодов, а так же привел доказательство того что основной причиной гемодинамического нарушения в микроциркуляции плодов является

шунтирование крови по глубоким сосудистым анастомозам плаценты [21].

Выделены три основных типа анастомозов: артерио-артериальные (АА), артерио-венозные (АВ) и вено-венозные (ВВ) [22,23]. Артерио-артериальные (АА) анастомозы расположены поверхностно и встречаются в 95% наблюдений монохориальных диамниотических плацент. Наличие таких анастомозов при СФФТ сочетается с более лучшими показателями выживаемости. Артерио-венозные анастомозы (АВ) встречаются в 95 % наблюдений монохориальных плацент, но локализуются в глубине плаценты. Считается, что именно наличие АВ анастомозов лежит в основе развития большинства осложнений при монохориальной диамниотической двойне, включая СФФТ, синдром анемии-полицитемии (САП) и диссоциированный (дискордантный) рост плодов [4,12]. Вено-венозные (ВВ) анастомозы располагаются поверхностно и встречаются примерно у 25 % монохориальных диамниотических двоен [4].

Методы коррекции напрямую зависят от стадии синдрома трансфузии и срока беременности на момент постановки диагноза. Основопологающей задачей внутриутробного оперативного вмешательства является достижение плодами границы выживаемости в состоянии, когда терапия, оказываемая новорожденным/новорожденному, позволяет ожидать их/его последующее развитие соответственно возрастным нормам.

Для коррекции СФФТ у монохориальных диамниотических двоен используются различные методы лечения: амниоредукция, септотомия, тотальная или селективная фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов и коагуляция сосудов пуповины плода с худшими жизненными показателями. При выжидательной тактики или отсутствии лечения СФФТ летальность плодов составляет от 70% до 90%, а среди выживших инвалидность достигает от 4 до 31% [7, 24,25].

В 1990 году J. De Lia с коллегами предложил использовать фетоскопическую лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов, как единственный метод воздействия на причину развития СФФТ [26]. Внутриутробный доступ осуществлялся с помощью фетоскопов диаметром 3,3 мм и менее, которые используются для прямой визуализации сосудов на поверхности плаценты. После выявления анастомозов между сосудистыми сетями плода-донора и плода-реципиента производили их коагуляцию лазерной энергией, которая проводится в амниотическую полость

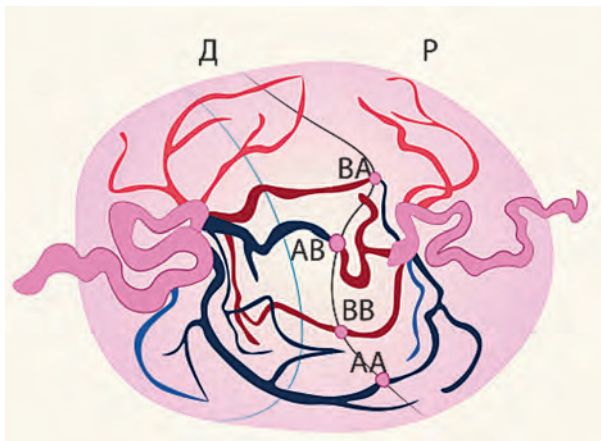


Рисунок 1. Неселективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (AA — артерио-артериальный анастомоз; BB — вено-венозный анастомоз; AB — артерио-венозный анастомоз; BA — венозно-артериальный анастомоз)

Figure 1. Non-selective laser coagulation of placental anastomoses (AA — arterio-arterial anastomosis; VV — veno-venous anastomosis; AB — arteriovenous anastomosis; VA — venous-arterial anastomosis)

с помощью кварцевого волокна через операционный канал фетоскопа.

Первоначально коагулировали все сосуды (неселективная лазерная коагуляция), пересекающие амниотическую мембрану [27] (рисунок 1). Позднее Quintero R.A. предложил методику селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Коагуляцию сосудов, ветви которых не имеют анастомозов с системой циркуляции плода-донора, не проводили — это снизило число выключенных из фетоплацентарной циркуляции котиледонов, что обеспечило увеличение выживаемости плодов до 62–77% [25] (рисунок 2).

В дальнейшем была предложена «методика Соломона», суть которой заключалась в непрерывной коагуляции поверхности плаценты на отрезках, соединяющих соседние коагуляционные зоны, образовавшиеся после первого этапа, от одного до другого края плаценты. Благодаря данной техники можно коагулировать анастомозы минимального диаметра и производить полную «дихорионизацию» плаценты, тем самым снижая вероятность рецидива СФФТ [25,28] (рисунок 3).

На данный момент существует методика направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Суть которой заключается в пересечение артериовенозных анастомозов от донора к реципиенту в первую очередь, затем артериовенозных анастомозов от реципиента к донору с последующей коагуляцией оставшихся AA и BB анастомозов [28]. Проведение лазерной абляции в данной последовательности позволяет предотвратить

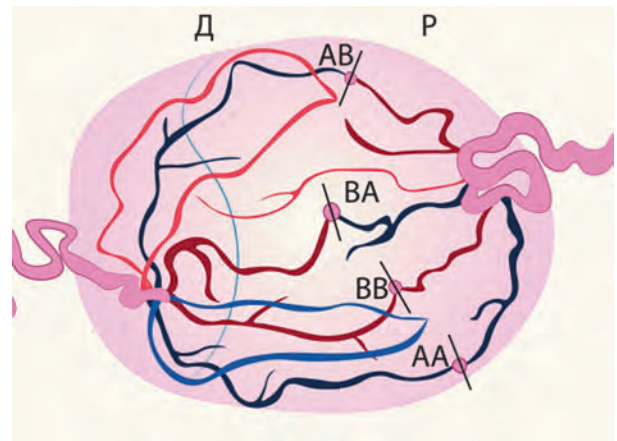


Рисунок 2. Селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (AA — артерио-артериальный анастомоз; BB — вено-венозный анастомоз; AB — артерио-венозный анастомоз; BA — венозно-артериальный анастомоз)

Figure 2. Selective laser coagulation of placental anastomoses (AA — arterio-arterial anastomosis; VV — veno-venous anastomosis; AB — arteriovenous anastomosis; VA — venous-arterial anastomosis)

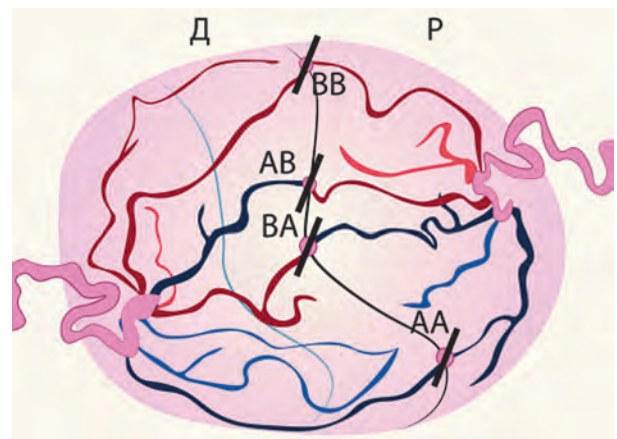


Рисунок 3. Методика Соломона (AA — артерио-артериальный анастомоз; BB — вено-венозный анастомоз; AB — артерио-венозный анастомоз; BA — венозно-артериальный анастомоз)

Figure 3. Solomon's technique (AA — arterio-arterial anastomosis; VV — veno-venous anastomosis; AB — arteriovenous anastomosis; VA — venous-arterial anastomosis)

сброс крови плода-донора в систему гемокрикуляции плода-реципиента непосредственно во время операции. Направленная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов способствует повышению выживаемости обоих плодов по сравнению с селективной лазерной коагуляцией (74 и 57%; $p=0,005$). Выживаемость хотя бы одного плода из двойни также соответственно выше (91 и 88%; $p=0,005$) [29] (рисунок 4).

В результате многочисленных исследований российских и зарубежных коллег, методика фетоскопической лазерной коагуляции

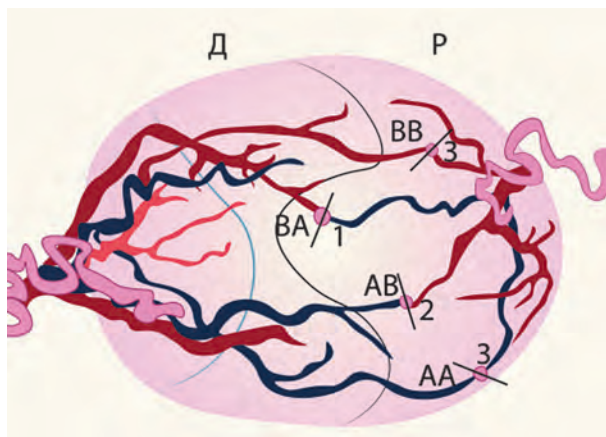


Рисунок 4. Направленная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (AA — артерио-артериальный анастомоз; BB — вено-венозный анастомоз; AB — артерио-венозный анастомоз; BA — венозно-артериальный анастомоз)

Figure 4. Targeted selective laser coagulation of placental anastomoses (AA — arterio-arterial anastomosis; VV — veno-venous anastomosis; AB — arteriovenous anastomosis; VA — venous-arterial anastomosis)

плацентарных анастомозов — лучший способ коррекции СФФТ с наибольшим процентом выживаемости плодов и меньшими послеоперационными осложнениями для матери и плода [30,31,32].

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, несмотря на высокие показатели выживаемости и снижение заболеваемости в раннем и позднем неонатальном периоде выживших детей, несет за собой развитие интраоперационных рисков, а также осложнений в послеоперационном периоде в отношении плодов/плода и матери [6,33]. Наиболее часто встречаемыми осложнениями после фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен являются: преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка амниотической оболочки 20%, септотомия (разрыв межблизнецовой мембраны), формирование псевдоамниотических тяжей, рецидив СФФТ, синдром анемии-полицитемии, гибель одного или обоих плодов из двойни, зеркальный синдром (синдром Баллантайна) [34,35].

Преждевременное излитие околоплодных вод может произойти как вовремя внутриутробной коррекции синдрома трансфузии, так и в отсроченном периоде. Встречается данное осложнение с частотой 15–34%, и может приводить к ранним преждевременным родам, внутриматочному инфицированию плодов, повышая тем самым летальность и заболеваемость после

проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов [25,36]. В 7% случаев после внутриутробной коррекции СФФТ через пункционное отверстие в стенке матки в брюшную полость матери может произойти истечение околоплодных вод, что сопровождается маловодием у плода-реципиента [34,37]. Наряду с преждевременным излитием околоплодных вод в 5% случаев встречается отслоение амниотической оболочки в месте введения фетоскопического тубуса, которое также может провоцировать развитие ранних преждевременных родов и развитие внутриматочной инфекции [34, 35].

В процессе фетоскопической коррекции СФФТ может быть повреждена межблизнецовая мембрана (интраоперационная септотомия), что сопровождается слиянием амниотических полостей плодов и увеличивает риск коллизии пуповин [38]. Остатки межамниотической мембраны могут формировать клиническую картину синдрома псевдоамниотических тяжей (СПАТ) [39]. Частота СПАТ у монохориальных близнецов после инвазивных процедур составляет от 1,8% до 3,3% [39].

Некоагулированные анастомозы малого диаметра являются причиной рецидива СФФТ. Затрудненная визуализация анастомозов может быть связана с особенностью расположения плаценты, прозрачностью околоплодных вод, особенностью расположения плодов, выраженного многоводия у плода-реципиента или маловодия у плода-донора, сроком беременности, неполной коагуляцией анастомозов с последующей их реканализацией. Возврат к дооперационному состоянию плодов встречается примерно в 18% случаев и может наблюдаться сразу после ЛКПА либо через несколько недель после внутриутробной коррекции [33]. Рецидив СФФТ после ЛКПА часть исследователей связывает с АА анастомозом, который может после проведения внутриутробной коррекции стать одноплодным, обеспечивая сброс крови от плода-реципиента к плоду-донору [33].

Вопрос рецидивирования СФФТ остается открытым и до конца не изученным. Повторное проведение фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов сопряжено с высокими рисками осложнений, но в последние годы ему все больше отдают предпочтение [40]. Проведение селективной лазерной коагуляции сосудов пуповины ограничено сроком беременности, но является альтернативным методом для коррекции СФФТ при неблагоприятном прогнозе внутриутробного развития для одного плода

из двойни. Серийные амниоредукции считаются паллиативным методом улучшения жизни внутриутробных плодов и не ограничены сроком беременности [32].

Предикторы, влияющие на выживаемость плодов при коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии

В публикациях зарубежных и отечественных коллег представлены статистические данные по выживаемости плода-донора и плода-реципиента при использовании той или иной модификации ЛКПА. Крайне мало исследований посвящено вопросу предикторов выживаемости плодов, что может являться ценной информацией для выбора метода хирургического лечения СФФТ.

Hecher K. et al. с 1995 по 1999 гг. провели исследование 200 беременных с СФФТ между 16-й и 25-й неделями беременности, показатель выживаемости в данном исследовании составил 81%. В основе благоприятного исхода оперативного лечения, по мнению авторов статьи, лежит опыт хирургов, связанный с более избирательной идентификацией плацентарных анастомозов и их коагуляции [41].

Barbosa M. et al. проанализировали 24 монохориальные диамниотические двойни с диагнозом СФФТ на 18–26-й неделе беременности, где была проведена неселективная ЛКПА. Выживаемость обоих плодов составила 45,8%, одного — 87,5%. В результате отмечена прямая взаимосвязь между результатом хирургической коррекции синдрома и его стадией по Quintero R.A.: чем ниже стадия синдрома — тем лучше прогноз. По данным этих же авторов, расположение плаценты (по передней или задней стенке) на исход операции не влияло [42]. В 2021 году выходит исследование Bamberg C et al., с анализом 1020 случаев коррекции СФФТ посредством ЛКПА, в ходе которого перинатальной выживаемости плодов при I и II стадиями синдрома СФФТ, а так же при III и IV стадиями СФФТ значимо не отличалось [32].

В 2002–2008 гг. группой ученых под руководством Cincotta R. проанализированы исходы использования селективной ЛКПА при II–IV стадиях СФФТ по Quintero R. Общая выживаемость при IV стадии синдрома СФФТ, по их данным, была значительно выше, чем при СФФТ III стадии, что противоречило выводам других исследователей [43].

Параллельно публикуются данные по эффективности проведения направленной селективной лазерной коагуляции и селективной лазерной коагуляции у монохориальных диамниотических двоен с СФФТ. Выживаемость обоих плодов была

значительно выше в 1-й группе 73,7% (направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов), чем во 2-й группе (селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов) 57,1%, при этом по выживаемости одного плода из двойни значимых различий не наблюдалось (90,5% против 87,5%). Процент гибели плодов-доноров был значительно ниже при направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 7,3%, чем при селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 21,4%. Группа направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов ассоциируется с меньшей вероятностью внутриутробной гибели плода и увеличением числа выживших плодов по сравнению с таковыми в группе селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Расположение плаценты, продолжительность операции и количество анастомозов, по данным исследования, не повлияли на исход лазерной коагуляции плацентарных анастомозов [44].

В 2010 г. Meriki N. et al. после ряда наблюдений предоставил данные об отсутствии корреляции между исходами ЛКПА и расположением плаценты. Выживаемость одного плода составила 90,7% (88,9% для передней и 92,1% для задней плаценты), а двух плодов — 60% [45].

В 2015 г. Snowise S. et al. провели проспективное когортное исследование с участием 166 пациенток, которым была проведена селективная ЛКПА. Послеоперационная смертность плодов-доноров составила 13%, а плодов-реципиентов — 2,6%. Авторами выделены основные причины, влияющие на неблагоприятный исход для плода-донора: задержка роста 30% и более, отсутствие конечного диастолического кровотока в артериях пуповины, аномалия прикрепления пуповины к плаценте (краевое, оболочечное), большое количество плацентарных анастомозов. Знание этих факторов риска, по мнению авторов статьи, в дальнейшем должно помочь в выборе наиболее подходящего метода лечения СФФТ [46].

Одновременно с предыдущим исследованием в 2015 г. Müllers S. et al. [47] описал 105 наблюдений ЛКПА при СФФТ. Выживаемость одного и двух плодов составила в 75% и 47% соответственно. Не обнаружено взаимосвязи между исходом оперативного лечения и гестационным сроком на момент постановки диагноза, расположением плаценты, ультразвуковыми маркерами СФФТ, хотя отмечено, что выживаемость обоих плодов значительно снижается с увеличением стадии СФФТ по Quintero R.A. [47].

«Методика Соломона», по результатам исследований многих авторов, значительно улучшила перинатальные исходы, а также снижает частоту рецидивов СФФТ [25]. В 2018 г. H. Sago et al. предоставили показатели выживаемости при использовании данной методики: выживаемость обоих близнецов — 70% и одного близнеца — 90,6%. Единственным определяющим фактором успеха ЛКПА по «методике Соломона», по мнению авторов, является проведение манипуляции в сроках беременности 16–26 нед [25].

J. Stirnemann отмечает улучшение перинатальных исходов ЛКПА за период с 2000 по 2016 г. Выживаемость обоих близнецов выросла с 42 до 66%, а одного плода с 44 до 58%. Автор исследования считает, что гестационный возраст менее 17 недель беременности является неблагоприятным прогностическим фактором [38]. С противоположным мнением выступает группа ученых, L. Lecointre, D. Baud, D. Valsky, J. Espinoza которые не отмечают большую выживаемости одного либо двух плодов при проведении ЛКПА в сроках менее 17 нед и более 26 нед беременности [41].

При использовании метода внутриутробной коррекции по «методу Соломона» Murata S. et al. были получены следующие данные: выживаемость обоих плодов составила 74%, одного плода — 94%. В ходе исследования выявлена прямая закономерность между аномальными кривыми скорости кровотока в артериях пуповины в предоперационном периоде и высоким риском летального исхода для плода-донора после применения ЛКПА [48].

Y. Chang et al. [48] в период 2005–2014 гг. в ходе исследования выяснили, что более высокая стадия СФФТ по Quintero R. A. обуславливает меньший процент выживаемости плодов, аналогичные статистические данные были получены X. Liu и соавт. в 2012 г. [49].

Расстояние между пуповинами, наряду с другими факторами, играет немаловажную роль в выживаемости плодов после ЛКПА. Расстояние между местами прикрепления пуповин к плаценте от 5 см и менее затрудняет визуализацию сосудистого экватора и зону коагуляции плацентарных анастомозов, что подтверждено в работе Wang X. et al. [50].

Важность в диссоциации массы плодов описывает в своем исследовании Finneran M. et al. Наиболее частый летальный исход для плода донора отмечался при совокупности следующих показателей: диссоциированное развитие плодов, аномальные показатели кровотока в артериях пуповины у плода-донора, выявленный в дооперационном периоде [51].

Gil Guevara E. et al. в своем исследовании 86 монохориальных диамниотических двоен, осложнившихся СФФТ, установил, что основными причинами неблагоприятного исхода для плода-реципиента были аномальные кривые скоростей кровотока в венозном протоке и диссоциированное развитие плодов [52]. Кроме того, на исход влияло наличие признаков истмико-цервикальной недостаточности [29].

Стоит отметить, что использование местной и общей анестезии не дало весомых различий в исходах внутриутробной коррекции СФФТ. При использовании местной анестезии явлений дискомфорта у пациентки отсутствовало, визуализация плацентарных анастомозов была удовлетворительной. Использование миллиметровой оптики, а также уменьшение диаметра троакара с 3,8 до 2,3 мм привело к значительному улучшению исходов для новорожденных и снижению числа рецидивов СФФТ. Выживаемость одного близнеца составила 98%, обоих близнецов — 83,3% [42].

В своих работах Akkermans J. et al. [15] выявили, что мощность лазерного излучения (50 W) и величина апертурного угла оптики (90°) играют несомненную роль при проведении ЛКПА, улучшая визуализацию плацентарных анастомозов и тем самым снижая риск развития такого осложнения, как кровотечение, а также сокращают время проведения оперативного лечения.

Учеными «ФГБУ НИИ ОММ» МЗ РФ в ходе сплошного проспективного, когортного, сравнительного исследования обнаружено, что сигнальными маркерами неблагоприятного исхода ЛКПА являются: наличие отягощенного соматического статуса пациенток (хронические заболевания бронхо-легочной системы и мочевыделительного тракта), гинекологические операции на органах малого таза (гистероскопии и лапароскопии), дисбиотические нарушения микробиоты влагалища на фоне снижения местного иммунитета в дооперационном периоде [53].

Заключение

Таким образом нет единого мнения по поводу того какие именно предикторы обеспечивают наибольший процент выживаемости плодов после фетоскопической лазерной коррекции СФФТ у монохориальных диамниотических двоен. Оценка факторов риска у монохориальной диамниотической двойни, осложнившейся СФФТ, помогает лишь выбрать оптимальный способ внутриутробной коррекции.

Соматический статус пациентки, анализ биохимических показателей и инструментальных методов исследования, ультразвуковые показатели плодов помогают взвешенно подойти к вопросу проведения внутриутробной коррекции состояния плодов и в дальнейшем, учитывая предыдущий опыт,

более прицельно подходить к вопросу предоперационной подготовки пациенток с СФФТ, дальнейшему вынашиванию беременности, способах и сроках родоразрешения, и дальнейшему реабилитационному периоду новорожденных в условиях многопрофильных детских стационаров.

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 № 23 от 07.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Я.Ю. Пospelova, Н.В. Косовцова — разработка концепции и дизайна исследования; Я.Ю. Пospelova — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, составление черновика рукописи; Н.В. Косовцова — 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 research conducted complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 23 from 12/07/2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Yana Yu. Pospelova, Natalia V. Kosovtsova — concept statement and contribution to the scientific layout; Yana Yu. Pospelova — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review; Natalia V. Kosovtsova — 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. Busnelli A., Dallagiovanna C., Reschini M., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019;111(2):302-317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.025>
2. Song B, Wang Z, Chen Y, Wang C, Wei Z, He X, Cao Y. Repeated triplets complicated by monochorionic diamniotic twins following assisted reproduction: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):373. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03055-y>
3. Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Ковалишена О.В., Безрукова И.М., Покусаева К.Б. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(1):51-57. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>
4. Konno H., Murakoshi T., Matsushita M. The roles of superficial anastomoses in twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2019;82:5-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.05.003>
5. Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Ковалишена О.В., Безрукова И.М., Покусаева К.Б. Clinical and Microbiological Characteristics of the State of Vaginal Biocenosis among Patients with Preterm Labor. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(1):51-57. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-51-57>

5. Schachter-Safrai N., Karavani G., Haj-Yahya R., Ofek Shlomai N., Porat S. Risk factors for cesarean delivery and adverse neonatal outcome in twin pregnancies attempting vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(7):845-851. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13333>
6. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Зырянов М.Н., Липацев Ю.А., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю. Оптимизация обследования детей, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром. *Доктор.Ру.* 2021; 20(1): 50-55. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-50-55>
7. Gijtenbeek M., Haak M.C., Huberts T.J.P., Middeldorp J.M., Klumper F.J.C.M., Slaghekke F., Lopriore E., Oepkes D., van Klink J.M.M. Perioperative fetal hemodynamic changes in twin-twin transfusion syndrome and neurodevelopmental outcome at two years of age. *Prenat Diagn.* 2020;40(7):825-830. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5690>
8. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии // Э.Мерц. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С.512-585.[Mertz E. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology // E. Mertz. — М.: MEDpress-inform, 2011. — P.512-585(in Russian)]
9. De Paepe M.E., Shapiro S., Greco D., Luks V.L., Abellar R.G., Luks C.H., Luks F.I. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses. *Placenta.* 2010;31(4):269-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.12.024>
10. Mugarab-Samedi V., Lodha A., ElSharkawy A., Al Awad E. Aplasia cutis congenita as a result of interstitial laser therapy for fetal reduction in monochorionic twins: Conservative approach and outcome. *Int J Surg Case Rep.* 2017;41:68-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.10.007>
11. Reyna-Villasmi E., Briceño-Pérez C., Briceño-Sanabria J.C. Ultrasonographic Diagnosis of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Am J Perinatol.* 2024;41(5):531-538. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744259>
12. Tollenaar L.S.A., Lopriore E., Faiola S., Lanna M., Stirnemann J., Ville Y., Lewi L., Devlieger R., Weingerter A.S., Favre R., Hobson S.R., Ryan G., Rodo C., Arévalo S., Klaritsch P., Greimel P., Hecher K., de Sousa M.T., Khalil A., Thilaganathan B., Bergh E.P., Papanna R., Gardener G.J., Carlin A., Bevilacqua E., Sakalo V.A., Kostyukov K.V., Bahtiyar M.O., Wilpers A., Kilby M.D., Tiblad E., Oepkes D., Middeldorp J.M., Haak M.C., Klumper F.J.C.M., Akkermans J., Slaghekke F. Post-Laser Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management, and Outcome in an International Cohort of 164 Cases. *J Clin Med.* 2020;5(9):1759. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061759>
13. Семенова Э.Р., Филиппова И.Г., Просвирнин И.А. Редкий случай остро развившегося фето-фетального трансфузионного синдрома с поздней манифестацией при монохориальной диамниотической двойне. *Пренат. Диагн.* 2018; 17(3): 276-281. DOI: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2018-17-3-276-281>
14. Lewi L. Monochorionic diamniotic twins: What do I tell the prospective parents? *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:766-775. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5705LEW1775>
15. Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L., Nicolaides K.H., Oepkes D., Raine-Fenning N., Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A., Thilaganathan B., Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15821>
16. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. Передовые клинические практики и технологии в акушерстве: клиническое руководство. Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ; 2019: 827-853. [Mihajlov A.V., Romanovskij A.N., Kuznecov A.A. Peredovye klinicheskie praktiki i tekhnologii v akusherstve: klinicheskoe rukovodstvo. Sankt-Peterburg: RIC PSPbGMU; 2019: 827-853(in Russian).]
17. Fischbein R., Nicholas L., Aultman J., Baughman K., Falletta L. Twin-twin transfusion syndrome screening and diagnosis in the United States: A triangulation design of patient experiences. *PLoS One.* 2018;5(13(7)):e0200087. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200087>
18. National Guideline Alliance (UK). Evidence review for ultrasound screening for feto-fetal transfusion syndrome: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Sep. PMID: 35192247.
19. Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., Bornick P.W., Johnson P.K., Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200292>
20. Akkermans J., Peeters S.H., Klumper F.J., Lopriore E., Middeldorp J.M., Oepkes D. Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):241-53. DOI: <https://doi.org/10.1159/000437053>
21. Mann P., Green J., Walker K. Twin-to-twin transfusion syndrome and potential applicability to the Barker hypothesis. *Journal of Neonatal Nursing.* 2016;78:90-123.
22. Бугеренко А.Е., Суханова Д.И., Донченко Я.С., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. *Перинатальные исходы. Акушерство и гинекология.* 2019; 5: 63-9. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.63-69>
23. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полициемии при монохориальной многоплодной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2016; 1: 10-15. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.10-15>
24. Bolch C., Fahey M., Reddiough D., Williams K., Reid S., Guzy A., Cole S., Edwards A., Fung A., Hodges R., Palma-Dias R., Teoh M., Walker S. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):256. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1230-8>
25. Sago H., Ishii K., Sugibayashi R., Ozawa K., Sumie M., Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 May;44(5):831-839. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13600>

26. De Lia J.E., Cruikshank D.P., Keye W.R. Jr. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;75(6):1046-53. PMID: 2342732.
27. De Lia J., Fisk N., Hecher K., Machin G., Nicolaides K., Hyett J., Quintero R., Thilaganathan B., Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome--debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):210-3. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00266.x>
28. Павличенко М. В., Косовцова Н. В., Маркова Т. В., Поспелова Я. Ю. Опыт применения различных методов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью купирования синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен. *Уральский медицинский журнал.* — 2021;20(3):4-13. DOI: <https://doi.org/10.52420/20715943-2021-20-3-4-13> [Pavlichenko M. V., Kosovtsova N. V., Markova T. V., Pospelova J. Y. Experience with different techniques of laser coagulation of placental anastomoses to relieve feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twins. *Ural medical journal.* — 2021;20(3):4-13. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.52420/20715943-2021-20-3-4-13>]
29. Rüegg L., Hüsler M., Krähenmann F., Natalucci G., Zimmermann R., Ochsenbein-Köhlle N. Outcome after fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome — is the survival rate of at least one child at 6 months of age dependent on preoperative cervical length and preterm prelabour rupture of fetal membranes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(5):852-860. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1506441>
30. Башмакова Н.В., Аитов А.Э., Косовцова Н.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней. *Доктор.Ру.* 2021; 20(1): 33–37. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-33-37> [Bashmakova N.V., Aitov A.E., Kosovtsova N.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Evaluation of the effectiveness of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in women pregnant with monochorionic diamniotic twins. *Doctor.Ru.* 2021; 20(1): 33–37. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-33-37>]
31. Бугеренко А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии. Пятнадцатилетний опыт фетоскопического лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;5(20):58-62. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-58-62> [Bugerenco A.E. Sindrom feto-fetal'noj transfuzii. Pyatnadcatiletnij opyt fetoskopicheskogo lecheniya. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2021;5(20):58-62. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-58-62>]
32. Bamberg C., Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:55-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011>
33. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Куклин Е.С., Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю. Современные представления о синдроме анемии-полицитемии при монохориальном многоплодии (TAPS). *Акушерство и гинекология.* 2019;7:24-29. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.24-29> [Markova T.V., Kosovtsova N.V., Kuklin E.S., Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu. Modern ideas about the syndrome of anemia-polycythemia in monochorionic multiple pregnancy (TAPS). *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;7:24-29. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.24-29>]
34. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкova А.В., Кянксеп А.В., Мовчан В.Е. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018;2 (21) : 189-194. [Mihajlov A.V., Romanovskij A.N., Kuznecov A.A., Kashtanova T.A., Shlykova A.V., Kyanksep A.V., Movchan V.E. Osnovnye oslozhneniya operacii fetoskopicheskoy lazernoj koagulyacii anastomozov placenty pri feto-fetal'nom transfuzionnom sindrome. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2018;2 (21) : 189-194. (In Russ.)]
35. Li W.F., Chao A.S., Chang S.D., Cheng P.J., Yang L.Y., Chang Y.L. Effects and outcomes of septostomy in twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):397. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2555-5>
36. Zhang L.Y., Wei X., Zou G., Yang Y.J., Zhou F.H., Chen J.P., Zhou Y., Sun L.M. Perioperative maternal complications of twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020; 25;55(12):823-829. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.jcn112141-20200821-00656>
37. Stirnemann J., Djaafri F., Kim A., Mediouni I., Bussieres L., Spaggiari E., Veluppillai C., Lapillonne A., Kermorvant E., Magny J.F., Colmant C., Ville Y. Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases. *BJOG.* 2018; 125(9):1154-1162. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15147>
38. Бугеренко А.Е., Щербакoва Л.Н., Панина О.Б. Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии. *Гинекология.* 2021;4 : 324–329 [Bugerenco A.E., Shcherbakova L.N., Panina O.B. Septostomy vo vremya fetoskopicheskoy lazernoj koagulyacii sosudistykh anastomozov pri sindrome feto-fetal'noj transfuzii. *Ginekologiya.* 2021;4:324–329. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.200842>]
39. Gueneuc A., Chalouhi G.E., Borali D., Mediouni I., Stirnemann J., Ville Y. Fetoscopic Release of Amniotic Bands Causing Limb Constriction: Case Series and Review of the Literature. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(4):246-256. <https://doi.org/10.1159/000495505>
40. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Овсянников Ф.А. Повторное применение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при рецидиве фето-фетального трансфузионного синдрома. *Трансляционная медицина.* 2018;3:66-69. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-66-69> [Mihajlov A.V., Romanovskij A.N., Ovsyannikov F.A. Povtornoe primenenie fetoskopicheskoy lazernoj koagulyacii anastomozov placenty pri recidive feto-fetal'nogo transfuzionnogo sindroma. *Translyacionnaya medicina.* 2018;3:66-69. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-66-69>]
41. Hecher K., Diehl W., Ziklunig L., Vetter M., Hackelöer B.J. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):135-9. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00437-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00437-1)
42. Barbosa M.M., Martins Santana E.F., Milani H.J.F., Elito Júnior J., Araujo Júnior E., Moron A.F., Nardoza L.M.M. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: initial experience in tertiary reference center in Brazil. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(4):461-467. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.461>
43. Cincotta R.B., Gray P.H., Gardener G., Soong B., Chan F.Y. Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive

- pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):22-7. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2008.00942.x>
44. Nakata M., Murakoshi T., Sago H., Ishii K., Takahashi Y., Hayashi S., Murata S., Miwa I., Sumie M., Sugino N. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):640-7. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01034.x>
 45. Meriki N., Smoleniec J., Challis D., Welsh A.W. Immediate outcome of twin-twin transfusion syndrome following selective laser photocoagulation of communicating vessels at the NSW Fetal Therapy Centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(2):112-9. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01127.x>
 46. Snowise S., Moise K.J., Johnson A., Bebbington M.W., Papanna R. Donor Death After Selective Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):74-80. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000858>
 47. Müllers S.M., McAuliffe F.M., Kent E., Carroll S., Mone F., Breslin N., Dalrymple J., Mulcahy C., O'Donoghue K., Martin A., Malone F.D. Outcome following selective fetoscopic laser ablation for twin to twin transfusion syndrome: an 8 year national collaborative experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:125-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.019>
 48. Murata S., Takano M., Kagawa Y., Sumie M., Nakata M. The experience of modified sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels technique for twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1137-1141. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1311309>
 49. Liu X.X., Lau Tk., Wang H.F., Wong Sm., Leung Ty. [Fetoscopic guided laser occlusion for twin-to-twin transfusion syndrome in 33 cases]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012;47(8):587-91. Chinese. PMID: 23141178.
 50. Wang X., Li L., Zhao Y., Wei Y., Yuan P. Longer distance between umbilical cord insertions is associated with spontaneous twin anemia polycythemia sequence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):229-234. <https://doi.org/10.1111/aogs.13991>
 51. Finneran M.M., Templin M.A., Stephenson C.D. Risk of donor demise after laser therapy for twin-twin transfusion when complicated by growth discordance and abnormal umbilical artery Doppler findings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(8):1332-1336. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1404983>
 52. Gil Guevara E., Pazos A., Gonzalez O., Carretero P., Molina F.S. Doppler assessment of patients with twin-to-twin transfusion syndrome and survival following fetoscopic laser surgery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137(3):241-245. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12143>
 53. Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В., Павличенко М.В., Гришкина А.А. Роль инфекционного фактора при преждевременном излитии околоплодных вод после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных двоен при синдроме фето-фетальной трансфузии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(2):11-18. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230211> [Kosovtsova NV, Pospelova YaYu, Markova TV, Pavlichenko MV, Grishkina AA. The role of infection factor in premature rupture of amniotic membranes after laser coagulation of placental anastomoses in monochorionic twins with feto-fetal transfusion syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023;23(2):11-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230211>]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Поспелова Яна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (922) 142-13-31

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель отдела биофизических методов исследования, врач высшей категории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: kosovcovan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (912) 26-59-169,

Yana Yu. Pospelova — Candidate of Sciences, doctor of ultrasound diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (922) 142-13-31

Natalia V. Kosovtsova — MD, Head of the Department of Biophysical and Radiation Methods, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: kosovcovan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (912) 26-59-169

Обзор

Гестационный сахарный диабет, как предиктор нарушения здоровья и липидного обмена у детей раннего возраста (обзор литературы)

С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина, К.С. Лadoшина

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. Существенное влияние на рост заболеваемости новорожденных оказывают болезни эндокринной системы у их матерей, а именно, гестационный сахарный диабет (ГСД). Основным неблагоприятным исходом для детей от матерей с ГСД является макросомия, поскольку внутриутробное воздействие гипергликемии увеличивает риск и программирует у потомства развитие диабета и/или ожирения во взрослом возрасте.

Цель. Обобщить современные научные представления о влиянии ГСД на ближайшие и отдалённые нарушения здоровья и липидного обмена у новорождённых и детей раннего возраста.

Материалы и методы. Был проведён обширный обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты. В этом обзоре суммированы основные данные о влиянии гипергликемии матери на здоровье ее ребенка, и приводится новая информация о роли ГСД в нарушении липидного обмена у новорождённых и детей раннего возраста.

Заключение. У детей, рожденных от матерей с ГСД, с самого раннего возраста и на протяжении всех периодов детства повышен риск развития ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Гипергликемия матери влияет как во время беременности, так и на темпы физического развития детей в раннем возрасте. Эти исследования важны, учитывая, что жир новорождённых, а не масса тела при рождении, являются важным фактором риска развития ожирения в дальнейшем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет, новорождённый, липидный обмен, гиперинсулинемия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г., Лadoшина К.С. Гестационный сахарный диабет, как предиктор нарушения здоровья и липидного обмена у детей раннего возраста (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 37–47. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-37-47>

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: Лadoшина Карина Сергеевна — врач-неонатолог, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: karina01.00@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6807-0413>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г., Лadoшина К.С., 2024

Review

Gestational diabetes mellitus as a predictor of health disorders and lipid metabolism in newborns and infants (literature review)

Svetlana Yu. Zakharova, Elena G. Deryabina, Karina S. Ladoshina

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. Diseases of the endocrine system in their mothers, namely gestational diabetes mellitus (GDM), have a significant impact on the increase in morbidity in newborns. The main adverse outcome for children of mothers with GDM is macrosomia, as prenatal exposure to hyperglycemia increases the risk and programs the offspring to develop diabetes and/or obesity in adulthood.

Objective. To summarize modern scientific ideas about the impact of GDM on immediate and long-term disorders of health and lipid metabolism in newborns and young children.

Material and methods. An extensive literature review was conducted using the MEDLINE database (PubMed) using keywords and filter: randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Research results. This review summarizes the main evidence on the impact of maternal hyperglycemia on the health of her child and provides new information on the role of GDM in lipid disorders in newborns and young children.

Conclusion. Children born to mothers with GDM have an increased risk of developing obesity and impaired glucose tolerance from a very early age and throughout all periods of childhood. Maternal hyperglycemia affects both during pregnancy and the rate of physical development of children in early life. These studies are important given that neonatal fat, rather than birth weight, is an important risk factor for the development of obesity later in life. to summarize modern scientific ideas about the effect of GDM on immediate and long-term disorders of health and lipid metabolism in newborns and young children.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus, newborn, lipid metabolism, hyperinsulinemia

FOR CITATION: Zakharova S.Yu., Deryabina E.G., Ladoshina K.S. Gestational diabetes mellitus as a predictor of health disorders and lipid metabolism in newborns and infants (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 37–47. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-37-47> (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: Karina S. Ladoshina — neonatologist, aspirant, 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. E-mail: karina01.00@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6807-0413>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Заболеваемость детей и подростков, существенно возросшая в России за последние десятилетия, обусловлена медико-биологическими, экологическими, социально-экономическими факторами, негативно влияющими на физическое и психическое здоровье

подростающего поколения уже с периода новорожденности. Общая заболеваемость новорожденных в России за последние два десятилетия увеличилась в 2,5 раза [1].

Существенное влияние на рост заболеваемости новорожденных оказывают болезни эндокринной системы у их матерей, а именно,

гестационный сахарный диабет (ГСД), распространённость которого в мире составляет 14% [2], в Свердловской области — 15,5% (собственные данные).

Целью явилось обобщение современных научных представлений о влиянии ГСД на ближайшие и отдалённые нарушения здоровья и липидного обмена у новорождённых и детей раннего возраста.

Материалы и методы

Был проведён обширный обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) с использованием ключевых слов: «гестационный сахарный диабет», «новорождённый», «липидный обмен», «гиперинсулинемия» и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор. Дополнительные ресурсы были определены с использованием списков литературы полученных статей. Акцент был сделан на более «свежей» литературе, но ограничение по году публикации не использовалось.

Краткосрочные последствия ГСД для новорождённого

ГСД — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД). [3] По современным представлениям, беременность является физиологическим стрессовым тестом для β -клеток поджелудочной железы и «диабетогенным фактором» для всего организма [4-7]. Согласно имеющимся научным данным [4,8], во время беременности меняется секреция ряда гормонов: увеличивается уровень пролактина, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, адренокортикотропного гормона, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина человека, плацентарного лактогена, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов; снижается концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Также замедляется утилизация глюкозы материнским организмом для достаточного поступления ее к плоду.

Также особое место в развитии ГСД клиницисты отводят прегравидарному ожирению. Известно, что ожирение само по себе является фактором риска акушерских осложнений, а сочетание с ГСД значительно влияет на исходы беременности и состояние новорожденных [9].

ГСД представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности. Установлено,

что материнская гипергликемия в первом триместре связана с более высоким риском развития диабетической эмбриопатии, а во втором и третьем триместрах — с повышенной заболеваемостью и смертностью от развития диабетической фетопатии (ДФ) [10]. Исследование «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (HAPO study) также показало, что существует прямая зависимость между уровнем глюкозы в крови матери и осложнениями у ребенка [11-13]. Материнская гипергликемия оказывает прямое влияние на гипергликемию и гиперинсулинемию плода, и, как следствие, на антропометрические показатели плода [14]. Сонографическая оценка окружности живота плода с 24-й недели беременности является наиболее часто используемым инструментом для прогнозирования веса при рождении и макросомии [15]. Избыток амниотической жидкости (многоводие) и измерение подкожно-жировой ткани плода рассматриваются как показатели диабетической фетопатии [16,17]. На фоне ГСД возникает угроза развития гипертонии беременных, преэклампсии, преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, асимметричной макросомии, и, как следствие, травм и асфиксии плода в родах. Дети от женщин с ГСД имеют более высокий риск избыточной массы тела, развития метаболических нарушений и сахарного диабета в более позднем возрасте [18-21].

Диабетическая фетопатия характеризуется полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями [22]. Обычно она включает в себя сочетание макросомии с диспропорциональным телосложением и функциональной незрелостью жизненно важных органов и систем у новорожденного даже в доношенном сроке. У новорожденных отмечаются дыхательные и неврологические расстройства, врожденные пороки развития, гипертрофическая кардиомиопатия, неонатальная полицитемия и гиперкоагуляция, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, гипокалиемия [23]. Фетально-неонатальные осложнения непосредственно связаны с недостаточным гликемическим контролем у женщины, страдающей ГСД [24]:

- клинические проблемы: преждевременные роды, макросомия, родовая травма.
- врожденные пороки развития: дефекты нервной трубки; гидронефроз; ренальная агенезия; поликистоз почек; микропенис; транспозиция магистральных сосудов; атрезия трикуспидального клапана; гиперплазия межжелудочковой перегородки
- респираторные нарушения: респираторный дистресс синдром, транзиторное тахипноэ

новорожденных, персистирующая лёгочная гипертензия новорождённых

- сердечно-сосудистые нарушения: «двойное отхождение» магистральных сосудов от правого желудочка, сердечная недостаточность
- гематологические нарушения: полицитемия и повышенная вязкость крови, гиперкоагуляция/тромбофилия, тромбоз почечной вены и других глубоких вен, гипербилирубинемия
- метаболические нарушения: гипокалиемия, гипомagneмизация, гипогликемия, предрасположенность к ожирению, инсулинорезистентности и СД 2 типа.
- неврологические: дефекты нервной трубки: анэнцефалия, расщепление позвоночника, повреждения нервов, связанные с родовой травмой
- желудочно-кишечные: синдром малой левой толстой кишки [24]

Под макросомией принято понимать рождение ребенка массой тела более 4000 г при доношенной беременности или более 90-го перцентиля по таблицам внутриматочного роста плода при недоношенной беременности [25]. Макросомия на фоне ГСД у матери встречается в 25—42% случаев по сравнению с 8—14% в общей популяции. Макросомия является причиной более частого родоразрешения путем кесарева сечения, а также родового травматизма [26, 27].

Несмотря на менее выраженное повреждающее воздействие ГСД на плод и адаптационные возможности новорожденных по сравнению с сахарным диабетом 1 типа, около 30% детей у матерей с ГСД рождаются в состоянии средней и умеренной асфиксии [26]. Синдром перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных, родившихся у матерей с ГСД, может иметь клинические проявления отека головного мозга, церебральной ишемии, а также перивентрикулярных кровоизлияний [26, 27].

ГСД является независимым фактором риска заболеваний органов дыхания даже у доношенных новорожденных [28]. Респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных, родившихся от матерей с ГСД, связан с недостаточной зрелостью легких и является одной из причин постнатальной летальности. Гипергликемия у матери и развивающаяся вследствие этого гиперинсулинемия плода приводят к дефициту сурфактанта и повышают риск развития РДС [23].

Гипергликемия у матери в родах усугубляет риск неонатальной гипогликемии и низкой оценки по шкале Апгар [29]. Гипергликемия

и гиперинсулинизм плода способствует повышенному отложению гликогена в печени, почках, скелетных мышцах и сердце, приводя к органомегалии плода [30]. У 21–60% детей отмечается неонатальная гипогликемия [31,32]. Клиническими проявлениями гипогликемии новорожденных могут служить необычный монотонный плач, апатия, гипотония, тахипноэ, апноэ, возбуждение, тремор, судорожная готовность, цианоз, гипотермия.[32]

Плохо контролируемый уровень гликемии у женщин с ГСД может привести к дефициту кислорода у плода и увеличению потребления кислорода фетоплацентарным комплексом [33]. В присутствии избыточного количества глюкозы увеличивается плацентарный метаболизм и растет потребность в кислороде, вызывая дефицит кислорода у плода [29]. Хроническая гипоксия плода может привести к широкому спектру клинических последствий от «внезапной» внутриутробной гибели до умеренных неонатальных нарушений.

Хроническая гипоксия плода также приводит к увеличению производства эритропоэтина и повышает частоту полицитемии. Увеличение массы эритроцитов в крови плода может играть важную роль в развитии гипербилирубинемии новорожденных [29].

Другими особенностями гомеостаза у детей с ДФ являются увеличенный объем циркулирующей крови; гипокальциемия менее 1,75 ммоль/л, чаще определяемая в конце 1-х суток жизни; гипокалиемия менее 3,9 ммоль/л, развивающаяся к 3-м суткам жизни; гипопротеинемия менее 50 г/л, преимущественно за счет фракции альбуминов; кислотно-основное состояние крови зависит от степени компенсации сахарного диабета у матери и характеризуется персистирующим метаболическим ацидозом.

Внутриутробная задержка роста плода может быть связана с сосудистыми осложнениями ГСД у матери, в результате которых нарушается доставка питательных веществ и кислорода к плоду [34].

Отдалённые исходы для детей, матери которых страдали ГСД

Формирование макросомии, наличие гормонального и метаболического дисбаланса в перинатальном периоде играет существенную роль в «программировании» ожирения и развитии метаболического синдрома у детей и подростков [29,35,36]. В настоящее время существуют доказательства того, что внутриутробная гипергликемия влияет не только на развитие плода, но и способствует повышенному риску развития ожирения,

нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа, а также других хронических неинфекционных заболеваний в зрелом возрасте [33, 34, 37, 38]. Патогенез указанных изменений связывают с гиперинсулинемией плода в ответ на материнскую гипергликемию.

При динамическом наблюдении на первом году жизни детей, рождённых от женщин с гестационным сахарным диабетом, в литературе есть данные о нарушении нервно-психического и физического развития у таких детей [39]. В исследовании Никитиной И.Л. и соавт. [40] показано, что обязательными компонентами оценки здоровья младенца является динамическое наблюдение за параметрами физического и нервно-психического развития. Отклонения в нервно-психическом развитии детей 6-месячного возраста, родившихся от женщин с гестационным сахарным диабетом и нецелевым метаболическим контролем, в большей степени были представлены нарушениями сенсорной сферы и взаимодействия с предметами; в меньшей степени — развитием эмоциональной и голосовой сфер.

Также есть данные о связи между высоким индексом массы тела (ИМТ) у матерей и более высоким риском ожирения в позднем детском возрасте [41]. Ожирение матери играет большую роль в развитии избыточного поступления питательных веществ к плоду. Известно, что у матерей, дети которых родились с большой для гестационного возраста массой тела, содержание общих липидов в крови, С-пептида, инсулина и гликозилированного гемоглобина было значительно выше, чем у матерей, дети которых родились с массой тела, соответствующей сроку гестации [42].

Увеличение числа адипоцитов сохраняется в течение жизни и, как следствие, является фактором высокого риска развития ожирения и СД 2-го типа у взрослых [43]. Однако, особый интерес вызывает то, что кривая вероятности риска развития ожирения у взрослых в зависимости от массы тела при рождении имеет U-образный вид: в группу риска попадают дети как с избыточной массой тела, так и дети, малые к сроку гестации [44]. Также неадекватное вскармливание ребенка в очень ранние периоды жизни все чаще признается фактором, способствующим возникновению метаболических заболеваний в зрелом возрасте [45]. Избыточный вес и ожирение детей является фактором риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа, психических расстройств и целого ряда других заболеваний [46].

Генетическая предрасположенность и пищевые привычки, бесспорно, играют важную роль в развитии ожирения, но, учитывая тенденцию к увеличению количества людей с избыточным весом за небольшой промежуток времени в различных странах, естественно предположить, что значимым фактором может быть метаболическое программирование на самых ранних сроках развития плода и новорожденного. Тем самым встаёт вопрос об актуальности рекомендаций по вскармливанию новорожденных, родившихся у женщин с ГСД, в пользу увеличения доли грудного вскармливания и уменьшения использования молочных смесей. Так же исключительно естественное вскармливание в течение первых шести месяцев жизни является профилактикой развития инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний [47].

Влияние ГСД на липидный обмен у детей

Известно, что в первом и втором триместре беременности происходит увеличение массы жировой ткани [48], что представляет собой большую часть увеличения объема тела у женщины. Всё это является результатом гиперфагии и повышенного синтеза липидов [49], который обусловлен повышенной чувствительностью жировой ткани к инсулину, возникающей на ранних сроках беременности. [50]. На этом этапе беременности активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) в жировой ткани остаётся неизменной или может даже повышаться [50]. Изменения в результате гидролиза данного фермента способствуют накоплению циркулирующих липидов в жировом депо матери [51].

Увеличение накопления жировых отложений у матери прекращается в течение третьего триместра беременности в результате трёх основных составляющих: снижается синтез жирных кислот в жировой ткани; снижается активность ЛПЛ (что приводит к снижению гидролиза и усвоения тканями триацилглицеролов (ТАГ) в липопротеидах и способствует развитию гипертриглицеридемии у матери; и увеличивается липолитическая активность в жировой ткани [50]. Таким образом, можно сказать, что на поздних сроках беременности метаболизм жировой ткани становится резистентным к действию инсулина.

Есть данные, что гормоны, специфичные для беременности, оказывают антагонистическое к инсулину действие и липолитическое действие. Также, имеются данные, что адипоцитокينات имеют повышенную концентрацию в плазме крови у женщины на позднем сроке

беременности и снижают чувствительность к инсулину [52].

Повышенный уровень незатерифицированных жирных кислот в результате активной липолитической активности жировой ткани на поздних сроках беременности также может способствовать развитию резистентности к инсулину [52].

Плацента является «посредником» между матерью и плодом, через которую из организма женщины к плоду поступают питательные вещества. Примерно, 1-3% жирных кислот, находящихся в крови матери, являются незатерифицированными. ЛПНП являются основным липопротеином в крови матери и могут всасываться в плацентарную ткань [53]. После поглощения сложные эфиры ТАГ и холестерина (ХС) могут гидролизаться внутриклеточными липазами и способствовать образованию внутриклеточного пула жирных кислот.

Плацента поглощает ТАГ, чтобы в конечном итоге внести свой вклад во внутриклеточный пул жирных кислот. Поглощение осуществляется белками-транспортёрами жирных кислот [54]. Попав внутрь плаценты, жирные кислоты должны быть связаны с белками, связывающими жирные кислоты. И уже оттуда жирные кислоты различными путями поступают в обмен веществ, включая ω -окисление, превращение в эйкозаноиды и повторную этерификацию с образованием фосфолипидов и триглицеридов. Незатерифицированные ЖК могут проникать через цитоплазму плаценты и затем высвобождать в кровоток плода, где они связываются с транспортными белками, такими как α -фетопроtein. Затем они поглощаются печенью плода, метаболизируются или используются для образования липопротеидов, в частности ЛПВП, которые являются основным источником ХС у плода. [54].

Интересен тот факт, что плацента «отдаёт предпочтение» транспортировке докозагексаеновой (ДГК) кислоте, по сравнению с арахидоновой, α -линоленовой кислотой и линолевой кислотой. [55]. Это объясняет повышенное содержание ПНЖК в плазме плода, и в частности, ДГК. Известно, что растущий плод имеет высокую потребность в ДГК для поддержания развития клеток головного мозга и сосудов сетчатки глаза.

Плацента при ГСД содержит больше ТАГ и фосфолипидов, чем обычная плацента [56]. Эти запасы хранятся в плаценте в виде липидных капель. Известно, что ключевую роль в формировании липидных капель играют жирные кислоты. Образование капель сопровождается повышенной экспрессией адипофилина и жирных кислот, которые действуют

совместно с инсулином [56]. Жирные кислоты необходимы для развития плода, так как они используются в качестве структурных компонентов, источника энергии, предшественников биологически активных соединений. Для структурных и метаболических функций в основном требуются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые плод должен получать от матери. Известно, что с 26 по 40 неделю беременности масса плода увеличивается более, чем в четыре раза, а после 30-й недели беременности накопление жира превышает количество обезжиренных компонентов [57]. К концу беременности накопление жира колеблется в пределах 1,6–3,4 г/кг/сут [57], в результате чего общее количество жира в организме плода составляет приблизительно 14% от среднего веса при рождении [57].

Белая жировая ткань (БЖТ) появляется во втором триместре внутриутробной жизни, а адипогенез начинается на 14-15 неделе гестации [58]. Адипогенез начинается с накопления мезенхимальных стволовых клеток, которые развиваются в адипоциты вблизи сетей капилляров [58]. После этого начинают медленно развиваться жировые дольки. После 23-й недели беременности общее количество жировых долек остается примерно постоянным, а рост жировой ткани определяется, главным образом, увеличением размеров жировых долек. После родов количество жировых долек остается постоянным, в то время как их размер постоянно увеличивается. Это увеличение жировой массы в основном является результатом увеличения существующих размеров жировых клеток [57,58].

Адипогенез — это сложный процесс, включающий в себя каскад процессов активации генов, главным регулятором которых является PPAR- γ . Некоторые исследования показывают прямую связь между индексом массы тела матери до беременности (ИМТ) и/или увеличением массы тела матери во время беременности и жировой массой тела новорожденного [58]. Природные длинноцепочечные жирные кислоты действуют в преадипоцитах как адипогенные гормоны, участвуя в качестве регуляторов транскрипции экспрессии генов, связанных с липидами, таких как те, которые кодируют PPAR, и, таким образом, способствуют адипогенезу [59]. Новорожденные от матерей с хорошо контролируемым ГСД могут иметь нормальную массу тела, но более высокую жировую массу, чем у здоровых матерей [59]. Уровни глюкозы в сыворотке крови и, как следствие, инсулина в пуповинной крови женщин с ГСД повышены. [50]. Поскольку

плазма новорожденных показывает, что уровень инсулина коррелирует с массой жировых отложений и массой жировых клеток [59], такая гиперинсулинемия у плода матери с ГСД способствует синтезу ТАГ, который отвечает за увеличение запасов в единичных адипоцитах. Лептин — это один из белков, связывающих ЖК в адипоцитах. Концентрация лептина в пуповинной сыворотке имеет положительную корреляцию с жировой массой новорожденных [56]. Известно, что более высокий уровень концентрации лептина был обнаружен в плазме плода у женщин с сахарным диабетом I типа, либо с ГСД по сравнению с женщинами, не страдающими сахарным диабетом [56]. Липопротеиновый профиль плода отличается от такового у взрослых, а также имеются изменения в содержании аполипотеина в определенных частицах (например, повышение содержания апо Е в ЛПВП) [56].

Заключение

У детей, рожденных от матерей с ГСД, с самого раннего возраста и на протяжении всех периодов детства повышен риск развития ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Эти дети относятся к группе высокого риска по развитию нарушений процессов адаптации в раннем неонатальном периоде и нуждаются в оптимизации условий выхаживания с первых часов жизни. Антенатальные гормонально-метаболические закономерности на фоне нарушений метаболизма глюкозы у матерей, оказывают выраженное влияние не только на течение беременности и состояние новорожденного, но и программируют темпы физического развития в раннем детстве. Эти исследования важны, учитывая, что жир новорожденных, а не масса тела при рождении, являются важным фактором риска развития ожирения в дальнейшем.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

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 № 8 от 02.11.2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина, К.С. Ладошина — разработка концепции и дизайна исследования; К.С. Ладошина, Е.Г. Дерябина — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина — 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 8 from 2/11/2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Svetlana Yu. Zakharova, Elena G. Deryabina, Karina S. Ladoshina — concept statement and contribution to the scientific layout; Karina S. Ladoshina, Elena G. Deryabina — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review; Svetlana Yu. Zakharova, Elena G. Deryabina — 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. Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Принципы оценки иммунного статуса и иммунокоррекции у новорожденных детей. Лекции по педиатрии. Иммунология. 2010. — Т.9. — С. 106–127. [Soldatova IG, Volodin NN, Degtyareva MV. Principles of assessing the immune status and immunocorrection in newborns. Lectures on pediatrics. Immunology. 2010;9:106–127. (In Russ).]
2. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, Hoegfeldt CA, Powe CE, Immanuel J, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, Li C, Simmons D, Yang X. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
3. Клинические рекомендации Гестационный сахарный диабет. Проект. 2024. [Clinical guidelines Gestational diabetes mellitus. Project. 2024. (In Russ).] doi: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_gmd_24.pdf
4. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета: обзор. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(1): 85–91. [Aylamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in the development of gestational diabetes mellitus: a review Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018;67(1):85–91. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD67185-91>
5. Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63, № 3. — С. 204–207. [Pakin VS. Molecular genetic aspects of gestational diabetes mellitus. Problems of endocrinology. 2017;63(3):204–207. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017633204-207>
6. Petry CJ, Koulman A, Lu L, Jenkins B, Furse S, Prentice P, Matthews L, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK, Dunger DB. Associations between the maternal circulating lipid profile in pregnancy and fetal imprinted gene alleles: a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0399-x>
7. Simpson S, Smith L, Bowe J. Placental peptides regulating islet adaptation to pregnancy: clinical potential in gestational diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:59–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.004>
8. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра: обзор. Терапевтический архив. 2014; 86 (10):109–115. [Burumkulova FF, Petrukhin VA Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow: review. Therapeutic Archive. 2014;86(10):109–115. (In Russ).]
9. Desoye G, Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res*. 2021;81:101082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101082>
10. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009; 373 (9677): 1789–1797. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60515-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60515-8)
11. Metzger BE, Lowe LP, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19):1991–2002. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
12. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005–1016. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
13. Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, Catalano PM, Nodzenski M, Talbot O, Tam WH, Sacks DA, McCance D, Linder B, Lebenthal Y, Lawrence JM, Lashley M, Josefson JL, Hamilton J, Deerochanawong C, Clayton P, Brickman WJ, Dyer AR, Scholtens DM, Metzger BE. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019;62(4):598–610. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4809-6>
14. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105(1):53–72. doi: <https://doi.org/10.1002/bdrc.21090>
15. Greco P, Vimercati A, Scioscia M, Rossi AC, Giorgino F, Selvaggi L. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(6):437–441. doi: <https://doi.org/10.1159/000073139>
16. Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG). S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft. 2021. Zugriffen: 30. Nov. 2021, AWMF-Registernummer 057-023.
17. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Parretti E, Altomare F, Di Pierro G, Menghini S, Barbati G, Mello G, Arduini D. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(6):591–597. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.926>
18. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005–1016. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
19. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, Brickman WJ, Clayton P, Ma RC, McCance D, Tam WH, Catalano PM, Linder B, Dyer AR, Lowe WL Jr, Metzger BE. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381–392. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>
20. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007; 30(9):2287–2292. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2361>
21. Mamun A, Biswas T, Scott J, Sly PD, McIntyre HD, Thorpe K, Boyle FM, Dekker MN, Doi S, Mitchell M, McNeil K, Kothari A, Hardiman L, Callaway LK. Adverse childhood experiences, the risk of pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(8):e063826. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063826>
22. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Лысенко С.Н., Ермакова Л.Б. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии

- и макросомии. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014;1(1):51-53.
- [Krasnopolsky VI, Petrukhin VA, Chechneva MA, Lysenko SN, Ermakova LB. Antenatal ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy and macrosomia. Archive of Obstetrics and Gynecology named after Snegireva VF. 2014; Vol.1(1):51-53. (In Russ).]
23. Шапошникова Е.В., Ведмедь А.А., Бацунина О.В. Перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете: особенности течения периода новорожденности, раннего детства. Журнал Смоленский медицинский альманах. 2017;4: 57–60. [Shaposhnikova EV, Vedmed AA, Batsunina OV. Perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus: features of the course of the neonatal period and early childhood. Journal of Smolensk Medical Almanac. 2017; 4:57–60. (In Russ).]
 24. Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, Roth SI, Gorman L. The honeybee syndrome — implications of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. N Engl J Med. 1984; 310: 223-230. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198401263100404>
 25. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорождённых и детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(6):62-68. [Kildiyarova RR. Assessment of the physical development of newborns and young children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017;62(6):62-68. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68>
 26. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (4): 14–24. [Akhmetova ES, Lareva NV, Mudrov VA, Gergesova EE. Features of pregnancy in gestational diabetes mellitus and prognosis of diabetic fetopathy. Journal of Obstetrics and women's Diseases. 2017; Vol. 66 (4):14-24. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD66414-24>
 27. Kominiarek MA, Saade G, Mele L, Bailit J Michelle A, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM Jr, Caritis SN, Prasad M, Tita ATN, SorokinY, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU). Network association between gestational weight gain and perinatal outcomes. Obstet. Gynecol. 2018. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002854>
 28. Vignoles P, Gire C, Mancini J, Bretelle F, Boubli L, Janky E, Carcopino X. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. Archf Gynecol Obstet. 2011;284(5):1099–1104. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1810-9>
 29. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deoachanawong C, Halliday HL, Hennis AJ, Liley H, Pak C, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JN, Trimble ER. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. Pediatrics. 2010;126:e1545-1552. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2257>
 30. Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, Langer O, eds. Textbook of diabetes and pregnancy. Third edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2016: 547.
 31. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. — 136с. [Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. M.: Praktika, 2015. (In Russ).]
 32. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии Санкт-Петербург, 2016. — С. 450–462. [Solodkova IV, Melnikova LN, Parshina NV, Ivanov DO, Petrenko YuV, Fedoseeva TA. Children from mothers with diabetes. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines (protocols) for neonatology St. Petersburg, 2016; 450–462. (In Russ).]
 33. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2015;38 (Supplement 1):S77-S79. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-S015>
 34. Евсюкова И.И. Сахарный диабет. Беременные и новорожденные. М.: Миклош, 2009. [Evsyukova II. Diabetes mellitus. Pregnant women and newborns. M.: Miklos, 2009. (In Russ).]
 35. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2015;3:10-17. [Dzgoeva FH. Nutrition in the prenatal period of life: fetal programming of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2015;3:10-17. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015310-17>
 36. Леонова И.А., Иванов Д.О. Фетальное программирование и ожирение у детей. Детская медицина Северо-Запада, 2015, 6 (3): 28–41. [Leonova IA, Ivanov DO. Fetal programming and obesity in children. Children's medicine of the North-West, 2015, 6 (3): 28-41. (In Russ).]
 37. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Saw SM, Rajadurai VS, Godfrey KM, Gluckman PD, Yap F, Chong YS, Seng Lee Y. Associations of gestational glycemia and prepregnancy adiposity with offspring growth and adiposity in an Asian population. Am J Clin Nutr. 2015;102:1104–1112. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.117614>
 38. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. The Banting Lecture 1980. Diabetes. 1980;29:1023-35. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.29.12.1023>
 39. Gilbert L, Quansah DY, Arhab A, Schenk S, Gross J, Lanzi S, Stuijzand B, Lacroix A, Horsch A, Puder JJ; MySweetheart Research group. Effect of the "MySweetheart" randomized controlled trial on birth, anthropometric and psychobehavioral outcomes in offspring of women with GDM. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1148426. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148426>
 40. Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С. и др. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Мед. совет. 2017; 9: 14–20. [Nikitina IL, Konoplya IS, Polyanskaya AA, Liskina AS, and others. Characteristics of the physical and psychomotor development of children born to mothers with gestational diabetes mellitus. Medical Council. 2017; 9:14-20. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-14-20>
 41. Souza MDDC, Ferreira LB, Dos Santos LC. Dietary Inflammatory Index during pregnancy is associated with birth weight and child anthropometry up to 10 years old: A systematic review and meta-analysis. Nutr Res. 2023;114:81-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.04.009>
 42. Ruo-Lin Hou, Huan-Huan Zhou, Xiao-Yang Chen, Xiu-Min Wang, Jie Shao, Zheng-Yan Zhao. Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HbA1c levels during late pregnancy on large-for-gestational age newborns. World J. Pediatr. 2014;10(2):175-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0488-7>
 43. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. Front. Horm. Res. 2008;36:73-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000115355>
 44. Vinther JL, Cadman T, Avraam D, Ekstrøm CT, Sørensen TIA, Elhakeem A, Santos AC, Pinot de Moira A, Heude B,

- Iñiguez C, Pizzi C, Simons E, Voerman E, Corpeleijn E, Zariouh F, Santorelli G, Inskip HM, Barros H, Carson J, Harris JR, Nader JL, Ronkainen J, Strandberg-Larsen K, Santa-Marina L, Calas L, Cederkvist L, Popovic M, Charles MA, Welten M, Vrijheid M, Azad M, Subbarao P, Burton P, Mandhane PJ, Huang RC, Wilson RC, Haakma S, Fernández-Barrés S, Turvey S, Santos S, Tough SC, Sebert S, Moraes TJ, Salika T, Jaddoe VVW, Lawlor DA, Nybo Andersen AM. Gestational age at birth and body size from infancy through adolescence: An individual participant data meta-analysis on 253,810 singletons in 16 birth cohort studies. *PLoS Med*.2023;20(1):e1004036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004036>
45. Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Зубков В.В. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного. *Акушерство и гинекология*. 2016; 9: 45-9. [Miroshnik EV, Ryumina II, Zubkov VV. The effect of maternal diabetes on the health of the newborn. *Obstetrics and gynecology*. 2016; 9:45-9. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.45-9>
46. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте. *Ожирение и Метаболизм*. 2004; 1:17–23. [Peterkova VA, Remizov OV. Ozhirenie v detskom vozraste. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):17-23. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>
47. Laitinen K. Fat Requirements in Pregnancy and Infancy. In: *Fats and Associated Compounds: Consumption and Human Health*, ed. Lopez JMM and Saez AC. The Royal Society of Chemistry, 2021, ch.1:1-27.
48. Hytten FE, Leitch I. The gross composition of the components of weight gain. In: Hytten FE, Leitch I, editors. *The Physiology of Human Pregnancy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1971:370–87.
49. Andersen O, Kuhl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1988;18:575–81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1988.tb01270.x>
50. Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S, Cacho J, Herrera E. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E318–28. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00456.2002>
51. Lasuncion MA, Herrera E. Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue preparations. *Biochem J* 1983;210:639–43. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2100639>
52. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30:Suppl 2:S120–6. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-s203>
53. Winkel CA, MacDonald PC, Simpson ER. The role of receptor-mediated low-density lipoprotein uptake and degradation in the regulation of progesterone biosynthesis and cholesterol metabolism by human trophoblasts. *Placenta Suppl* 1981;3:133–43.
54. Larque E, Demmelmair H, Klingler M, De Jonge S, Bondy B, Koletzko B. Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (H-FABP) genes in human term placenta. *Early Hum Dev* 2006;82:697–701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.02.001>
55. Pagan A, Prieto-Sanchez MT, Blanco-Carnero JE, Gil-Sanchez A, Parrilla JJ, Demmelmair H, Koletzko B, Larque E. Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E826–33. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00291.2013>
56. Emilio Herrera and Gernot Desoye Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0025>
57. Van Aerde JE, Wilke MS, Feldman M, Clandinin MT. Accretion of lipid in the fetus and newborn. In: *Fetal and Neonatal Physiology*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2011: 454-470. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3479-7.10042-4>
58. Feng B, Zhang T, Xu H. Human adipose dynamics and metabolic health. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:160–77. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12009>
59. Hauner H, Much D, Vollhardt C, Brunner S, Schmid D, Sedlmeier EM, Heimberg E, Schuster T, Zimmermann A, Schneider KT, Bader BL, Amann-Gassner U. Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:383–94. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.022590>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Захарова Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: svetazar2015@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Svetlana Yu. Zakharova — MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Physiology and Pathology of Newborns and Young Children, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: svetazar2015@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Ладوشина Карина Сергеевна — врач-неонатолог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: karina01.00@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6807-0413>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Elena G. Deryabina — MD, PhD, Leading researcher of the Department of Antenatal Fetal Protection, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Karina S. Ladoshina — neonatologist, aspirant, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: karina01.00@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6807-0413>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Обзор

Современные аспекты преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

Н.В. Башмакова, А.Ю. Храмова, А.А. Данишевская

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. Успех вспомогательных репродуктивных технологий зависит от множества факторов, основные из них это качество и генетический статус эмбриона, рецептивность эндометрия. Преимплантационное генетическое тестирование является инструментом, который преследует цель снижения риска выбора анеуплоидного эмбриона для переноса. Споры вокруг применения преимплантационного генетического тестирования ведутся в контексте возрастных пациенток, с привычным невынашиванием, с генетическими аномалиями кариотипа в супружеской паре, а также множественных неудачных попыток ВРТ в анамнезе.

Цель исследования. Обобщить и проанализировать имеющиеся данные о современных тенденциях применения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А).

Материалы и методы. В обзор включены опубликованные данные за последние 10 лет касательно эффективности программ ВРТ и исходов беременностей после применения преимплантационного генетического тестирования. Поиск литературы проводился в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library.

Результаты. По мнению большинства авторов, преимплантационное генетическое тестирование не улучшает показатели живорождения на пациента в общей популяции, однако улучшает показатели живорождения при проведении ПГТ-А на эмбрионах в стадии бластоцисты у женщин старше 35 лет, а также у женщин с потерями беременности в анамнезе для снижения риска невынашивания последующей беременности.

Заключение. Преимплантационное генетическое тестирование является методом оценки эуплоидии и мозаицизма эмбриона перед переносом. Целесообразность применения ПГТ-А в большей степени связана с состояниями, при которых может увеличиться риск анеуплоидий эмбрионов, и оправдана у пациенток высокого риска, в то время как использование этой методики у пациенток с хорошим прогнозом до сих пор остается под вопросом. Биопсия трофобласта может не отражать пloidность внутренней клеточной массы. Так же нельзя быть уверенным, что линия эмбриональных клеток не будет самокорректироваться. Другими словами, после получения заключения, предполагающего мозаицизм или анеуплоидию, высока вероятность ложноположительного диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО, преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-А)

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Башмакова Н.В., Храмова А.Ю., Данишевская А.А. Современные аспекты преимплантационного генетического

тестирования эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 48–55. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-48-55>

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: Храмцова Александра Юрьевна — врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник, отделение вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 1. E-mail: aleksaxr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю., Данишевская А.А., 2024

Review

Modern aspects of preimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs (literature review)

Nadezda V. Bashmakova, Alexandra Yu. Khramtsova, Anna A. Danishevskaya

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. The success of assisted reproductive technologies depends on many factors, the main ones being the quality and genetic status of the embryo and endometrial receptivity. Preimplantation genetic testing is a tool that aims to reduce the risk of selecting an aneuploid embryo for transfer. Disputes surrounding the use of preimplantation genetic testing are conducted in the context of older patients, with recurrent miscarriage, with genetic karyotype abnormalities in a married couple, as well as multiple unsuccessful attempts at ART in the anamnesis.

Purpose of review. To summarize and analyze the available data on current trends in the use of preimplantation genetic testing (PGT-A).

Materials and methods. The review includes published data over the past 10 years regarding the effectiveness of ART programs and pregnancy outcomes after the use of preimplantation genetic testing. The literature search was conducted in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley and Cochrane Library databases.

Results. According to most authors, preimplantation genetic testing does not improve live birth rates per patient in the general population, but it does improve live birth rates when performing PGT-A on blastocyst-stage embryos in women over 35 years of age, as well as in women with a history of pregnancy loss to reduce risk miscarriage of a subsequent pregnancy.

Conclusion. Preimplantation genetic testing is a valid method for assessing euploidy and mosaicism of an embryo before transfer. The feasibility of use, according to research results, is more related to conditions in which the risk of embryonic aneuploidy may increase, and is justified in high-risk patients, while the use of this technique in patients with a good prognosis is still questionable. First, trophoctoderm biopsies may not reflect the ploidy of the inner cell mass. Secondly, even if we assume that this is the case, we cannot be sure that the embryonic cell line will not self-correct. In other words, once a diagnosis of PGT-A is received suggesting mosaicism or aneuploidy, the likelihood of a false-positive diagnosis is high.

KEYWORDS: assisted reproductive technologies (ART), IVF, preimplantation genetic testing (PGT-A)

FOR CITATION: Bashmakova N.V., Khramtsova A.Y., Danishevskaya A.A. Modern aspects of preimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(1):48–55. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-48-55> (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: Alexandra Yu. Khramtsova — obstetrician-gynecologist, researcher, department of ART, 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. Phone: (343) 232-55-12, +79126826726, E-mail: aleksaxr@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Успех вспомогательных репродуктивных технологий зависит от множества факторов, таких как качество и генетический статус эмбриона, рецептивность эндометрия и методы переноса эмбрионов. Однако, данные последних публикаций подтверждают мнение о том, что анеуплоидия является одним из наиболее распространенных факторов, ограничивающих эффективность программ ВРТ [1].

Преимплантационное генетическое тестирование существует более 20 лет, за это время значительно расширился диапазон возможностей вспомогательных репродуктивных технологий и потенциал молекулярно-генетической диагностики единичных клеток. К настоящему времени преимплантационное тестирование превратилось из экспериментальной процедуры в эффективную и самую раннюю форму пренатальной диагностики, расширив при этом диапазон показаний. Преимплантационное генетическое тестирование является инструментом, который преследует цель снижения риска выбора анеуплоидного эмбриона для переноса. Однако, произошедшие с момента появления данной диагностики в 1990-х годах существенные изменения в методологии и технологии тестирования позволяют обнаруживать и регистрировать промежуточное число копий хромосом, называемое мозаицизмом [2].

В связи со способностью клеток к самокоррекции, результаты ПГТ-А не всегда правдивы и большинство эмбрионов выбраковываются, оказываясь эуплоидными. Именно это на протяжении нескольких лет и является предметом споров внутри медицинского сообщества: «Оправдано ли использование ПГТ-А для определения жизнеспособности эмбриона?».

Цель исследования — обобщить и проанализировать имеющиеся данные о современных

тенденциях применения предимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А).

Материалы и методы

В обзор включены опубликованные в мировой литературе данные за последние 10 лет касательно эффективности программ ВРТ и исходов беременностей после применения преимплантационного генетического тестирования. Поиск литературы проводился в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library и осуществлялся по ключевым словам: «экстракорпоральное оплодотворение», «преимплантационное генетическое тестирование», «перенос размороженного эмбриона» с использованием MeSH.

Результаты

В программах ВРТ одним из важных этапов является определение наиболее подходящего эмбриона для переноса, что делает актуальным вопрос о точной системе оценки. Ранее самой распространенной являлась оценка эмбриона на основании морфологических характеристик.

Однако морфологическая оценка не позволяет выявить хромосомные аномалии, в то время как они зачастую являются решающими в прогнозировании успеха программы ВРТ. Одним из важнейших генетических факторов, негативно влияющих на достижение репродуктивных исходов и ответственных за неудачи в клинической практике, является эмбриональная анеуплоидия, которая достоверно преобладает в циклах ЭКО. Причем очень важно, что распространенность хромосомных анеуплоидий увеличивается с возрастом женщины: У пациенток в возрасте >35 лет частота анеуплоидий в ооцитах и эмбрионах постепенно увеличивается (от 34 до 75%), в то время как риск анеуплоидии у женщин

в возрасте от 26 до 34 лет составляет примерно 15-30% [3, 4].

Именно поэтому стала актуальной разработка методов, позволяющих оценить генетические аномалии эмбриона. Существуют различные платформы для скрининга хромосомных aberrаций. Метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (первый случай описан в 1993 г. [5]) как метод диагностики устарел. Исследования 5—9-й пар хромосом не исключают ошибки в хромосомной или хроматидной сегрегации у других пар хромосом, которые могут привести к генетическим отклонениям [6].

В настоящее время в практическом здравоохранении используются высокоэффективные методы диагностики генетической патологии, такие как сравнительная геномная гибридизация (array CGH) и секвенирование нового поколения (NGS). Оба метода позволяют провести скрининг 23 пар хромосом эмбриона, однако вероятность выявления мозаицизма выше при использовании метода NGS [7-9]. Более того, отмечено, что преимплантационный генетический скрининг с использованием NGS значительно повышает шансы на успешную беременность и снижает риск ее потери [9, 10].

Чаще всего ПГТ-А используется у отдельных групп пациентов, таких как возрастные пациентки, женщины с привычным невынашиванием, с неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Каждая из этих групп риска имеет свои особенности, однако, с помощью метода ПГТ-А можно исключить хотя бы одну из них — генетически некорректные эмбрионы. Перенос эмбриона с нормальным набором хромосом в полость матки позволяет с высокой степенью вероятности достичь беременности и повысить шансы на рождение здорового ребенка за счёт снижения вероятности спонтанного прерывания беременности или рождения ребенка с хромосомной патологией [11-13]. Проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии направлено на определение хромосомного статуса эмбриона [14-15]. Это позволит пациентам лишиться раз не проходить через процедуру переноса эмбриона, что в свою очередь позволяет им сохранить психическое здоровье, непосредственно зависящее от неудачных попыток ВРТ.

Споры вокруг преимплантационного генетического тестирования также ведутся в контексте возраста пациенток. Резкое снижение показателей успеха у матерей старшего репродуктивного возраста тесно связано с частотой анеуплоидии [16].

В систематическом обзоре и метаанализе были обобщены одиннадцать рандомизированных контролируемых испытаний с использованием ПГТ-А с комплексным хромосомным скринингом на 3-й или 5-й день. Данные исследования показали, что ПГТ-А никак не улучшает показатели живорождения на пациента в общей популяции, однако улучшает показатели живорождения строго при проведении на эмбрионах на стадии бластоцисты у женщин старше 35 лет [17,18].

Следует отметить, что затраты времени на восстановление организма в случае неразвивающейся беременности у женщин старшего репродуктивного возраста могут существенно снизить шансы на ее наступление в будущем в связи с ограниченным временем реализации репродуктивной функции. Это придает профилактике потери беременности у женщин этой возрастной группы особую актуальность. Результаты проведенного исследования показали, что ЭКО с ПГТ-А не повышает вероятность наступления беременности у молодых женщин с потерей беременности в анамнезе, но существенно снижает риск её самопроизвольного прерывания. В то же время у женщин старшего репродуктивного возраста ПГТ-А достоверно увеличивает вероятность наступления беременности и ее успешного прогрессирования до срока родов. Полученные данные позволяют рекомендовать ЭКО с применением преимплантационного генетического тестирования молодым женщинам с потерями беременности в анамнезе для снижения риска невынашивания последующей беременности, а также всем пациенткам старшего репродуктивного возраста для повышения вероятности наступления и благополучного вынашивания беременности [19,20].

Исследования выкидышей предполагают анеуплоидию, как основную причину неудачной имплантации, поддерживая ожидания того, что ПГТ-А и отмена селекции анеуплоидных эмбрионов снизят частоту выкидышей [21]. Так в одном из исследований 402 пациенткам проводили селективный перенос криоконсервированных бластоцист. Частота клинических ошибок анеуплоидной диагностики ПГТ-А составила 0%. Однако, не было никакой разницы в устойчивой имплантации между исследуемой группой и возрастной контрольной группой, где биопсия не проводилась (47,9% против 45,8%) [22].

Также справедливо говорить о необходимости ПГТ-А в парах с аномалиями в кариотипе одного из супругов, так как по результатам ПГТ-А было выявлено, что большинство

эмбрионов у таких пар не могут быть рекомендованы к переносу из-за хромосомных аномалий у эмбриона. В ходе ретроспективного исследования установлено, что среди пар с отклонениями кариотипа доля рекомендованных к переносу эмбрионов в 4 раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом [23].

На данный момент ПГТ-А претерпевает огромные изменения в классификации эмбрионов по их хромосомным профилям. Теперь она включает эмбрионы, которые являются «эуплоидными», «анеуплоидными», «мозаичными» и «сегментарными аномалиями». Кроме того, мозаичные и сегментарные аномальные группы могут быть уточнены в соответствии с их характеристиками. Целью такой стратификации является получение расширенной системы ранжирования, позволяющей выбирать эмбрионы с наибольшей вероятностью положительного клинического результата [24].

Именно мозаицизм эмбрионов является не менее важной проблемой в использовании ПГТ-А. В настоящее время установлено, что анеуплоидные клетки у эмбрионов человека на преимплантационной стадии настолько распространены, что их присутствие следует считать физиологически нормальным явлением, а исследования единичных клеток предполагают распространенность анеуплоидии в пределах 80% [21].

Кроме того, было показано, что среди эмбрионов с анеуплоидными клетками 31% демонстрировали мейотические, а 74% митотические анеуплоидии. Отмеченные ранее наблюдения о том, что большая часть анеуплоидий на преимплантационных стадиях имеет митотическое происхождение, актуальны для лучшего понимания существующих в настоящее время конфликтов по поводу практики ПГТ-А и ЭКО. Если большинство анеуплоидных клеток в преимплантационном эмбрионе, подвергнутом биопсии трофэктодермы, имеют митотическое, а не мейотическое происхождение, то только по биологическим причинам пяти- или шестиклеточная биопсия трофэктодермы не может охарактеризовать весь эмбрион или даже всю трофэктодерму. В то время как мейотические анеуплоидии присутствуют во всех клетках и, следовательно, даже при небольшой биопсии трофэктодермы дают 100% анеуплоидную ДНК, митотические анеуплоидии являются клональными и, следовательно, при такой небольшой биопсии могут случайным образом давать результат 100% анеуплоидной ДНК [25].

Другая важная проблема ПГТ-А заключается в том, что определение процентного

соотношения мозаичных клеток в биоптате трофэктодермы практически невозможно [26]. Во-первых, точное количество клеток в биопсии трофэктодермы никогда не известно, следовательно, знаменатель, представляющий 100% ДНК в биопсии, не может быть установлен. Во-вторых, исследования доказывают, что каждая биопсия трофэктодермы повреждает отдельные клетки, что приводит к утечке ДНК и «загрязнению» соседних клеток, что еще раз демонстрирует, что процентное содержание анеуплоидной ДНК невозможно точно определить [27].

Также, в недавних исследованиях ученые выяснили, что внутренняя клеточная масса, представляющая сам плод, и внешняя клеточная масса — трофэктодерма, по-разному определяют клеточный состав на анеуплоидию [28]. Поэтому, биопсия одной трофэктодермы на стадии бластоцисты просто по биологическим причинам никогда не может определить окончательную хромосомную судьбу эмбриона с достаточной клинической точностью, чтобы гарантировать его использование или даже утилизацию. Таким образом, часто ложноположительные диагнозы ПГТ-А приводят к неиспользованию или удалению большого количества человеческих эмбрионов с нормальным потенциалом беременности и родов, что представляет собой значительную этическую проблему, требующую авторитетного вмешательства.

Заключение

Внедрение новых инновационных методов в программах вспомогательных репродуктивных технологий не исключает необходимости рассматривать эмбрион как «индивидуального пациента». Следует уделять внимание междисциплинарному подходу в лечении бесплодия, учитывать роль гинекологической патологии, других факторов (эндокринных, генетических, эпигенетических, иммунологических и т.д.) и сопровождаться оценкой состояния гамет, эмбрионов, эндометрия, а также общего состояния здоровья пациента. Преимплантационное генетическое тестирование следует выполнять пациентам с особыми показаниями, такими как возраст старше 35 лет, неудачные попытки ВРТ в анамнезе, привычное невынашивание, а также генетические аномалии кариотипа в супружеской паре.

Тот факт, что человеческие эмбрионы могут в значительной степени самокорректироваться развиваясь далее от стадии бластоцисты, дает дополнительные основания сомневаться в полезности ПГТ-А. Даже если предположить,

что результат биопсии на стадии бластоцисты технически корректен для сообщения об анеуплоидии, все равно нельзя быть уверенным, что это отражает окончательную судьбу эмбриона, как плода. Во-первых, биопсия трофобласта может не отражать ploidy внутренней клеточной массы.

Во-вторых, даже если предположить, что это так, нельзя быть уверенным, что линия эмбриональных клеток не будет самокорректироваться. Другими словами, после получения диагноза после проведения ПГТ-А, предполагающего мозаицизм или анеуплоидию, высока вероятность ложноположительного диагноза.

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 № 7 от 07.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Н.В. Башмакова, А.Ю. Храмцова — разработка концепции и дизайна исследования; *А.Ю. Храмцова, А.А. Данишевская* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, составление черновика рукописи; *Н.В. Башмакова, А.Ю. Храмцова* — 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 7 from 7/12/2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Nadezda V. Bashmakova, Alexandra Yu. Khramtsova, Anna A. Danishevskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; *Alexandra Yu. Khramtsova, Anna A. Danishevskaya* — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; *Nadezda V. Bashmakova, Alexandra Yu. Khramtsova* — 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. Jiny Nair. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)—a single-center experience / Jiny Nair, Sachin Shetty, Cynthia Irene Kasi, Nirmala Thondehalmath, Deepanjali Ganesh // *J Assist Reprod Genet* — 2022 Mar 39(3): 729–738 P. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02413-3>
2. Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group (GCPG) of the American Society for Reproductive Medicine / Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion // *ASRM PAGES* — 2020 Aug 01. — 2. 246–254 P. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.014>
3. Webster A, Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs. *Trends in Cell Biology*. 2017; 27(1):55–68. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.09.002>
4. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Jul-Sep;785:108320. doi:10.1016/j.mrrev.2020.108320. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32800274. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>
5. Delhanty JD, Griffin DK, Handyside AH, Harper J, Atkinson GH, Pieters MH, Winston RM. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridization (FISH). *Human Molecular*

- Genetics. 1993;2(8):1183-1185. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.8.1183>
6. Munné S, Blazek J, Large M, Martinez-Ortiz PA, Nisson H, Liu E, Tarozzi N, Borini A, Becker A, Zhang J, Maxwell S, Grifo J, Babariya D, Wells D, Fragouli E. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*. 2017;108(1):62-71.8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002>
 7. Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Spizzichino L, Cotroneo E, Cottone G, Kokocinski F, Michel CE. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertility and Sterility*. 2014;101(5): 1375-1382. <https://doi.org/10.1016/i.fertnstert.2014.01.051>
 8. Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*. 2017;107(5):1085-1091. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.024>
 9. Yang Z, Lin J, Zhang J, Fong Wl, LiP, Zhao R, Liu X, Podevin W, Kuang Y, Liu J. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening; a pilot study. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:30. <https://doi.org/10.1186/12920-015-0110-4>
 10. Friedenthal J, Maxwell S, Munné S, Kramer Y, McCulloh D, McCaffrey C, Grifo JA. Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*. 2018;109(4):627-632. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.017>
 11. Murphy N.M., Samarasekera T.S., Macaskill L., Mullen J., Rombauts L.J.F. Genome sequencing of human in vitro fertilization embryos for pathogenic variation screening // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10(1). — Art. no. 3795. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60704-0>
 12. Rocafort E., Enciso M., Leza A., Sarasa J., Aizpurua J. Euploid embryos selected by an automated time-lapse system have superior SET outcomes than selected solely by conventional morphology assessment // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2018. — Vol. 35(9). — P. 1573-1583. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1265-7>
 13. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // *Nat. Rev. Urol.* — 2018. — Vol. 15(6). — P. 369-384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
 14. O'Brien K., Varghese A., Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93(1). — P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.045>
 15. Doroftei B., Ilie O., Anton N., Armeanu T., Ilea C. A Mini-Review Regarding the Clinical Outcomes of In Vitro Fertilization (IVF) Following Pre-Implantation Genetic Testing (PGT)-Next Generation Sequencing (NGS) Approach // *Diagnostics*. — 2022. — Vol. 12(8). — Art. no. 1911. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081911>
 16. Luis H. Sordia-Hernandez. The Effects of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) on Patient-Important Outcomes in Embryo Transfer Cases: A Meta-Analysis / Luis H. Sordia-Hernandez, Felipe A. Morales-Martinez, Fernando Díaz González-Colmenero, Andrea Flores-Rodriguez, Paloma C. Leyva-Camacho // *J Reprod Infertil*. 2022 Oct-Dec; 23(4): 231-246 P. <https://doi.org/10.18502/jri.v23i4.10808>
 17. Mara Simopoulou. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs / Mara Simopoulou, Konstantinos Sfakianoudis, Evangelos Maziotis // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* — 2021 May 25. — 38. 1939-1957 P. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02227-9>
 18. Santiago Munné. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial / Santiago Munné, Brian Kaplan, John L Frattarelli, Tim Child, Gary Nakhuda, F Nicholas Shamma // *Fertility and Sterility Home*. 2019 Dec;112(6):1071-1079 P. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>
 19. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Сергеев С.А., Матвеева Э.О., Рижинашвили С.И., Торчинов А.Р., Аншина М.Б., Кира Е.Ф. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО // *Репродуктивная медицина*. — 2019. — No3(40). — С. 65-71.
[Smirnova A.A., Zyryaeva N.A., Zhordanidze D.O., Sergeev S.A., Matveeva E.O., Rizhinashvili S.I., Torchinov A.R., Anshina M.B., Kira E.F. Preimplantation genetic testing for the prevention of miscarriage after IVF // *Reproductive medicine*. — 2019. — No3(40). — pp. 65-71] <https://doi.org/10.17816/JOWD68575-82>
 20. Jason M Franasiaak. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening / Jason M Franasiaak, Eric J Forman, Kathleen H Hong, Marie D Werner, Kathleen M Upham // *Fertility and Sterility Home*. 2014 Mar;101(3):656-663 P. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>
 21. Norbert Gleicher. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy — a Castle Built on Sand / Norbert Gleicher, Pasquale Patrizio, Ali Brivanlou // *OPINION SPECIAL ISSUE: REPRODUCTIVE AND SEXUAL HEALTH* — 2021 Jun 11. — 8. 731-742 P. <https://doi.org/10.1016/j.mol-med.2020.11.009>
 22. Ashley W., Tiegs M.D., Xin Tao, Zhan Yiping. A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertility and Sterility*. 2020; Vol. 115, No. 3: 627-637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.052>
 23. Шурыгина О.В., Юлдашева С.З., Тугушев М.Т., Минаева Т.В., Петрова А.А., Беляева Л.А., Миронов С.Ю., Шурыгин С.А., Кутихин Д.Ю. Оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах вспомогательных репродуктивных технологий: ретроспективное исследование. *Репродуктивная медицина*. 2022; №4(53). С. 32-37.
[Shurygina O.V., Yuldasheva S.Z., Tugushev M.T., Minaeva T.V., Petrova A.A., Belyaeva L.A., Mironov S.Yu., Shurygin S.A., Kutikhin D.Yu. Evaluation of the effectiveness of preimplantation genetic testing in assisted reproductive technology programs: a retrospective study. *Reproductive Medicine*. 2022; №4(53): 32-37.] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.32-39>
 24. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes*. 2020; 11(6): 602. <https://doi.org/10.3390/genes11060602>
 25. Capalbo A., Filippo Maria Ubaldi, Laura Rienzi, Richard Scott, Nathan Treff. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies: current challenges and future possibilities / // *Hum Reprod*. 2017 Mar; 32(3): 492-498 P. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew250>
 26. Nathan R. Treff. The "mosaic" embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy / Nathan R. Treff, Diego Marin, Ph.D // *VIEWS AND REVIEWS* — 2021 Jul 22. — 5. 1205-1211 P. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.027>
 27. Simone Cornelisse. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes)

in vitro fertilization / Simone Cornelisse, Miriam Zagers, Elena Kostova // Cochrane Database of Systematic Reviews — 2020 Sep 08. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005291.pub3>

28. Ermanno Greco. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today / Ermanno Greco, Katarzyna Litwicka, Maria Giulia Minasi // International Journal of Molecular Sciences — 2020 May 18. — 12. <https://doi.org/10.3390/ijms21124381>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: BasmakovaNV@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: (343) 371-87-68

Храмцова Александра Юрьевна — врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: aleksaxr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>
SPIN-код: 2467-5326
Scopus Author ID: 57214320389
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: (343) 232-55-12, +79126826726

Данишевская Анна Андреевна — ординатор второго года обучения по специальности «Акушерство и гинекология», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: danishevskayaa33@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-6709>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: (343) 232-55-12, +79826411025

Nadezda V. Bashmakova — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of department of ART, Chief obstetrician-gynecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: BashmakovaNV@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 371-87-68

Alexandra Yu. Khramtsova — obstetrician-gynecologist, researcher, department of ART, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: aleksaxr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>
SPIN-code: 2467-5326
Scopus Author ID: 57214320389
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 232-55-12, +79126826726

Anna A. Danishevskaya — resident of the specialty "Obstetrics and Gynecology" of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: danishevskayaa33@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-6709>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 232-55-12, +79826411025



Обзор

Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на пероральную гормональную контрацепцию (обзор литературы)

Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова

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. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) представляет собой инкретиновый гормон, механизм действия которого включает также небольшую задержку опорожнения желудка (ОЖ). Из-за распространенности сахарного диабета 2 типа и ожирения препараты ГПП-1 назначаются многим пациентам, в том числе женщинам репродуктивного возраста, которые также принимают КОК. В случае пероральных контрацептивов нарушение всасывания может привести к неэффективному предотвращению беременности.

Целью данного обзора литературы было рассмотрение данных исследований о влиянии ГПП-1 на пероральные гормональные контрацептивы (КОК) и анализ данных о безопасности одновременного приема КОК и препаратов ГПП-1.

Методы. Поиск публикаций в PubMed и ClinicalTrials.gov проводился по ключевым словам. Всего для включения в обзор литературы было отобрано 3 клинических исследования.

Результаты. Исследования с участием ГПП-1 не выявили статистически или клинически значимой разницы в межлекарственном взаимодействии с препаратами КОК.

Заключение. В этом обзоре было проведено сравнение эффектов доступных в настоящее время ГПП-1 на КОК в трех клинических исследованиях. Из-за распространенности сахарного диабета 2 типа и ожирения ГПП-1, вероятно, будет назначаться многим пациентам, в том числе женщинам репродуктивного возраста, которые также принимают КОК. Эти препараты могут влиять на фармакокинетику КОК. Изменения площади под кривой, максимальной концентрации и времени достижения максимальной концентрации в плазме пероральных препаратов можно избежать, принимая эти препараты через 1 час после ГПП-1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семаглутид, лираглутид, пероральные гормональные контрацептивы, межлекарственное взаимодействие, сахарный диабет 2 типа, ожирение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дерябина Е.Г., Мелкозерова О.А. Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на пероральную гормональную контрацепцию (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 56–63. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-56-63>

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: Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский

институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: helen_mic@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>,
ResearcherID: A-4758-2017, Scopus Author ID:
57191620146, SPIN-код: 4616-5290

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Дерябина Е.Г., Мелкозерова О.А., 2024

Review

Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception (literature review)

Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova

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. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is an incretin hormone whose mechanism of action also includes a slight delay in gastric emptying (GE). Due to the prevalence of type 2 diabetes mellitus and obesity, GLP-1 drugs are prescribed to many patients, including women of reproductive age who are also taking COCs. For oral contraceptives, malabsorption may result in ineffective pregnancy prevention.

The purpose of this literature review was to review data from studies on the effect of GLP-1 agonists on oral hormonal contraceptives (COCs) and to analyze data on the safety of concomitant use of COCs and GLP-1 agonists.

Methods. PubMed and ClinicalTrials.gov were searched for publications using keywords. A total of 3 clinical studies were selected for inclusion in the literature review.

Results. Studies involving GLP-1 have not revealed a statistically or clinically significant difference in drug-drug interactions with COC drugs.

Conclusion. This review compared the effects of currently available GLP-1 on COCs in three clinical studies. Due to the prevalence of type 2 diabetes and obesity, GLP-1 is likely to be prescribed to many patients, including women of reproductive age who are also taking COCs. These drugs may affect the pharmacokinetics of COCs. Changes in the area under the curve, maximum concentration, and time to maximum plasma concentration of oral drugs can be avoided by taking these drugs 1 hour after GLP-1.

KEYWORDS: semaglutide, liraglutide, oral hormonal contraceptives, drug-drug interactions, diabetes mellitus type 2, obesity

FOR CITATION: Deryabina E.G., Melkozerova O.A. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(1):56–63. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-56-63> (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 G. Deryabina — MD, PhD, Leading Researcher of Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>,
ResearcherID: A-4758-2017, Scopus Author ID:
57191620146, SPIN-code: 4616-5290

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) представляет собой инкретиновый гормон, секретируемый в кишечнике в ответ на прием пищи. Он способствует глюкозозависимому высвобождению инсулина и снижению секреции глюкагона. В дополнение к этим действиям ГПП-1 снижает аппетит, задерживает опорожнение желудка (ОЖ) и улучшает чувство сытости. Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) обычно используются при лечении сахарного диабета 2 типа, кроме того, растет их популярность в лечении ожирения. В настоящее время в России представлены препараты этой группы: лираглутид и семаглутид для подкожного введения. У больных сахарным диабетом 2 типа ответ на инкретиновое воздействие изменен в результате снижения секреции ГПП-1. Механизм снижения уровня гликемии включает также небольшую задержку (ОЖ) в ранней постпрандиальной фазе. Задержка ОЖ имеет многочисленные преимущества при сахарном диабете 2 типа. Это усиливает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и подавления секреции глюкагона. Кроме того, задержка ОЖ приводит к тому, что пациенты быстрее достигают насыщения, что приводит к уменьшению потребления пищи. Учитывая, что ожирение является распространенным сопутствующим заболеванием, связанным с диабетом 2 типа, это важный механизм, способствующий снижению веса. Однако задержка ОЖ может иметь многочисленные последствия для лекарственной терапии. Существенным последствием является задержка всасывания пероральных препаратов. В случае пероральных контрацептивов нарушение всасывания может привести к неэффективному предотвращению беременности. Примечательно, что в инструкции всех арГПП-1 нет рекомендации использовать резервную контрацепцию у пациенток, использующих пероральные гормональные контрацептивы (КОК). Пероральные контрацептивы метаболизируются ферментами CYP450. Учитывая, что обычные арГПП-1, такие как семаглутид, не метаболизируются этим путем, можно предположить, что между ними не будет взаимодействия; однако это не обязательно так. Подкожное введение семаглутида замедляет скорость ОЖ, что, возможно, потенциально препятствует абсорбции КОК [1]. Предыдущие исследования оценивали эффект задержки ОЖ при приеме арГПП-1и КОК на основании этой гипотезы. Примечательно, что в одном обзорном исследовании Maiden et al. [2] определили, что на абсорбцию КОК существенно не влияет одновременное назначение

лираглутидом и семаглутидом, что, вероятно, объясняет отсутствие инструкций от производителей этих препаратов относительно резервных методов для использования вместе с КОК. Влияние на ОЖ, в отличие от влияния на гликемический контроль или аппетит, уменьшается при длительном воздействии ГПП-1. В этом обзоре также обсуждаются последствия и влияние этого взаимодействия, а также острая необходимость уделять особое внимание соответствующему консультированию и обучению пациентов и врачей.

Целью обзора является оценка результатов исследований о влиянии арГПП-1 на пероральные гормональные контрацептивы (КОК) и анализ данных о безопасности одновременного приема КОК и препаратов арГПП-1.

Материалы и методы

В этом обзоре поиск публикаций в PubMed и ClinicalTrials.gov проводился по ключевым словам. Всего для включения в обзор литературы было отобрано 3 клинических исследования.

Результаты

Данные по дизайну и основным результатам исследований о влиянии ГПП-1 на КОК представлены в таблице 1.

Режимы дозирования препаратов арГПП-1 и КОК приведены в таблице 2.

Краткое изложение результатов каждого из этих исследований представлено в таблице 3.

Обсуждение

В случае назначения препарата арГПП-1 женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом им рекомендуется использовать контрацепцию во время терапии. Если пациентка готовится к беременности или беременность уже наступила, то терапию арГПП-1 необходимо прекратить. Из-за длительного периода полувыведения терапию семаглутидом необходимо прекратить как минимум за 2 месяца до планируемого наступления беременности.

Частое применение арГПП-1 вызвало беспокойство по поводу распространенности межлекарственного взаимодействия этих препаратов, особенно с КОК. На практике встречаются случаи незапланированной беременности у пациенток, принимающих эти препараты. Частично это, конечно, связано с тем фактом, что потеря лишнего веса, которой способствует арГПП-1, повышает фертильность у женщин детородного возраста.

Таблица 1. Дизайн и основные результаты исследований о влиянии ГПП-1 на КОК
Table 1. Design and main results of studies on the effect of GLP-1 on Combined oral contraceptives

Основной автор, год	Jacobsen et al., 2011 [3]	Kapitza et al., 2014 [1]	Jordy et al., 2021[4]
Дизайн исследования	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Открытое, перекрестное	Открытое, перекрестное
Популяция пациентов	51–71 год. Женщины в постменопаузе, перенесшие овариэктомию или страдавшие аменореей в течение как минимум 1 года и имеющие ИМТ от 18,5 до 30 кг/м ²	18 лет и старше Женщины в постменопаузе, перенесшие двустороннюю овариэктомию или имеющие спонтанную аменорею в течение как минимум 1 года или имеющие ИМТ от 18,5 до 30 кг/м ²	Здоровые женщины в постменопаузе 45 лет и старше с ИМТ 20–29,9 кг/м ²
арГПП-1 (n = участники), дозировка	Лираглутид (n=21) 0,6 мг 1 неделя, 1,2 мг 2 недели, 1,8 мг 3 недели	Семаглутид (n = 43) 0,25 мг 4 недели, 0,5 мг 4 недели, 1 мг 5 недель	Семаглутид (n = 25) 3 мг 1 неделя, 7 мг 1 неделя, 14 мг 4 неделя
КОК (n = участники), дозировка	n = 21 0,15 мг ЛНГ + 0,03 мг ЭЭ	n = 43 0,15 мг ЛНГ + 0,03 мг ЭЭ (за 8 дней до и в течение последней недели приема инкретина)	n = 25 0,15 мг ЛНГ + 0,03 мг ЭЭ
Влияние на AUC	Нет эффекта	Нет эффекта на ЭЭ, AUC ЛНГ на 20% выше	Нет эффекта
Влияние на C _{max}	Снижены 12%ЭЭ и 13%ЛНГ	Нет эффекта	Нет эффекта
Влияние на T _{max}	Задержка 1,5 часа	ЭЭ с задержкой 1 час, ЛНГ без задержки	Нет эффекта

Сокращения: AUC — площадь под кривой в течение одного интервала дозирования; ИМТ, индекс массы тела; C_{max}, максимальная концентрация; ЭЭ, этинилэстрадиол; ЛНГ, левоноргестрел; КОК, пероральный контрацептив; T_{max}, время достижения максимальной концентрации в плазме;

Примечание. Извлеченные данные включали основного автора, год, дизайн исследования, место, цель, популяцию пациентов, дозировку препарата инкретин, дозировку пероральных контрацептивов, влияние на AUC, влияние на T_{max} и C_{max} исхода.

Результаты этого обзора литературы показали, что одновременное применение терапии на основе инкретина и КОК может быть связано с различными значениями площади под кривой, максимальной концентрации и время достижения максимальной концентрации в плазме в зависимости от используемого инкретинового препарата [1,3,4]. Инкретины длительного действия оказывают больший эффект на ОЖ, чем инкретиновые препараты короткого действия [5].

Площадь под кривой отражает фактическое воздействие препарата на организм после приема дозы препарата. Этот инструмент используется для изучения изменений клиренса лекарственного средства в конкретных условиях. В исследованиях, включенных в этот обзор, его использовали для оценки изменения

концентрации КОК при одновременном применении арГПП-1. Площадь под кривой обратно пропорциональна клиренсу препарата. Таким образом, уменьшение площади под кривой при приеме КОК с арГПП-1 указывает на то, что препарат провел меньше времени в системном кровообращении, прежде чем был выведен из-за задержки ОЖ и задержки всасывания. Ни один из препаратов арГПП-1 не продемонстрировал статистически значимого изменения площади под кривой для КОК [1,3,4].

Максимальная концентрация отражает пиковую концентрацию лекарственного средства в кровотоке или других частях тела после приема лекарства. Учитывая, что КОК зависят от концентрации, снижение пиковой концентрации может существенно повлиять

Таблица 2. Режимы дозирования арГПП-1 и КОК
Table 2. Dosage regimens for GLP-1 and Combined oral contraceptives

Название препарата	Основной автор, год	Доза и способ применения	Продолжительность
Лираглутид или плацебо	Jacobsen et al., 2011 [3]	Подкожная доза лираглутида 0,6 мг, 1,2 мг или 1,8 мг или плацебо один раз в день	Каждую дозу давали в течение 1 недели
0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ	Jacobsen et al., 2011 [3]	Разовая доза 0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ перорально	В конце каждого 3-недельного периода лечения
Семаглутид	Kapitza et al., 2014 [1]	Подкожная доза семаглутида 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг один раз в неделю.	Каждую дозу давали в течение 4 недель, за исключением дозы 1 мг в течение 5 недель
0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ	Kapitza et al., 2014 [1]	0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ перорально ежедневно	Принимается за 8 дней до лечения семаглутидом и в течение 8 дней после завершения титрования семаглутида
Семаглутид	Jordy et al., 2021[4]	Семаглутид перорально ежедневно 3 мг, 7 мг или 14 мг	Принимали в период 3 исследования в течение 1 недели, за исключением того, что 14 мг давали в течение 4 недель
0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ	Jordy et al., 2021[4]	0,03 мг ЭЭ + 0,15 мг ЛНГ перорально один раз в день	Дано в 3 8-дневных периодах; один раз отдельно, второй одновременно с SNAC и третий во время устойчивого состояния семаглутида

Сокращения: ЭЭ, этинилэстрадиол; ЛНГ, левоноргестрел; SNAC, салькапрозат натрия

на их эффективность. Хотя максимальная концентрация была снижена при приеме лираглутида, это не было клинически значимо [3]. Клинически значимая степень может быть определена как изменение максимальной концентрации, которое больше не обеспечивает терапевтическую эффективность. Никакого влияния на максимальную концентрацию при подкожном или пероральном введении семаглутида не наблюдалось [1,4].

Время достижения максимальной концентрации отражает время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата в плазме после введения препарата. Чем выше этот показатель, тем больше времени требуется для достижения пиковой концентрации в плазме. Задержка времени достижения максимальной концентрации КОК в плазме наблюдалась при одновременном применении

лираглутида или семаглутида, но не в клинически значимой степени [1,3].

Таким образом, инкретины могут задерживать абсорбцию некоторых одновременно принимаемых пероральных препаратов; однако это не влияет на эффективность этих препаратов; таким образом, никаких изменений дозировки не требуется [2].

Изменения площади под кривой, максимальной концентрации и времени достижения максимальной концентрации в плазме пероральных препаратов также можно избежать, принимая эти препараты не ранее, чем через 1 час после арГПП-1[2].

Инкретины обладают эффектом задержки ОЖ. Это обусловлено уменьшением перистальтики желудка и усилением тонического сокращения в пилорической области [6].

И в некоторых случаях лечение аналогами ГПП-1 приводит к рвоте или даже диарее,

Таблица 3. Влияние на площадь под кривой, максимальную концентрацию и время достижения максимальной концентрации КОК в плазме**Table 3.** Effect on the area under the curve, maximum concentration and time to reach maximum concentration of Combined oral contraceptives in plasma

Препарат арГПП-1	Влияние на AUC	Клинически значимо?	Влияние на C _{max}	Клинически значимо?	Влияние на T _{max}	Клинически значимо?
Лираглутид	Уровень не снизился	Н/Д	Снижение энергоэф- фективности на 12% и ЛНГ на 13%	Нет	Задержка на 1,5 часа	Нет
Семаглутид	Уровни ЭЭ неснизились; Уровень ЛНГ увеличился на 20%	Нет	Уровень не снизился	Н/Д	ЭЭ задер- живается на 1 час, ЛНГ не удержи- вается	Нет
Семаглутид (перорально)	Уровень не снизился	Н/Д	Уровень не снизился	Н/Д	Уровни не удержи- вались	Н/Д

Сокращения: AUC, площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени; C_{max}, максимальная концентрация; ЭЭ, этинилэстрадиол; ЛНГ, левоноргестрел; Н/Д, неприменимо; T_{max}, время достижения максимальной концентрации в плазме.

особенно на ранней стадии лечения. Это может заметно изменить эффективность оральной контрацепции, что приведет к незапланированной беременности. Таким образом, незапланированная беременность у пациенток, получающих препарат арГПП-1, может быть обусловлена довольно неспецифическим влиянием потери веса на фертильность, а также специфическим воздействием препарата на моторику желудочно-кишечного тракта и рвоту. Об этом следует предупредить всех женщин детородного возраста при использовании препаратов арГПП-1.

И практический совет: не забывайте всегда делать тест на беременность у женщин репродуктивного возраста, жалующихся на постоянную тошноту или рвоту при приеме аналога ГПП-1.

Сильные стороны и ограничения

Ограничением этого обзора являются различия в качестве исследований во включенных испытаниях. В нескольких исследованиях пероральные контрацептивы применялись поэтапно, что могло иметь потенциал систематической ошибки отбора.

Исследования, оцененные в этом обзоре, проводились либо с однократной дозой препарата инкретин, либо в течение короткого периода времени, что затрудняет вывод о долгосрочных эффектах совместного применения этих агентов.

Сильные стороны этого обзора включают тщательную оценку препаратов, включенных в 3 исследования, и их влияние на абсорбцию КОК при одновременном применении с арГПП-1. Чтобы уменьшить разнообразие результатов исследования, были извлечены и проанализированы только наиболее точные данные. Анализ одних и тех же конечных точек в разных исследованиях позволяет упростить интерпретацию результатов при сравнении исследований.

Значение для практики и исследований

За последние 10 лет быстро развивались методы лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения. Учитывая, что их лечение в высшей степени индивидуализировано, не всегда легко выбрать лечение, наиболее подходящее для каждого отдельного пациента. Поэтому обучение и постоянное информирование врачей о деталях новых и существующих лекарственных препаратов является обязательным условием обеспечения наилучшего ухода за пациентами. Этот обзор может быть использован в качестве информации для медицинских работников для понимания текущих данных о влиянии арГПП-1 на КОК. Наконец, будущие исследования могут предоставить дополнительные доказательства влияния инкретинов на КОК в реальной клинической практике.

Закключение

В этом обзоре было проведено сравнение эффектов доступных в настоящее время арГПП-1 на КОК в трех клинических исследованиях. Из-за распространенности сахарного диабета 2 типа и ожирения арГПП-1, вероятно, будет назначаться многим пациентам, в том числе женщинам репродуктивного

возраста, которые также принимают КОК. Эти препараты могут влиять на фармакокинетику КОК. Изменения площади под кривой, максимальной концентрации и времени достижения максимальной концентрации в плазме пероральных препаратов можно избежать, принимая эти препараты через 1 час после арГПП-1.

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 № 24 от 22.09.2017 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова — разработка концепции и дизайна исследования; *Е.Г. Дерябина* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; *Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова* — 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 24 from 22/09/2017.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova — concept statement and contribution to the scientific layout; *Elena G. Deryabina* — data collection; analysis and interpretation of the results literature review; *Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova* — 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. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):497-504. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.443>
2. Maideen NM. Pharmacologically relevant drug interactions of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Anal Pharm Res*. 2019;8(2):51-3. doi: <https://doi.org/10.15406/japlr.2019.08.00311>
3. Jacobsen LV, Vouis J, Hindsberger C, Zdravkovic M. Treatment with liraglutide--a once-daily GLP-1 analog--does not reduce the bioavailability of ethinyl estradiol/levonorgestrel taken as an oral combination contraceptive drug. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(12):1696-703. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270010389471>
4. Jordy AB, Albayaty M, Breitschaft A, Anderson TW, Christiansen E, Houshmand-Øregaard A, Manigandan E, Bækdal TA. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levonorgestrel and Ethinylestradiol in Healthy Postmenopausal Women and Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(9):1171-1185. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00976-x>

5. Tong J, D'Alessio D. Give the receptor a brake: slowing gastric emptying by GLP-1. *Diabetes*. 2014;63(2):407-9. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1764>
6. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, Shimizu R, Banba N, Aso Y, Yasu T, Harasawa H. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes Metab*. 2017;43(5):430-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.009>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Researcher ID: A-4758-2017
Scopus Author ID: 57191620146
SPIN-код: 4616-5290
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе 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

Elena G. Deryabina — MD, PhD, Leading Researcher of Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Researcher ID: A-4758-2017
Scopus Author ID: 57191620146
SPIN-code: 4616-5290
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Oksana A. Melkozerova — MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director for Research of Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Инновационное исследование сердца плодов при монохориальном многоплодии

Н.В. Косовцова^{1,2}, Т.В. Маркова¹, Т.В. Чумарная^{2,3}, Е.О. Гусарова¹, М.В. Павличенко¹, Я.Ю. Поспелова¹, О.Э. Соловьева^{2,3}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, д. 106, г. Екатеринбург, 620078, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эхокардиография плода в настоящее время является одним из основных методов пренатальной диагностики. Однако в последние годы внимание сместилось в сторону использования УЗИ для оценки функции миокарда плода.

Цель. Сравнительная оценка глобальной продольной деформации миокарда левого и правого желудочков сердца у плодов при неосложненной одноплодной беременности, у плодов из монохориальных двоен с синдромом трансфузии, селективной задержкой роста одного плода и при неосложненном течении монохориального многоплодия.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование в которое включены 60 беременных пациенток: I группа — пациентки с неосложненным течением одноплодной беременности (n=25); II группа — 35 пациенток с монохориальной диамниотической двойней, беременность которых в 10 случаях осложнилась синдромом фето — фетальной трансфузии (I-III стадии по Quintero R.A.), в 10 случаях — селективной задержкой роста второго плода и в 15 случаях монохориальная двойня без осложнений. Определялись следующие параметры: глобальная продольная деформация миокарда желудочков сердец плодов методом спекл-трекинг фракции выброса (ФВ), конечно-диастолические и конечно-систолические объемы желудочков сердца.

Результаты. Установлены значимые различия глобальной продольной деформации (ГПД) ПЖ и ЛЖ между одноплодной и монохориальной многоплодной беременностью (ЛЖ плода от одноплодной беременности ($-21,2 \pm 2,03$) против ЛЖ обоих плодов монохориальных из диамниотических двоен ($-23,41 \pm 0,25$, $p = 0,003$), ПЖ у плода от одноплодной беременности ($-20,3 \pm 2,5$) против ПЖ обоих плодов МХДМ ($-23,3 \pm 2,5$, $p = 0,013$). Выявлены значимые различия в глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ у плодов — реципиентов до и после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА) [ЛЖ у реципиенты до ЛКПА ($-20,4 \pm 2,98$) против ЛЖ реципиента после ЛКПА ($-24,2 \pm 3,3$), $p = 0,018$], [ПЖ у реципиенты до ЛКПА ($-20,4 \pm 2,8$) против ПЖ реципиента после ЛКПА ($-23,7 \pm 3,4$, $p = 0,012$].

Закключение. Таким образом, не только синдром трансфузии, но и СЗРП при монохориальном многоплодии влияет на сердечную функцию близнецов, что требует дальнейшего изучения. Оценка сердечной функции плодов из монохориальных двоен с использованием эхокардиографической методики спекл-трекинг позволяет выявить ранние изменения функции миокарда плода у близнецов из монохориальных диамниотических двоен, а также осуществлять надежный мониторинг изменений сердечной функции с течением времени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эхокардиография плода, монохориальные диамниотические двойни, фетальная хирургия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Чумарная Т.В., Гусарова Е.О., Павличенко М.В., Пospelova Я.Ю., Соловьева О.Э. Инновационное исследование сердца плодов при монохориальном многоплодии. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 64–77. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-64-77>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы развития Уральского Федерального университета имени первого Президента России Ельцина Б.Н. в соответствии с программой

стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

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

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель отдела биофизических методов исследования, врач высшей категории, 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(912)26-59-169. E-mail: kosovcovan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Чумарная Т.В., Гусарова Е.О., Павличенко М.В., Пospelova Я.Ю., Соловьева О.Э., 2024

Original article

Innovative study of the fetal heart in monochorionic multiple births

Natalia V. Kosovtsova^{1,2}, Tatiana V. Markova¹, Tatiana V. Chumarnaya^{2,3},
Evgenia O. Gusarova¹, Maria V. Pavlichenko¹, Yana Yu. Pospelova¹, Olga E. Solovyova^{2,3}

¹ 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

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin", st. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002, Russia

³ Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Pervomaiskaya, 106, Ekaterinburg, 620078, Russia

ABSTRACT

Introduction. Fetal echocardiography is currently one of the main methods of prenatal diagnosis. However, in recent years, attention has shifted towards the use of ultrasound to assess fetal myocardial function.

The aim of this study is compare global longitudinal deformation of the myocardium of the left (LV) and right ventricles (RV) of the heart in fetuses with uncomplicated singleton pregnancy, in fetuses from monochorionic twins with transfusion syndrome, selective growth retardation and in uncomplicated monochorionic multiple pregnancy.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted which included 60 pregnant patients: Group I — patients with an uncomplicated singleton pregnancy (n=25); Group II — 35 patients with monochorionic diamniotic twins, whose pregnancy in 10 cases was complicated by feto-fetal transfusion syndrome (stages I-III according to Quintero R.A.), in 10 cases — selective growth retardation of the second fetus and in 15 cases monochorionic twins without complications. The following parameters were determined: global longitudinal deformation (GLD) of the myocardium of the ventricles of fetal hearts using the speckle tracking method of ejection fraction (EF), end-diastolic and end-systolic volumes of the ventricles of the heart.

Results. Significant differences were established in GLD of RV and LV between singleton and monochorionic multiple pregnancies (LV: -21.2 ± 2.03 versus -23.41 ± 0.25 , $p = 0.003$; RV: -20.3 ± 2.5 versus -23.3 ± 2.5 , $p = 0.013$). Significant differences were revealed in GLD of the LV and RV in recipient fetuses before and after laser coagulation of placental anastomoses (LPCA) [LV in recipients before LPCA (-20.4 ± 2.98) versus LV recipient after LPCA (-24.2 ± 3.3), $p = 0.018$], [RV in recipients before LPCA (-20.4 ± 2.8) vs. RV in recipients after laser coagulation of placental anastomoses (-23.7 ± 3.4 , $p = 0.012$].

Conclusion. Assessment of the cardiac function of fetuses from monochorionic twins using the echocardiographic speckle tracking technique makes it possible to identify early changes in fetal myocardial function in twins from monochorionic diamniotic twins, as well as to carry out reliable testing monitoring changes in cardiac function over time.

KEYWORDS: Fetal echocardiography, global longitudinal deformation of the myocardium, monochorionic twins

FOR CITATION: Kosovtsova N.V., Markova T.V., Chumarnaya T.V., Gusarova E.O., Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu., Solovyova O.E. Innovative study of the fetal heart in monochorionic multiple births. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(1):64–77. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-64-77> (In Russ).

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the development programme of the Ural Federal University named after the first President of the Russian Federation

B.N. Yeltsin in accordance with the strategic academic leadership programme "Priority-2030".

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

CORRESPONDING AUTHOR: *Nanalia V. Kosovtsova* — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biophysical Research Methods, Doctor of the Highest Category, Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. Phone: +7 (912) 26-59-169. E-mail: kosovcovan@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Эхокардиография плода в настоящее время является одним из основных методов пренатальной диагностики. В Российской Федерации ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца плода является частью программы скрининга аномалий плода, при этом при подозрении на какие-либо аномалии проводится более подробная эхокардиография плода в специализированных центрах. При первоначальном внедрении эхокардиография плода была направлена на выявление врожденных пороков сердца (ВПС). Однако в последние годы внимание сместилось в сторону использования УЗИ для оценки функции миокарда плода [1]. Это, безусловно, имеет значение при оценке первичного заболевания миокарда у плода, но, кроме того, учитывая центральную роль сердца в адаптивном ответе плода на некоторые патологические процессы, это может иметь значение при лечении и прогнозировании других неинфекционных заболеваний сердца, такие как синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) у монохориальных диамниотических двоен (МХДА) [2]. Субъективная оценка

сократительной способности миокарда еще недавно была наиболее часто используемым методом оценки сердечной функции в период внутриутробного развития. В настоящее время разработаны методы для ее точного количественного определения. Применение этих методов позволяет осуществить выявление ранних изменений, до того как субъективная оценка сможет определить ухудшение функции или развитие водянки, а также надежный мониторинг изменений сердечной функции с течением времени.

Для оценки сердечной функции плода можно использовать множество различных эхокардиографических методов, включая М-режим, импульсную доплерографию и методы тканевой доплерографии [3–5]. Как правило, функциональная оценка миокарда плода затруднена, так как сердце плода представляет собой малую структуру внутри небольшого, подвижного объекта.

Положение плода непредсказуемо, что может затруднить получение изображения, и это может усугубляться материнским телосложением. Еще одна сложность заключается в том, что плод одновременно растет и созревает

и нормальные референсные диапазоны деформации миокарда могут нуждаться в корректировке с учетом гестационного возраста или размера сердца плода. Оценка сердца плода должна быть достаточно чувствительной, чтобы выявить дисфункцию миокарда в доклиническом состоянии, до развития выраженной недостаточности [6-8].

Дальнейшие трудности в оценке сердечной функции плода возникают из-за различий в том, как миокард плода реагирует на гемодинамические изменения. Кардиомиоциты плода завершают окончательную дифференцировку только ближе к сроку родов. Это означает, что сердце плода может реагировать на изменение давления и объема пролиферацией и гипертрофией. Эти реакции менее понятны, чем в постнатальной жизни, что усложняет оценку функции миокарда до рождения [9-11].

В данной статье представлены пилотные данные оценки деформации миокарда ЛЖ и ПЖ сердца плодов из монохориальных двоен с использованием эхокардиографической методики спекл-трекинг (СПТ). Пренатальное использование СПТ у близнецов с монохориальной плацентацией представляет несомненный интерес. По данной теме в мировой литературе существуют единичные публикации.

Данная методика является относительно новой эхокардиографической техникой, впервые описанной у взрослых в 2004 г [12]. Это полуавтоматический процесс, выполняемый в автономном режиме на ранее полученных двухмерных эхокардиографических изображениях в В-режиме с использованием уникального программного обеспечения.

СПТ соответствует всем требованиям, предъявляемым к методам эхокардиографии, а именно:

- возможность в одну манипуляцию измерить размеры, форму, сократимость желудочков сердца
- при исследовании не зависеть от угла сканирования, т.е. положения плода
- представлять результаты с использованием переменных независимых от срока и биометрических показателей плода
- всё исследование не должно занимать 5 минут.
- Сокращения сердца в течение внутриутробной жизни плода, и оценка деформации дает новое представление о механике миокарда на ранних этапах развития человека. [12]

Цель исследования. Провести сравнительную оценку глобальной продольной деформации миокарда левого и правого желудочков сердца у плодов при неосложненной

одноплодной беременности, у плодов из монохориальных двоен с синдромом трансфузии, селективной задержкой роста одного плода из двойни и при неосложненном течении монохориального многоплодия.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, в исследование были включены 60 беременных пациенток.

I группу составили 25 пациенток с неосложненным течением одноплодной беременности ($n=25$).

II группу представили 35 пациенток с монохориальной диамниотической двойней: беременность которых в 10 случаях осложнилась синдромом фето-фетальной трансфузии (I-III стадии по Quintero R.A.) до и после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА); в 10 случаях — селективной задержкой роста второго плода; и в 15 случаях монохориальная двойня вынашивалась без осложнений. Селективная задержка роста одного плода определялась как снижение предполагаемой массы одного из плодов менее 10-ого перцентиля.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследовании определялись следующие параметры: глобальная продольная деформация миокарда желудочков сердца плодов методом СПТ, фракции выброса, конечно-диастолические и конечно-систолические объемы желудочков сердца.

Срок беременности пациенток I и II группы на момент поступления в стационар составил 25,0 (20,0;28,0) недель беременности. Соматический статус пациенток I и II группы достоверно не отличался ($p>0,05$, Таблица 1). При анализе акушерско-гинекологического статуса пациенток I и II группы достоверных отличий не получено ($p>0,05$, Таблица 2).

Критерии включения во II группу:

- МХДА двойни с неосложненным течением беременности,
- МХДА двойни с СФФТ
- МХДА двойни с СЗРП.

Критерии не включения во II группу:

- Дихориальные диамниотические двойни.
- Супермногоплодная беременность.
- Декомпенсированная экстрагенитальная патология.
- Тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP — синдром.
- Миома матки больших размеров и узловая форма эндометриоза.
- Инфекция В-20, гепатит В, гепатит С.

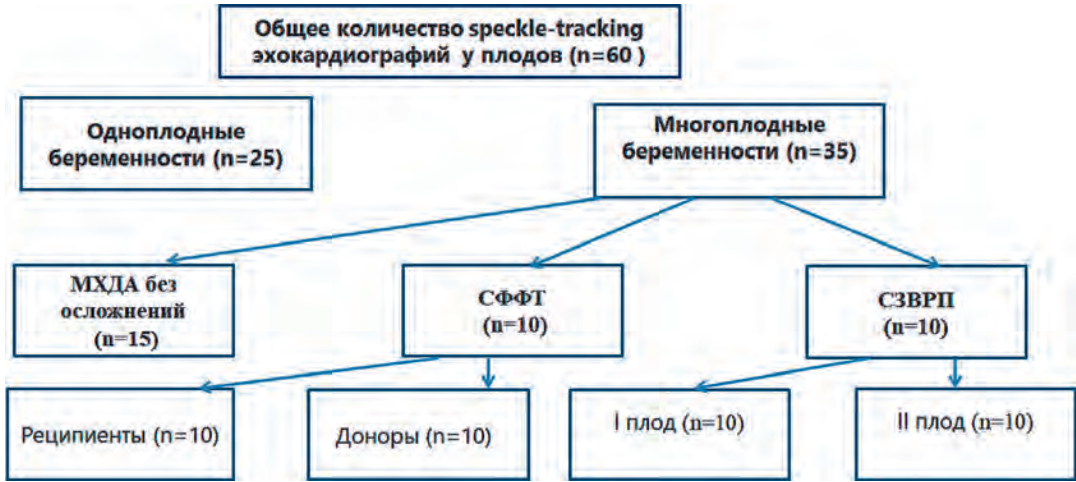


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

- Беременности с подтвержденными врожденными пороками развития одного или обоих плодов.

Перед началом исследования все специалисты по УЗИ были обучены оптимизации четырехкамерных кардиологических клипов для получения изображений с хорошим контрастом и максимально высокой частотой кадров (80-100 Гц). Большинство сканирований было выполнено с использованием ультразвуковых аппаратов Canon «Aplio i700» с использованием конвексного датчика GE-4D и Philips EPIQ Elite с использованием конвексного датчика C9-2. Все данные хранились

в формате DICOM. Все клипы DICOM были обезличены, импортированы в программное обеспечение для отслеживания спеклов (QLab, TomTec) для автономного анализа. Пакетное измерение глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ было выполнено двумя исследователями, которые не знали о исходе беременности.

Глобальная пиковая деформация миокарда в систолу желудочка определяется программным обеспечением как отрицательное процентное значение. Мы использовали термины «**снижение деформации**» для менее отрицательных значений и «увеличение

Таблица 1. Соматический статус пациенток групп с одноплодной беременностью и МХДА двойнями
Table 1. Somatic status of patients in the groups with singleton pregnancy and monochorionic diamniotic twins

Класс заболевания по МКБ	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=35)		Уровень значимости (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	3	12,0	4	11,4	ОШ = 1,06 (0,21 до 5,2) p = 1,0 $\chi^2 = 0$
Класс IX. Болезни системы кровообращения	3	12,0	5	14,2	ОШ = 0,82 (0,18 до 3,79) p = 1,0 $\chi^2 = 0,07$
Класс XI. Болезни органов пищеварения	6	24,0	7	20,0	ОШ = 1,26 (0,37 до 4,35) p = 0,75 $\chi^2 = 0,14$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	2	8,0	4	11,4	ОШ = 0,93 (0,14 до 6) p = 1,0 $\chi^2 = 0,01$
Класс X. Болезни органов дыхания	7	28,0	8	22,8	ОШ = 1,31 (0,4 до 4,26) p = 0,76 $\chi^2 = 0,21$

Таблица 2. Акушерско-гинекологический анамнез групп с одноплодной беременностью и МХДА двойня-ми
Table 2. Obstetric and gynecological anamnesis of groups with singleton pregnancy and monochorionic diamniotic twins

Акушерско-гинекологический анамнез	Группа I (n=25)		Группа II (n=35)		Достоверность различий
	%	Абс.	%	Абс.	
ХВМИ	8,0	2	8,5	3	ОШ= 0,93 (0,14 до 6) p = 1,0 $\chi^2=0,01$
ЭКО	12,0	3	11,4	4	ОШ = 1,06 (0,21 до 5,2) p = 1,0 $\chi^2=0$
Медицинские аборт в анамнезе	16,0	4	14,2	5	ОШ = 1,14 (0,27 до 4,77) p = 1,0 $\chi^2=0,03$
Первобеременные	20,0	5	17,1	6	ОШ = 1,21 (0,32 до 4,51) p = 1,0 $\chi^2 = 0,08$
Повторно беременные, первородящие	4,0	1	8,5	3	ОШ = 0,44 (0,04 до 4,54) P = 0,633947 $\chi^2=0,49$
Повторнородящие	76,0	19	74,2	26	ОШ = 1,1 (0,33 до 3,6) p = 1,0 $\chi^2=0,02$
Невынашивание в анамнезе	16,0	4	17,1	6	ОШ = 0,92 (0,23 до 3,67) p= 1,000000 $\chi^2=0,01$
Бесплодие в анамнезе	20,0	5	20,0	7	ОШ = 1 (0,28 до 3,61) p = 1,0 $\chi^2=0$

деформации» для более отрицательных значений (Рисунок 2, 3).

Для оценки деформации использовалась апикальная четырехкамерная проекция. Сканы были собраны при средней частоте кадров 99 (диапазон 36–200) Гц. Оценивались: продольная деформация левого и правого желудочка конечный диастолический объем и конечный систолический объем у 35 пар плодов из монохориальных диамниотических (МХДА) двоен и 25 плодов при одноплодной беременности.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, информированное согласие на участие в исследование пациенток получено.

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS 23.0 (USA). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указано абсолютное значение

и относительная величина в процентах, проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5). Для парных сравнений связанных качественных характеристик использовался критерий Мак-Немара, при множественном сравнении делалась поправка на множественные сравнения.

Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm sd$) в случае подтверждения нормальности распределения признака, или медиана и (25 процентиль; 75 процентиль) в противном случае. Проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для количественных величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось

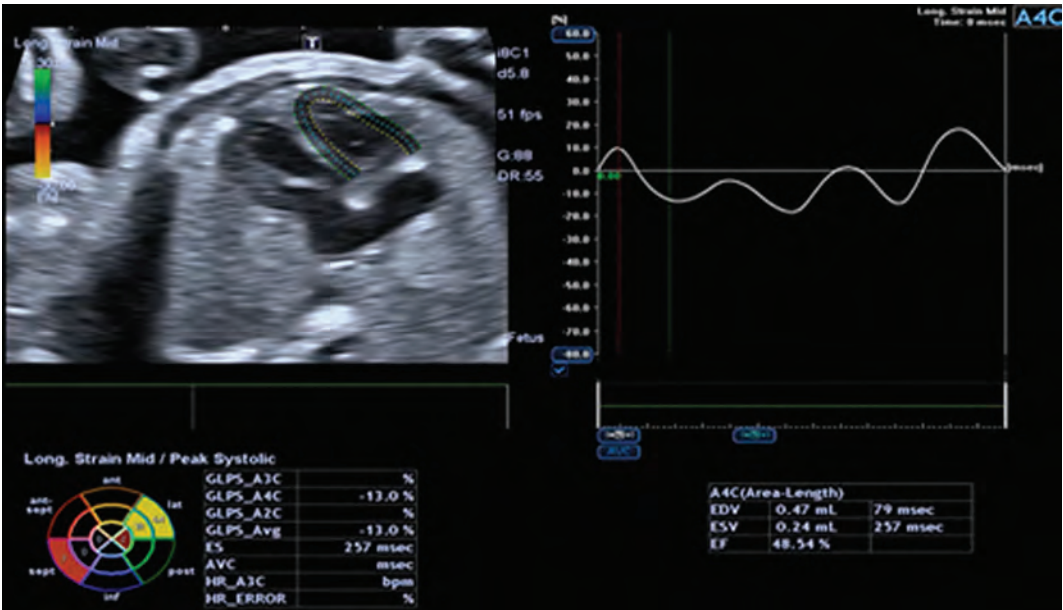


Рисунок 2. Оценка продольной деформации ПЖ плода методом СПТ
Figure 2. Assessment of longitudinal deformation of the fetal RV using speckle tracking method



Рисунок 3. Оценка продольной деформации ЛЖ плода методом СПТ
Figure 3. Assessment of longitudinal deformation of the fetal LV using speckle tracking method

с помощью Т-критерия Стьюдента. Сравнения трех и более независимых групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для дисперсионного анализа проводилась проверка равенства дисперсий с помощью критерия Левене. При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с помощью критерия Тьюки. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости

были распределены по силе связи: сильная ($r = 1,0-0,8$), умеренная ($r = 0,79-0,6$) и слабая ($r = 0,59-0,4$).

Для количественных величин, не имеющих нормального распределения, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия между тремя и более группами оценивались с помощью Краскела-Уоллиса. При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп

с U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент, равный 0–0,29 отражал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3–0,69 — среднюю, 0,7–1,0 — сильную связь.

Парные сравнения двух связанных выборок проводилось с помощью критерия Вилкоксона.

Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

В исследовании проанализированы данные 95 плодов у 60 беременных пациенток. 70 плодов были из монохориальных двоен и в процессе наблюдения делились: на группу плодов с СФФТ, СЗРП и группу плодов с неосложненным течением беременности. В таблицах 3 и 4 приведены сводные данные по продольной деформации левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолическому объему (КДО), конечно-систолическому объему (КСО) и фракции выброса в исследуемых группах.

Установлены значимые различия глобальной продольной деформации (ГПД) ПЖ и ЛЖ между одноплодной и монохориальной многоплодной беременностью [ЛЖ у одноплодной беременности ($-21,2 \pm 2,03$) против ЛЖ обоих плодов МХДА ($-23,41 \pm 0,25$, $p = 0,003$), [ПЖ у одноплодной беременности ($-20,3 \pm 2,5$) против ПЖ обоих плодов МХДА ($-23,3 \pm 2,5$, $p = 0,013$]. Усиление глобальной продольной деформации миокарда при монохориальном многоплодии наглядно иллюстрирует изменение

гемодинамики у близнецов даже в ситуациях с неосложненным течением монохориального многоплодия (Рисунок 4, 5).

Выявлены значимые различия в глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ у плодов — реципиентов до и после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов [ЛЖ у реципиенты до ЛКПА ($-20,4 \pm 2,98$) против ЛЖ реципиента после ЛКПА ($-24,2 \pm 3,3$), $p = 0,018$], [ПЖ у реципиенты до ЛКПА ($-20,4 \pm 2,8$) против ПЖ реципиента после ЛКПА ($-23,7 \pm 3,4$, $p = 0,012$]. Наблюдалось усиление глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ и ПЖ после коррекции СФФТ, что характеризует положительное влияние внутриутробной коррекции СФФТ на гемодинамику плодов — реципиентов.

В ходе исследования получены значимые различия между донором и реципиентом в разнице (Δ) г ЛЖ и ПЖ до и после ЛКПА [Δ ГПД ЛЖ у реципиента $4,75 \pm 3,91$ против Δ ГПД ЛЖ донора $0,19 \pm 3,94$, $p = 0,049$, [Δ ГПД ПЖ у реципиента $4,34 \pm 2,42$ против Δ ГПД ПЖ донора $-0,78 \pm 4,09$, $p = 0,027$], что наглядно демонстрирует улучшение гемодинамических показателей в большей степени у реципиентов после коагуляции плацентарных анастомозов (Рисунок 6, 7).

В результате исследования найдена корреляционная зависимость между глобальной продольной деформацией ЛЖ плода реципиента и степенью СФФТ (R Спирмана= $0,62$, $p = 0,050$), она уменьшается, что доказывает значительное влияние степени СФФТ на внутриутробное состояние сердечно-сосудистой

Таблица 3. Сравнение продольной деформации левого и правого желудочка, конечно-диастолического и конечно-систолического объема и фракции выброса между группами с одноплодной беременностью и МХДА двойнями.

Table 3. Comparison of longitudinal strain of the left and right ventricle, end-diastolic and end-systolic volume and ejection fraction between groups with singleton pregnancy and monochorionic diamniotic twins.

Характеристики	Одноплодные беременности (плоды n=50)	МХДА двойни (плоды n=70)	Уровень значимости (p)
ГПД ЛЖ, %	-21 ± 2	-24 ± 3	0.025
ГПД ПЖ, %	-20 ± 3	-24 ± 3	0.012
ФВ ЛЖ, %	74 ± 3	72 ± 5	0.291
КДО ЛЖ, мл	0.40 ± 0.33	0.47 ± 0.35	0.609
КСО ЛЖ, мл	1.14 ± 0.58	1.02 ± 0.47	0.513
ФВ ПЖ, %	74 ± 2	66 ± 13	<0.001
КДО ПЖ, мл	0.51 ± 0.24	0.54 ± 0.43	0.782
КСО ПЖ, мл	0.98 ± 0.38	1.03 ± 0.58	0.784

Таблица 4. Сравнение продольной деформации левого и правого желудочка, конечно-диастолического и конечно-систолического объема и фракции выброса между группами с СФФТ, СЗРП и группы с неосложненным течением беременности

Table 4. Comparison of longitudinal strain of the left and right ventricle, end-diastolic and end-systolic volume and ejection fraction between the groups with transfusion syndrome, selective growth retardation and in uncomplicated monochorionic multiple pregnancy

Показатели	МХДА без осложнений (плоды n=30)	СФФТ реципиенты (плоды n=20)	СФФТ доноры (плоды n=20)	СЗРП I плод — больший (плоды n=20)	СЗРП II плод — меньший (плоды n=20)
ГПД ЛЖ, %	-24±2	-20±3 [*] ^	-27±3 [^]	-25±2	-26±0
ГПД ПЖ, %	-23±2	-20±3 [^]	-27±3 [*] ^	-25±2	-25±2
ФВ ЛЖ, %	70±6	71±5	74±4	77±2	71±2
КДО ЛЖ, мл	0.6±0.4	0.3±0.2	0.3±0.2	0.2±0.2	0.4±0.4
КСО ЛЖ, мл	1.2±0.6	0.8±0.3	0.9±0.3	0.6±0.3	0.9±0.3
ФВ ПЖ, %	64±12	65±17	68±10	69±8	61±17
КДО ПЖ, мл	0.7±0.5	0.3±0.3	0.3±0.2	0.9±0.4	0.6±0.6
КСО ПЖ, мл	1.3±0.7	0.7±0.3	0.7±0.4	1.3±0.1	1.0±0.6

^{*} — $p < 0.05$ при сравнении с группой МХДА без осложнений

[^] — $p < 0.05$ при сравнении донор и реципиент

системы плодов, что доказано многими предыдущими исследованиями (Рисунок 8).

В результате данного исследования получены значимые различия в разнице глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ при сравнении двоен без СЗРП и с СЗРП [Δ ГПД ЛЖ МХДА с нормальной массой плодов для гестационного возраста (-0.18 ± 0.91) против Δ ГПД ЛЖ и МХДА с СЗРП 4.59 ± 3.73 , $p = 0.006$], таким образом, не только СФФТ оказывает влияние

на сердечно-сосудистую систему близнецов. У плодов с селективной задержкой роста наблюдаются особенности функции миокарда. Эти плоды имели более высокие значения глобальной деформации миокарда, чем контрольные значения.

Таким образом, не только СФФТ, но и СЗРП при монохориальном многоплодии влияет на сердечную функцию близнецов, что требует дальнейшего изучения.

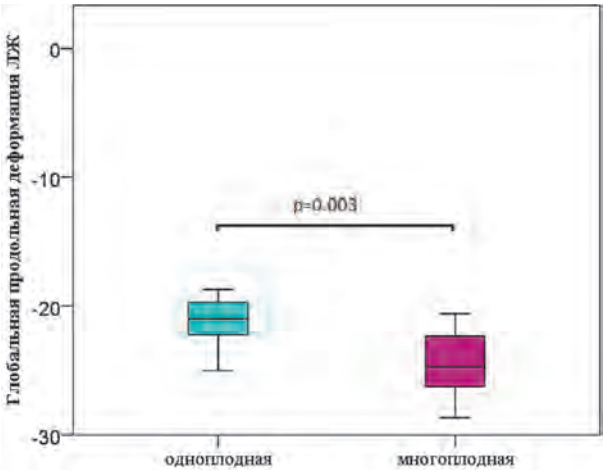


Рисунок 4. Глобальная продольная деформация ЛЖ плодов при одноплодной беременности и при монохориальном многоплодии

Figure 4. Global longitudinal deformation of the LV of fetuses in singleton pregnancies and monochorionic multiple pregnancies

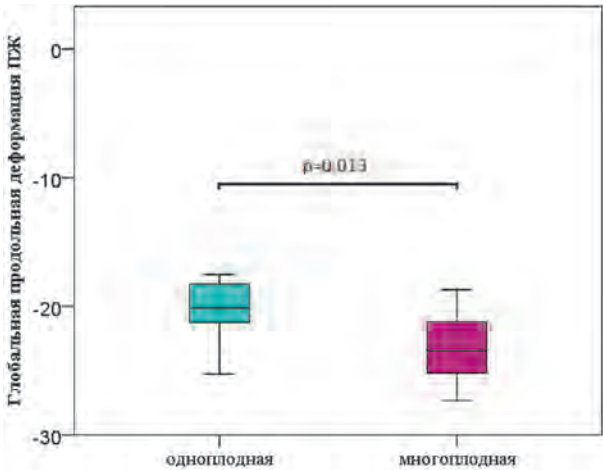


Рисунок 5. Глобальная продольная деформация ПЖ плодов при одноплодной беременности и у МХДА двойни

Figure 5. Global longitudinal deformation of the RV of fetuses in singleton pregnancies and monochorionic multiple pregnancies

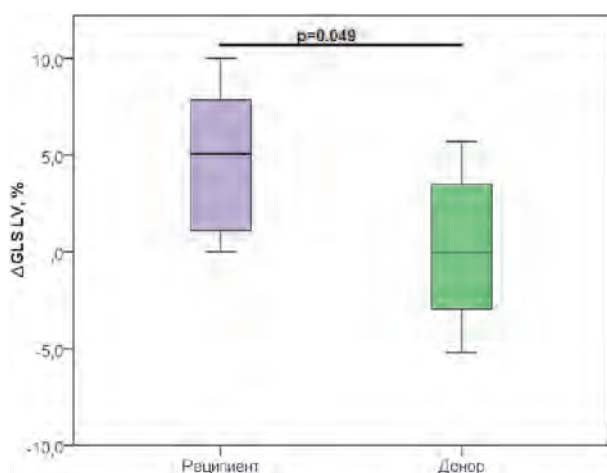


Рисунок 6. Изменение глобальной продольной деформации ЛЖ у донора и реципиента до и после ЛКПА

Figure 6. Changes in global longitudinal strain of the LV in the donor and recipient before and after laser coagulation of placental anastomoses

Обсуждение

В ходе нашего исследования установлены значимые различия в ГПД ПЖ и ЛЖ между одноплодной и монохориальной многоплодной беременностью. Выявлены значимые различия в глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ у плодов — реципиентов до и после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА). Обнаружено увеличение глобальной продольной деформации миокарда у плодов после ЛКПА по сравнению с ее значениями до операции, что свидетельствует о сложном процессе восстановления функции миокарда после перенесенного СФФТ. В ходе исследования получены значимые различия в разнице (Δ) глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ между донором и реципиентом до и после ЛКПА. Найдена корреляционная зависимость между глобальной продольной деформацией ЛЖ и степенью СФФТ. В результате данного исследования получены значимые различия в разнице глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ при сравнении двоен без СЗРП и с СЗРП.

При изучении литературных источников по данному вопросу, мы столкнулись с ограниченным количеством исследований по применению СПТ для изучения функции миокарда при монохориальном многоплодии и зачастую с противоречивыми данными разных авторов [13,14].

Особенности сердечно-сосудистой системы при СФФТ был изучен в двух исследованиях с использованием СПТ [13, 14]. В одном исследовании, посвященном только плоду-реципиенту, было обнаружено значительное

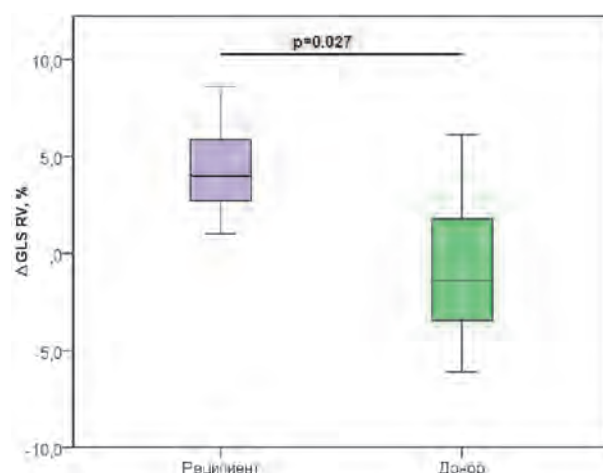


Рисунок 7. Изменение глобальной продольной деформации ПЖ у донора и реципиента до и после ЛКПА

Figure 7. Changes in global longitudinal strain of the RV in the donor and recipient before and after laser coagulation of placental anastomoses

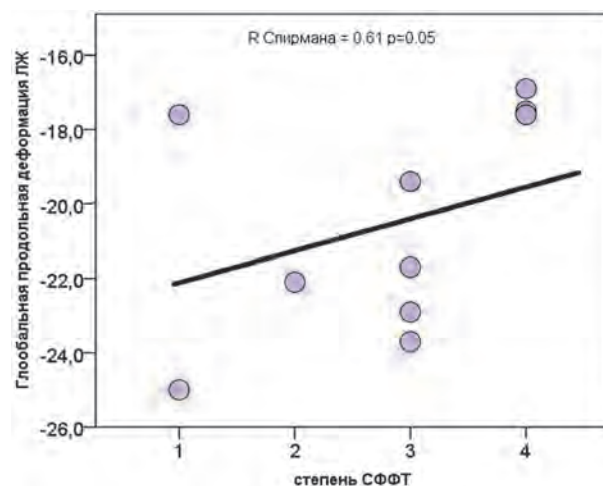


Рисунок 8. Зависимость ГПД ЛЖ плодов от степени СФФТ

Figure 8. Dependence of fetal LV global longitudinal strain on the degree of fetofetal transfusion syndrome

снижение глобальной функции миокарда ПЖ по сравнению с контрольной группой (0.75 ± 0.34 против 1.00 ± 0.37 кратного медианы, $p=0.04$). [13]. Аналогичные данные были зарегистрированы и в нашем исследовании.

Другое исследование показало, что у доноров напряжение ЛЖ было увеличено, в то время как напряжение ПЖ было снижено, у реципиентов напряжение обоих желудочков было снижено [14].

Исследование с использованием СПТ при СФФТ и СЗРП у монохориальных двоен опубликовано в 2019 году [15]. В этом слепом перспективном исследовании был сделан вывод, что технические ограничения измерения деформации ставят под сомнение

клиническую целесообразность этого метода в ранней диагностике и лечении СФФТ в настоящее время [15].

В нашем пилотном исследовании мы подтвердили изменения глобальной продольной деформации миокарда желудочков сердца плодов на фоне СФФТ и ее зависимость от степени выраженности синдрома, а также впервые получены значимые различия в разнице глобальной продольной деформации ЛЖ и ПЖ при сравнении двоен без СЗРП и с СЗРП.

Заключение

При монохориальном многоплодии без осложненного течения беременности наблюдается увеличение глобальной продольной деформации миокарда плодов по сравнению с одноплодной беременностью, что объясняется функционированием анастомозов и их влиянием на гемодинамику близнецов. При СФФТ с увеличением степени синдрома у глобальная продольная деформация ЛЖ уменьшалась, что проявляется формированием кардиомиопатии и сферизации сердца плода.

В результате проведения ЛКПА гемодинамика у плода — реципиента резко улучшается, что отличает его от плода-донора.

Зарегистрированы отличия гемодинамики при сравнении двоен без СЗРП и с СЗРП, что в дальнейшем может быть критерием выбора метода внутриутробной коррекции.

В нашем исследовании мы пришли к выводу, что бивентрикулярный анализ спекл-трекинга и количественная оценка функции миокарда у монохориальных близнецов возможны. Дальнейшая проспективная проверка наших выводов и выявление прогностических показателей гемодинамики позволят определить

результат оперативного лечения осложнений монохориального многоплодия и определить степень повреждения миокарда у плодов из МХДА двоен.

Ключевые моменты

- При синдроме фето-фетальной трансфузии с увеличением степени синдрома у плодов глобальная продольная деформация левого желудочка уменьшается что проявляется формированием кардиомиопатии.
- В результате проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов гемодинамика у плода — реципиента резко улучшается.
- Использование пренатальной эхокардиографической методики—спекл-трекинг позволяют определить результат оперативного лечения осложнений монохориального многоплодия и определить степень повреждения миокарда у плодов из монохориальных диамниотических двоен.

Список сокращений

ВПС — врожденные пороки сердца, ГПД — глобальной продольной деформации, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛКПА — лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, МХДА — монохориальные диамниотические двойни, ПЖ — правый желудочек, СЗРП — синдром замедления роста плода, СПТ — метод спекл-трекинг, СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракции выброса, ХВМИ — хроническая внутриматочная инфекция, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

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 № 23 от 07.12.2021 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 Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia) protocol No. 23 of 12/07/2021.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, обзор литературы, составление черновика рукописи; *Т.В. Чумарная, Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, О.Э. Соловьева* — статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов; *Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, О.Э. Соловьева, Е.О. Гусарова, М.В. Павличенко, Я.Ю. Поспелова* — 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Natalia V. Kosovtsova, Tatiana V. Markova — concept statement and contribution to the scientific layout, data collection, literature review; *Tatiana V. Chumarnaya, Natalia V. Kosovtsova, Tatiana V. Markova, Olga E. Solovyova* — statistical analysis, interpretation of the results, statistical analysis; *Natalia V. Kosovtsova, Tatiana V. Markova, Olga E. Solovyova, Evgenia O. Gusarova, Maria V. Pavlichenko, Yana Yu. Pospelova* — 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. Crispi F, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, et al. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue doppler analysis of fetal heart strain and strain rate. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32: 96-108. <https://doi.org/10.1159/000337329>
2. Crispi F, Gratakos E. Fetal cardiac function: technical aspects and potential research and clinical applications. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:47-64. <https://doi.org/10.1159/000338003>
3. Godfrey ME, Messing B, Valsky D, et al. Fetal cardiac function: M-mode and correlation of 4D spatiotemporal imaging. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:17-21. <https://doi.org/10.1159/000335357>
4. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, et al. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 39:131-144. <https://doi.org/10.1002/uog.9064>
5. Hernandez-Andrade E, Benavidez-Serralde JA, Cruz-Martinez R, et al. Evaluation of standard fetal heart function doppler parameters: E/A ratio, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:22-29. <https://doi.org/10.1159/000330792>
6. Shah AM, Solomon SD. Visualization of myocardial deformity: state of the art and perspectives. *Circulation*. 2012; 125 : 244-248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086348>
7. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two-dimensional speckle-tracking echocardiography: fundamentals. *Heart*. 2010; 96:716-722. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.141002>
8. D'Huge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements with cardiac ultrasound: principles, implementation, and limitations. *Eur J Echocardiog*. 2000;1:154-170. <https://doi.org/10.1053/euje.2000.0031>
9. Mirea O, Duchenne J, Voigt Y. Recent advances in echocardiography: visualization of strain and strain rate. *F1000Res*. 2016; 5:787. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7228.1>
10. Germanakis I, Gardiner H. Assessing fetal myocardial deformity using speckle tracking techniques. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:39-46. <https://doi.org/10.1159/000330378>
11. Bijmens B, Cikes M, Butakoff C, et al. Myocardial movement and deformation: what does it tell us and how does it relate to function? *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:5-16. <https://doi.org/10.1159/000335649>
12. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. 2D strain is a new software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiog*. 2004; 17:1021-1029. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019>
13. Rychik J, Zeng S, Bebbington M, et al. Speckle-tracking imaging of myocardial deformity in intertwin transfusion syndrome: differences in deformity and strain rate between donor and recipient twins. *Fetal Diagnostics*. 2012; 32:131-137. <https://doi.org/10.1159/000335403>
14. Van Migem T, Juuska S, DeConinck P, et al. Prospective evaluation of fetal cardiac function with speckle tracking in healthy fetuses and recipient fetuses with twin-to-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiog*. 2010; 23:301-308. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.12.024>
15. Wohlmuth C, Agarwal A, Stevens B, et al. Gardiner fetal ventricular strain in uncomplicated and selective growth-restricted monochorionic diamniotic twin pregnancies and cardiovascular response in pre-twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56: 694-704. <https://doi.org/10.1002/uog.21911>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель отдела биофизических методов исследования, врач высшей категории Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет»

E-mail: kosovcovan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

Адрес: ул. Студенческая, 8-9, г. Екатеринбург, 620067, Россия

Телефон: +7(912)26-59-169

Маркова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

Адрес: ул. Фучика, 5-1, г. Екатеринбург, Россия

Чумарная Татьяна Владиславовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет»

E-mail: chumarnaya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>

Адрес: ул. Первомайская, 106, г. Екатеринбург, Россия

Гусарова Евгения Олеговна — младший научный сотрудник отдела биофизических методов исследования, врач высшей категории Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: evgeniyagusarova89@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8483-0265>

Адрес: ул. Варнинская, 4-71, г. Челябинск, Россия

Nanalia V. Kosovtsova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biophysical Research Methods, Doctor of the Highest Category, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University"

E-mail: kosovcovan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

Address: st. Studencheskaya, 8-9, Ekaterinburg, 620067, Russia

Phone: +7(912)26-59-169

Tatiana V. Markova — Candidate of medical sciences, leading researcher, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

Address: st. Fuchika, 5-1, Ekaterinburg, Russia

Tatiana V. Chumarnaya — Ph.D., senior researcher at the Laboratory of Mathematical Physiology, Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University"

E-mail: chumarnaya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>

Address: st. Pervomayskaya, 106, Ekaterinburg, Russia

Evgenia O. Gusarova — junior researcher at the Department of Biophysical Research Methods, doctor of the highest category, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: evgeniyagusarova89@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8483-0265>

Address: st. Varninskaya 4-71, Chelyabinsk, Russia

Павличенко Мария Васильевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением детей раннего возраста, врач-педиатр высшей категории Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>
Адрес: ул. Гражданская, 2-264, г. Екатеринбург, Россия

Пospelova Яна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>
Адрес: ул. Энтузиастов, 29-8, г. Екатеринбург, Россия

Соловьева Ольга Эдуардовна — доктор физико-математических наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет»
E-mail: Scienceso.solovyova@iip.uran.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1702-2065>
Адрес: ул. Первомайская, 106, г. Екатеринбург, Россия

Maria V. Pavlichenko — Candidate of medical sciences, head of the department of young children, pediatrician of the highest category, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>
Address: Grazhdanskaya st., 2-264, Ekaterinburg, Russia

Yana Yu. Pospelova — Candidate of medical sciences, ultrasound diagnostics doctor Head of the Department of Biophysical Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>
Address: st. Entuziastov, 29-8, Ekaterinburg, Russia

Olga E. Solovyova — Doctor of sciences, professor, director of the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University"
E-mail: Scienceso.solovyova@iip.uran.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1702-2065>
Address: st. Pervomayskaya, 106, Ekaterinburg, Russia



Оригинальная статья

Особенности функционального состояния эндотелия и системы гемокоагуляции в формировании плацентарной недостаточности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности

О.Н. Сытых, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова

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. В литературе существует множество данных, показывающих состояние системы гемостаза и эндотелия по отдельности у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и плацентарной недостаточностью (ПН). Однако, при сочетании вышеуказанных осложнений беременности, исследований крайне мало, поэтому, проблема требует детального изучения.

Цель исследования. Определить вклад нарушений функционального состояния эндотелия и системы гемокоагуляции в формирование плацентарной недостаточности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности.

Материалы и методы. Проведено продольное когортное сравнительное исследование. В исследование включены 120 пациенток во II-III триместре беременности с ГСД без инсулинопотребности. Основную группу составили 70 женщин, беременность которых осложнилась суб- и декомпенсированными формами ПН. В группу сравнения вошли 50 беременных, без патологии фетоплацентарного комплекса. Проводилось исследование системы гемостаза при помощи клоттинговых тестов и тромбоэластометрии. Определялась концентрации VEGF-A, общего нитрита (NO₂ общий), эндогенного нитрита (NO₂ эндогенный), оксида азота (NO) в периферической крови методом ИФА. Сравнение непрерывных количественных данных проведено с помощью критерия Манна-Уитни, который рассчитывался с использованием прикладной программы «MedCalc 15.8». Нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень VEGF-A у беременных основной группы был статистически значимо ниже такового в группе сравнения, $p < 0,05$. Показатель NO₂ общего и NO в основной группе был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, $p < 0,05$. Показатель NO₂ эндогенного между группами статистически значимо не различался. Значение интегрального показателя коагуляции, времени начала и начальная скорость образования сгустка в основной группе статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения, $p < 0,05$.

Заключение. у пациенток с ГСД на диетотерапии и ПН имеет место дисфункция эндотелия и, как следствие, гиперкоагуляция.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, дисфункция эндотелия, гемостаз

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сытых О.Н., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б. Особенности функционального состояния эндотелия и системы гемокоагуляции в формировании

плацентарной недостаточности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 78–85. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-1-78-85>

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: Сытых Ольга Николаевна — младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: osytykh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Сытых О.Н., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., 2024

Original article

Features of the functional state of the endothelium and the hemocoagulation system in the formation of placental insufficiency in patients with gestational diabetes mellitus without insulin requirement

Olga N. Sytykh, Natalya V. Putilova, Tatyana B. Tretyakova

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. There is a lot of data in the literature showing the state of the hemostatic system and endothelium separately in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and placental insufficiency (PI). However, with the combination of the above complications of pregnancy, there is very little research, therefore, the problem requires detailed study.

Objective. To determine the contribution of the functional state of the endothelium and the hemocoagulation system to the formation of placental insufficiency in patients with gestational diabetes mellitus without insulin requirement.

Materials and methods. A longitudinal cohort comparative study was conducted. The study included 120 patients in the II-III trimester of pregnancy with GDM without insulin requirement. The main group consisted of 70 women whose pregnancy was complicated by sub- and decompensated forms of PN. The comparison group included 50 pregnant women without pathology of the fetoplacental complex. The hemostasis system was studied using clotting tests and thromboelastometry. The concentrations of VEGF-A, total nitrite (NO₂ total), endogenous nitrite (NO₂ endogenous), nitric oxide (NO) in peripheral blood were determined by ELISA. Comparison of continuous quantitative data was carried out using the Mann-Whitney test, which was calculated using the MedCalc 15.8 application program. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

Result. The value of the integral index of coagulation, onset time and initial speed of clot formation in the main group was statistically significantly higher than in patients in the comparison group, $p < 0.05$. The level of VEGF-A in pregnant women of the main group was statistically significantly lower than that in the comparison group, $p < 0.05$. The indicator of total NO₂ and NO in the main group was statistically significantly lower than in the comparison group, $p < 0.05$. The endogenous NO₂ indicator did not differ statistically significantly between groups.

Conclusion. In patients with GDM on diet therapy and PN, endothelial dysfunction and, as a consequence, hypercoagulation occur.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus, placental insufficiency, endothelial dysfunction, hemostasis

FOR CITATION: Sytykh O.N., Putilova N.V., Tretyakova T.B. Features of the functional state of the endothelium and the hemocoagulation system in the formation of placental insufficiency in patients with gestational diabetes mellitus without insulin requirement. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(1): 78–85. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-78-85> (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: Olga N. Sytykh — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: osytykh@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — часто встречающееся серьезное осложнение беременности. Точный уровень распространенности ГСД остается неизвестным и может значительно различаться в зависимости от диагностических критериев, используемых для скрининга. По разным статистическим данным, распространенность ГСД во всем мире колеблется от 4 до 20% и имеет существенные популяционные различия [1-4]. Распространенность ГСД значительно варьирует в зависимости от используемой системы скрининга, а также принятых критериев диагностики.

ГСД служит одним из пусковых механизмов развития нарушений системы гемостаза, возможных венозных тромбозов при беременности и, как следствие, роста перинатальной заболеваемости и смертности [5-6]. Существуют исследования, которые показывают, что у новорожденных от женщин с нарушениями углеводного обмена, в том числе, возникшими и во время беременности, и гиперкоагуляцией, статистически значимо чаще встречаются перинатальные поражения центральной нервной системы [7].

Нормогликемия при ГСД не означает отсутствия риска развития сосудистой патологии, так как имеющиеся метаболические нарушения тормозят реактивность сосудов плаценты и пуповины [8]. У женщин с ГСД повышается частота плацентарных нарушений во время беременности. Ведущая роль в патогенезе связанных с гипергликемией осложнений беременности принадлежит микроциркуляторным нарушениям и дисфункции эндотелия (ДЭ) [9-15]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и оксид азота (NO) принимают непосредственное участие в реконструкции сосудов и стабилизации сосудистого русла во второй

половине беременности. VEGF представляет собой фактор роста с важной проангиогенной активностью, оказывающий митогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышающий проницаемость сосудов, способствующий миграции клеток. VEGF типа A (VEGF-A) — наиболее яркий представитель семейства VEGF [16-17]. NO — самый мощный из всех известных эндогенных вазодилататоров. Он выполняет важные биологические функции, включая регуляцию кровотока и сосудистого тонуса, подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием [18-19].

При ГСД и ДЭ повышается концентрация указанных вазодилататоров, изменяется экспрессия рецепторов к инсулину и аденозину в эндотелии, и, как результат, развивается выраженная дилатация сосудов фетоплацентарного комплекса [20]. Оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте, сопровождается активацией апоптоза, дисфункцией эндотелия (ДЭ) с возможным развитием плацентарной недостаточности (ПН), преэклампсии, гипоксии плода, вплоть до его антенатальной гибели [21-23].

Вышеуказанное является серьезной медико-социальной проблемой и диктует необходимость изучения особенностей функционального состояния эндотелия и системы гемостаза у пациенток с ГСД и ПН.

Цель исследования. Определить вклад функционального состояния нарушений эндотелия и системы гемокоагуляции в формирование плацентарной недостаточности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности.

Материалы и методы

Проведено продольное когортное сравнительное исследование.

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России). Набор материала проводился с 01.01.2021 г. по 31.01.2023 г.

В исследование включены 120 пациенток во II-III триместре беременности с ГСД без инсулинопотребности, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 70 женщин, беременность которых осложнилась суб- и декомпенсированными формами ПН. В группу сравнения вошли 50 беременных, без патологии фетоплацентарного комплекса.

Всем пациенткам проведено исследование системы гемостаза при помощи клоттинговых тестов и тромбоэластометрии. Также проведено определение концентрации VEGF-A, общего нитрита (NO₂ общий), эндогенного нитрита (NO₂ эндогенный), оксида азота (NO) в периферической крови методом ИФА.

Сравнение непрерывных количественных данных проведено после проверки нормальности распределения, которое в большинстве случаев было отлично от Гауссова, поэтому выполнено с помощью критерия Манна-Уитни.

Критерий Манна-Уитни рассчитывался с использованием прикладной программы «MedCalc 15.8». Нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0,05$.

Результат

При изучении функционального состояния эндотелия выявлено, что уровень VEGF-A у беременных основной группы был статистически значимо ниже такового в группе сравнения — 4,35 (3,26; 6,53) против 5,69 (5,44; 9,48), $p < 0,05$. Показатель NO₂ общего в основной группе составил 13,83 (9,70; 20,83), что достоверно ниже, чем 22,04 (16,72; 26,80) в группе сравнения, $p < 0,05$. Медиана NO в основной группе равна 11,68 (4,14; 17,58), в группе сравнения 19,07 (14,06; 23,85), $p < 0,05$. Показатель NO₂ эндогенного между группами статистически значимо не различался (таблица 1).

Показатели коагулограммы (уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбин (ПТ) по Квику, международное нормализованное отношение (МНО) между группами значимо не отличались ($p > 0,05$) (таблица 2).

При оценке показателей тромбоэластометрии отмечено, что значение интегрального показателя коагуляции (ИПК) в основной группе

Таблица 1. Показатели факторов ангиогенеза в исследуемых группах
Table 1. Indicators of angiogenesis factors in the studied groups

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)
VEGF-A / Ме (Q1; Q3)	4,35 (3,26; 6,53)*	5,69 (5,44; 9,48)*
NO ₂ общий / Ме (Q1; Q3)	13,83 (9,70; 20,83)*	22,04 (16,72; 26,80)*
NO ₂ эндогенный / Ме (Q1; Q3)	3,31 (2,41; 5,06)	2,93 (2,00; 3,60)
NO / Ме (Q1; Q3)	11,68 (4,14; 17,58)*	19,07 (14,06; 23,85)*

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели коагулограммы в исследуемых группах
Table 2. Coagulogram parameters in the study groups

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)
Фибриноген, г/л / Ме (Q1; Q3)	4,8 (4,3; 5,2)	4,9 (4,3; 5,4)
АЧТВ, с / Ме (Q1; Q3)	27,6 (26,3; 28,6)	27,9 (26,2; 28,4)
Тромбиновое время / Ме (Q1; Q3)	14,9 (14,3; 16,1)	15,0 (14,5; 15,5)
ПТ по Квику, % / Ме (Q1; Q3)	106,9 (103,0; 111,4)	105,5 (102,0; 112,0)
МНО / Ме (Q1; Q3)	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)

(1,5 (1,2;1,9)) выше, относительно группы сравнения (1,3 (0,9;1,7)), $p<0,05$. Обращало на себя внимание статистически значимое различие между временем начала образования сгустка (СТ), которое было статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения: 569,0 (530,0;614,0) против 519,0 (476,0;589,0) соответственно, $p<0,05$. Начальная скорость образования сгустка (alfa) у пациенток основной группы составила 69,0 (66,0; 72,0), что выше, чем у пациенток группы сравнения 68,0 (62,0; 71,0), $p<0,05$. Между значениями времени формирования сгустка (CFT), максимальной плотности сгустка (MCF), индекса фибринолиза (L130), максимального лизиса сгустка (ML) статистически значимых различий между группами не выявлено $p>0,05$ (таблица 3).

Обсуждение

Мы выявили статистически значимо низкую концентрацию VEGF-A и NO у пациенток основной группы, относительно группы сравнения, что свидетельствует о наличии ДЭ у пациенток основной группы.

По данным литературы, при ГСД на диетотерапии в тканях плаценты отмечается компенсаторное усиление экспрессии фактора VEGF и NO, обусловленное срывом адаптации компенсаторных механизмов [24-25]. Низкая концентрация VEGF при ПН ассоциирована с высоким риском антенатальной гибели плода [26]. Снижение уровня NO приводит к дисбалансу сосудистого гомеостаза, ДЭ, в результате чего, может сформироваться ПН [27-29]. Вышеуказанные данные не противоречат результату нашего исследования.

Наше исследование показало различия состояния системы гемостаза у пациенток с ГСД в сочетании с ПН, и ГСД без патологии

фетоплацентарного комплекса. В основной группе имела место гиперкоагуляция, которая проявлялась увеличением времени начала и скорости формирования сгустка, а также, более высокий показатель интегрального показателя коагуляции, относительно группы сравнения, а показатели плазменного звена гемостаза статистически значимо не различались. В литературных источниках указывается, что при ЗРП в сочетании с ГСД, уровень фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови повышается [30]. ГСД является фактором риска повышения концентрации фибриногена [5-6].

У беременных с нарушениями углеводного обмена (в том числе, с сахарным диабетом 1-2 типов) преобладают нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, которые играют ведущую роль в развитии плацентарной недостаточности, и приводят к значительным нарушениям адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде [25].

Углубленного исследования системы гемокоагуляции методом ротационной тромбоэластометрии у пациенток с ГСД и/или ПН, в литературе не описано.

Таким образом, в литературе имеются данные о функциональном состоянии эндотелия и системы гемокоагуляции при ГСД и ПН по отдельности, однако, при сочетании этих осложнений беременности, исследований крайне мало.

Заключение

Наше исследование показало, что у пациенток с ГСД без инсулинопотребности и ПН имеет место ДЭ и, как следствие, гиперкоагуляция, в отличие от пациенток с ГСД без патологии фетоплацентарного комплекса. Принимая

Таблица 3. Показатели тромбоэластометрии у пациенток сравниваемых групп
Table 3. Thromboelastometry indices in patients of the compared groups

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)
ИПК / Ме (Q1; Q3)	1,5 (1,2; 1,9)*	1,3 (0,9; 1,7)*
СТ, с / Ме (Q1; Q3)	569,0 (530,0; 614,0)*	519,0 (476,0; 589,0)*
CFT, с / Ме (Q1; Q3)	111,5 (98,0; 613,0)	107,0 (94,0; 128,0)
MCF, мм / Ме (Q1; Q3)	67,0 (64,0; 70,0)	69,0 (66,0; 72,0)
alfa / Ме (Q1; Q3)	69,0 (66,0; 72,0)*	68,0 (62,0; 71,0)*
L130, % / Ме (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
ML, % / Ме (Q1; Q3)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)

Примечание: * $p<0,05$

во внимание тот факт, что указанные нозологии являются причиной перинатальной заболеваемости, и малоизученность проблемы, выявление предикторов формирования

патологии фетоплацентарного комплекса у этого контингента больных позволит прогнозировать эту патологию и снизить удельный вес перинатальных осложнений.

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 № 23 от 07.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

О.Н. Сытых, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова — разработка концепции и дизайна исследования; О.Н. Сытых — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Н.В. Путилова, 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 23 from 7/12/2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Olga N. Sytykh, Natalya V. Putilova, Tatyana B. Tretyakova — concept statement and contribution to the scientific layout; Olga N. Sytykh — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Natalya V. Putilova, 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. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение», Москва, 2020 г. с. 6-7. Clinical guidelines "Gestational diabetes mellitus. Diagnosis, treatment, obstetric tactics, postpartum care", Moscow, 2020 p. 6-7. (In Russ).
2. Додхоева, М. Ф. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. Вестник Авиценны. 2018; 20:4: 455-461. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461> Dodkhoeva MF, Pirmatova DA. Gestational diabetes mellitus: modern view of the current problem. Vestnik Avitsenny. 2018;20:4:455-461. (In Russ.). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461>
3. Демидова, Т. Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019; 3(10-2):86-91. Demidova, T. Yu. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes mellitus. Russian medical journal. Medical Review. 2019; 3(10-2):86-91. (In Russ).
4. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011; 377 (9774): 1331-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62233-7)
5. Тюркина Н.А., Аверьянова И.Е., Негоднова Е.В., Завьялова Т.И. Состояние системы гемостаза и перинатальные исходы у беременных с гестационным сахарным диабетом на фоне преэклампсии. Медицинский алфавит. 2017;4(37):50-51. Tyurina O.N., Averyanova I.E., Negodnova E.V., Zavyalova T.I. State of hemostatic system and perinatal

- outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus on background of preeclampsia. Medical alpha-bet. 2017;4(37):50–51. (In Russ.)
6. Капустин Р. В., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Опарина Т.И., Комаров Е.К. Состояние системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;2: 101-109.
Kapustin R.V., Arzhanova O.N., Shlyakhtenko T.N., Oparina T.I., Komarov E.K. The state of the hemostatic system in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2013; 2:101-109. (In Russ.)
7. Шуплецова Ю.С., Башмакова Н.В., Путилова Н.В. Роль гемокоагуляционных нарушений у беременных с сахарным диабетом в формировании перинатальной ишемии ЦНС у их новорожденных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(6):70–74.
Shupletsova Yu.S., Bashmakova N.V., Putilova N.V. Role of blood clotting disorders in pregnant women with diabetes mellitus in the development of perinatal CNS ischemia in their newborn infants. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014;14(6):70–74. (In Russ.)
8. Sobrevia L, Abarzúa F, Nien JK, et al. Review: Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. Placenta. 2011;32 (2):159–164. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.011>
9. Diniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I, Oliveira PJ, Sobrevia L, Pereira SP. Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023;1869(8):166834. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166834>
10. Araujo Junior E, Zamarian AC, Caetano AC, Peixoto AB, Nardoza LM. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction. Minerva Obstet Gynecol. 2021;73(4):392–408. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04771-7>
11. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(3):479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>
12. Gascho CL, Leandro DM, Ribeiro ESilva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(2):60–65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598644>
13. Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, Eastabrook G. Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions. Curr Vasc Pharmacol. 2021;19(2):176–192. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200616144512>
14. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(14):5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>
15. Башмакова Н.В., Цывян П.Б., Чистякова Г.Н., Даныкова И.В., Трапезникова Ю.Н., Чуканова А.Н. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(3):21–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717321-26>
Bashmakova N.V., Tsyv'ian P.B., Chistiakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Chukanova A.N. The role of endothelial dysfunction in fetal growth restriction. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017;17(3):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201717321-26>
16. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(2):455–467 PMID: 30173249.
17. Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. Mol Divers. 2006;10(4): 515–527.
18. Ниаури, Д. А. Функция эндотелия при беременности и метаболический синдром. Медицина. XXI век. 2008; 13:35–40.
Niauri, D. A. Endothelial function during pregnancy and metabolic syndrome. Medicine. XXI Century. 2008;13:35–40. (In Russ.)
19. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829–37,837a–837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf304>
20. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2022;43(5):763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
21. Fisher JJ, Vanderpeet CL, Bartho LA, McKeating DR, Cuffe JSM, Holland OJ, Perkins AV. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus. J Physiol. 2021;599(4):1291–1305. <https://doi.org/10.1113/JP280593>
22. Morley LC, DeBant M, Walker JJ, Beech DJ, Simpson NAB. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction. Placenta. 2021;113:23–28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.007>
23. Tanner LD, Brock And C, Chauhan SP. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(10):1886–1890. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1773427>
24. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):47–55. <https://doi.org/10.14341/probl12212>
Poppyhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriazzi T.S., Ivanov A.N. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12212>
25. Ахметова Е.С. Патофизиологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(5): 27–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD66527-36>
Akhmetova E. S. Pathophysiological and genetic changes in the body of a pregnant woman with gestational diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(5):27–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD66527-36>
26. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода. Доктор.Ру. 2018; 10 (154):18–21. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21>
Ulyanina E.V., Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R. Perinatal outcomes and vascular endothelial growth factor levels in fetal growth restriction. Doctor.Ru. 2018; 10 (154):18–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21>
27. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2013;7(3):13–19.
Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. Obstetrics. Gynecology. Reproduction. 2013;7(3):13–19. (In Russ.)
28. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. Медицинский алфавит. 2020;(4):6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

- Tapilskaya N.I., Mel'nikov K.N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. Medical alphabet. 2020;(4):6-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>
29. Parks W. T., Catov J.M. The Placenta as a window to maternal vascular health. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020; 47 (1): 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.001>
30. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Петров Ю.А., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Левкович М.А., Гунько В.О. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 69-76 <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.69-76>
- Palieva N.V., Botasheva T.L., Petrov Yu.A., Pogorelova T.N., Drukker N.A., Levkovich M.A., Gunko V.O. Features of carbohydrate metabolism and the hemostatic system in preeclampsia and fetal growth restriction syndrome in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology. 2021; 2: 69-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.69-76>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Сытых Ольга Николаевна — младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: osytykh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Путилова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: putilova-1959@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-5093>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Третьякова Татьяна Борисовна — кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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

Olga N. Sytykh — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: osytykh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2661-7001>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Natalya V. Putilova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: putilova-1959@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-5093>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Tatyana B. Tretyakova — Ph.D., Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: tbtretyakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Клинические особенности желудочно-кишечных симптомов у женщин с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза

Е.П. Браславская, О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семенов, А.А. Михельсон

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 многофакторным заболеванием, которое поражает более 170 миллионов женщин репродуктивного возраста во всем мире, вызывая синдром тазовой боли, диспареунию, симптомы желудочно-кишечной диспепсии, тем самым оказывая отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние пациенток. Несмотря на широкий спектр лекарственных и хирургических методов лечения, частота рецидивов достигает 50%, что является глобальной экономической и социальной проблемой.

Цель исследования. Определить спектр клинических особенностей желудочно-кишечного тракта у женщин с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза.

Материалы и методы. В исследование включено 113 пациенток репродуктивного возраста, которым было проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза. Основную группу составили 32 пациентки, перенесшие повторное оперативное лечение, в связи с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза, группу сравнения — 51 пациентка без рецидива заболевания через один год после первичной операции, контрольную группу — 30 пациенток репродуктивного возраста, не страдающие наружным генитальным эндометриозом. Проведен анализ соматического анамнеза, а также, данных анкетирования о тазовой боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и функциональных расстройствах кишечника у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом в зависимости от статуса рецидива заболевания.

Результаты исследования. Пациентки основной группы значимо чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (71,9% (23/32) против 51,3% (26/51) в группе сравнения; $p=0,006$, спектр которых был представлен хроническим гастритом и синдромом раздраженного кишечника. В основной группе клинические проявления желудочно-кишечной диспепсии до оперативного лечения соответствуют умеренно тяжелой степени 17,706 (4,601) баллов. Установлен значимо более высокий исходный уровень функциональных кишечных расстройств при субъективной оценке в основной группе наблюдения 17,706 (4,601) баллов против 10,66 (3,61) баллов в группе сравнения; $p=0,001$. У женщин основной группы наблюдения через один месяц после хирургического лечения отмечалось значимое снижение показателей субъективной оценки тяжести функциональных расстройств кишечника (с 17,71(4,60) баллов до 9,86 (4,73) баллов; $p=0,001$). Интегральный показатель ВАШ боли в основной группе составил 6,65 (1,53) баллов, что значительно выше, чем у пациенток в группе сравнения без рецидива заболевания.

Заключение. Выявленные клинико-анамнестические предикторы рецидивирующего течения глубокого инфильтративного эндометриоза позволяют сформировать персонализированный подход на до- и послеоперационном этапе, направленный на профилактику рецидива заболевания, что непосредственно улучшит психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидив заболевания, синдром раздраженного кишечника

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Семенов Ю.А., Михельсон А.А. Клинические особенности желудочно-кишечных симптомов у женщин с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 86–94. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-1-86-94>

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: Браславская Елена Павловна — младший научный сотрудник, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: lenabraslavskaya1@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Семенов Ю.А., Михельсон А.А., 2024

Original article

Clinical features of gastrointestinal symptoms in women with recurrent course of deep infiltrative endometriosis

Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Yuri A. Semenov, Anna A. Mikhelson

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. Endometriosis is a chronic multifactorial disease that affects more than 170 million women of reproductive age worldwide, causing pelvic pain syndrome, dyspareunia, and symptoms of gastrointestinal dyspepsia, thereby having a negative impact on the psycho-emotional state of patients. Despite a wide range of medical and surgical treatments, the relapse rate reaches 50%, which is a global economic and social problem.

The purpose of the study. To determine the spectrum of clinical features of the gastrointestinal tract in women with recurrent deep infiltrative endometriosis.

Materials and methods. The study included 113 patients of reproductive age who underwent surgical treatment of common forms of external genital endometriosis. The main group consisted of 32 patients who underwent repeated surgical treatment due to relapse of deep infiltrative endometriosis, the comparison group — 51 patients without relapse of the disease one year after the primary operation, the control group — 30 patients of reproductive age who did not suffer from external genital endometriosis. An analysis of the somatic anamnesis was carried out, as well as questionnaire data on pelvic pain on a visual analogue scale (VAS) and functional bowel disorders in patients with deep infiltrating endometriosis, depending on the status of relapse of the disease.

Results and discussion. Patients of the main group suffered significantly more often from functional diseases of the gastrointestinal tract (71.9% (23/32) versus 51.3% (26/51) in the comparison group; $p = 0.006$, the spectrum of which was represented by chronic gastritis and irritable bowel syndrome. In the main group, the clinical manifestations of gastrointestinal dyspepsia before surgical treatment correspond to a moderately severe degree of 17.706 (4.601) points. A significantly higher initial level of functional intestinal disorders was established during subjective assessment in the main observation group: 17.706 (4.601) points versus 10.66 (3.61) points in the comparison group; $p=0.001$. In women of the main observa-

tion group, one month after surgical treatment, there was a significant decrease in subjective assessment of the severity of functional intestinal disorders (from 17.71 (4.60) points to 9.86 (4.73) points; $p = 0.001$). The integral VAS pain score in the main group was 6.65 (1.53) points, which is significantly higher than in patients in the comparison group without relapse of the disease.

Conclusions. The identified clinical and anamnestic predictors of the recurrent course of deep infiltrative endometriosis will allow us to formulate a personalized approach at the pre- and postoperative stage, aimed at preventing relapse of the disease, which will directly improve the psycho-emotional state and quality of life of women.

KEYWORDS: pain, deep infiltrative endometriosis, disease relapse, irritable bowel syndrome

FOR CITATION: Braslavskaya E.P., Melkozervaya O.A., Semenov Yu.A., Mikhelson A.A. Clinical features of gastrointestinal symptoms in women with recurrent course of deep infiltrative endometriosis. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(1):86–94. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-86-94> (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 P. Braslavskaya — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, 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. E-mail: lenabraslavskaya1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Эндометриоз — эстрогензависимое заболевание, затрагивающее женщин репродуктивного возраста, вызывая, хроническую тазовую боль, дисменорею и бесплодие, что непосредственно связано с психоэмоциональным состоянием женщины. Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний [1].

По разным данным, эндометриозом страдают 2-17% женщин репродуктивного возраста, что составляет более 170 миллионов пациентов во всем мире [2]. Помимо того, что эндометриоз оказывает отрицательное влияние на качество жизни женщины, он также накладывает значительное экономическое и социальное бремя на пациентов, их семьи и общество в целом [3]. Хирургическое лечение может помочь облегчить симптомы, восстановить анатомию и улучшить результаты фертильности.

Тем не менее, частота рецидивов эндометриоза после операции остается высокой, и пациенты по-прежнему подвержены риску повторного оперативного лечения. Так, частота рецидивов через год после консервативной операции по различным данным составляет около 10%-15%, а при 5-летнем наблюдении частота рецидивов достигает 40%-50% [4].

По данным Л.В. Адамян и соавт. 2022 г, с рецидивом наружного генитального эндометриоза сталкиваются около 20,5% женщин после хирургического лечения, а при использовании

комбинированного лечения около 16,2%. Повторное оперативное лечение по поводу рецидива глубокого инфильтративного эндометриоза зачастую сопровождается резекцией участка кишечника, сегментарной уретрэктомией, уретеронеоцистотомией, частичной цистэктомией и даже нефрэктомией [5].

Задержка в первичном установлении диагноза составляет от 4-11 лет по данным международных исследований. Трудности в ранней диагностике основываются на многообразии симптомов эндометриоза, в том числе, при наличии сопутствующих заболеваний, которые имеют перекрестную клиническую картину при отсутствии точных неинвазивных диагностических биомаркеров [6].

Ученые по всему миру стали все чаще обращать внимание на симптомы желудочно-кишечной диспепсии у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом, которые проявляются рецидивирующей абдоминальной болью, вздутием живота, диареей и запорами. Синдром раздраженного кишечника (СРК), согласно IV Римским критериям, поражает около 10% населения, при этом преимущественно у женщин [7]. Синдром раздраженного кишечника и эндометриоз — два заболевания, характеризующиеся хроническим воспалительным состоянием и рецидивирующей болью в животе. По данным Chiaffarino F et al, 2021г, женщины, с гистологически верифицированным эндометриозом в анамнезе, имеют в два раза больший риск СРК [8,9].

Moore et al., 2017, в проведенном исследовании сравнили женщин в двух группах: женщины с эндометриозом и СРК, и пациентки только с СРК. Результаты исследования продемонстрировали, что 37% женщин с СРК также страдали эндометриозом, против 15% без эндометриоза [10].

Учитывая высокую частоту рецидивов после операции и побочные эффекты лекарственных препаратов, необходимы дальнейшие исследования для изучения новых потенциальных терапевтических подходов при эндометриозе. На основании схожих патофизиологических механизмов и клинических проявлений наружного генитального эндометриоза и синдрома кишечной диспепсии нами была сформулирована цель исследования.

Цель исследования — определить спектр клинических особенностей желудочно-кишечного тракта у женщин с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 113 пациенток репродуктивного возраста, которым было проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза в период с 2019 по 2023 года в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Основную группу составили 32 пациентки репродуктивного возраста, перенесшие повторное оперативное лечение, в связи с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза, в группу сравнения вошла 51 пациентка без рецидива заболевания в течение одного года после первичной операции по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза, контрольную группу составили 30 пациенток репродуктивного возраста, не страдающие наружным генитальным эндометриозом.

Хирургическое лечение пациенток осуществлялось лапароскопическим доступом и заключалось в максимальном иссечении эндометриозидных инфильтратов и эндометриом яичников в пределах неизмененных тканей.

Проведен анализ соматического анамнеза, а также анкетирование по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) синдрома тазовой боли, шкалам симптомов расстройств ЖКТ (Опросник 7х7) и общего клинического впечатления у пациенток всех групп [11].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ, «Exel», «Statistica 12.0».

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Возраст пациенток в группах наблюдения был сопоставим и составил в среднем в I группе 33,59(4,75 лет, во II группе 33,13 (5,56 лет и 33,10(3,33 лет в III группе, $p>0,05$. При исследовании антропометрических данных женщин в группах наблюдения установлено, что индекс массы тела у пациенток основной группы значительно ниже, чем у пациенток в группе сравнения и в контрольной группе: 21,69 (2,86 кг/см² в основной группе против 24,68 (2,27 кг/см² в группе сравнения и 23,38 (3,80 кг/см² в группе контроля, $p<0,05$.

При анализе сопутствующей соматической патологии эндокринные заболевания были обнаружены у 34,4% (11/32) пациенток с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза, в то время как группе сравнения у 9,4% (5/51), $p<0,05$.

Хроническая анемия была выявлена у 46,9% (15/32) пациенток с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с 21,6%(11/51) в группе сравнения, контрольной группе ($p=0,026$), в контрольной группе пациенток с анемией выявлено не было.

Полученные данные указывают на непосредственную связь между рецидивирующим течением наружного генитального эндометриоза и функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Пациентки основной группы значительно чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (71,9% (23/32) против 51,3% (26/51) в группе сравнения; $p=0,006$), спектр которых был представлен хроническим гастритом и синдромом раздраженного кишечника.

При оценке динамики симптомов функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника на основании опросника «7х7» и «Шкалы общего клинического впечатления» установлено, что женщины с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом испытывают более выраженные симптомы функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника до хирургического лечения. В основной группе клинические проявления желудочно-кишечной диспепсии

до оперативного лечения соответствуют умеренно тяжелой степени 17,706 (4,601) баллов. При субъективной оценке кишечной диспепсии установлен значимо более высокий исходный уровень показателей в основной группе наблюдения у пациенток с рецидивом наружного генитального эндометриоза по сравнению с пациентками с течением заболевания без рецидива в течение всего периода наблюдения: 17,706 (4,601) баллов против 10,66 (3,61) баллов; $p=0,001$ (Таблица 1). У женщин основной группы наблюдения через один месяц после хирургического лечения отмечалось значимое снижение показателей субъективной оценки тяжести функциональных расстройств кишечника и кишечной диспепсии (с 17,71(4,60) баллов до 9,86 (4,73) баллов; $p=0,001$), однако, при дальнейшем наблюдении значимого снижения данных показателей уже не наблюдалось ($p>0,05$) и их уровень оставался значимо выше, чем в группе сравнения (8,35(5,32) баллов против 4,56(3,56) баллов; $p=0,011$), продолжая соответствовать умеренной степени выраженности кишечной диспепсии (Таблица 1).

Анализ данных по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) демонстрирует, что у пациенток с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза наблюдается очень сильная боль до хирургического вмешательства 6,65 (1,53) баллов. Интегральный показатель ВАШ боли в основной группе составил 6,65 (1,53) баллов, что значительно выше, чем у пациенток в группе сравнения без рецидива заболевания, у которых показатель составил 5,689 (1,693) баллов. В динамике наблюдения у пациенток основной группы отмечается значимое снижение интегрального показателя ВАШ боли только спустя один месяц после операции (6,65 (1,53) баллов против 3,039 (1,18) баллов, $p=0,032$), тогда как в дальнейшем значимого изменения ВАШ не выявлено. В группе сравнения, напротив, динамика ВАШ демонстрирует значимое снижение показателя к третьему месяцу после хирургического лечения (5,69 (1,69) баллов против 1,26 (0,72) баллов; $p=0,018$). Полученные результаты дают возможность предполагать наличие определенного компонента, поддерживающего наличие болевого синдрома и синдрома кишечной диспепсии, у пациенток с рецидивирующим течением наружного генитального эндометриоза.

Обсуждение

Анализ клинико-анамнестических данных пациенток с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза позволил выделить некоторые ключевые

детерминанты формирования рецидива заболевания.

По данным проведенного исследования, женщины с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза значимо чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Yang F. and Wu Y. (Австралия, 2023г) установили генетическую взаимосвязь между желудочно-кишечными расстройствами и наружным генитальным эндометриозом, а также клиническими проявлениями, которые имеют непосредственную роль в диагностике и лечении обоих заболеваний[12].

Данная взаимосвязь подтверждена эпидемиологическими данными о влиянии диеты на клинические проявления эндометриоза и желудочно-кишечные симптомы. Одной из таких диет, является FODMAP (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols), которая представлена исключением короткоцепочечных углеводов из ежедневного меню, в том числе олиго-ди-моносахаридов и полиолов, которые практически не всасываются в тонком кишечнике. Диета с низким содержанием FODMAP может снизить содержание фекального липополисахарида за счет модуляции микробного состава кишечника и улучшения функции кишечного барьера [13]. Moore, J. S. and Gibson, P. R. (Австралия, 2017г), продемонстрировали эффективность FODMAP диеты у женщин с симптомами функциональной диспепсии и эндометриозом: после четырехнедельной диеты более 50% пациенток отмечали улучшение общего самочувствие и уменьшение симптомов СРК.

Все больше и больше доказательств того, что микробиота кишечника может влиять на эндометриоз через метаболиты, которые синтезирует микробиота кишечника.

Современные варианты лечения эндометриоза включают в себя лекарственную терапию, которая подавляет функцию яичников и хирургическое иссечение экстрагенитальных очагов эндометриоза. Однако, высокая частота рецидивов после хирургического лечения приводит к неоднократным повторным оперативным вмешательствам, несмотря на заключение консенсуса всемирного общества эндометриоза, о необходимости единственной операции в жизни женщины [14].

Учитывая высокую частоту рецидивов после операции и побочные эффекты лекарств, терапевтический потенциал модификации диеты для пациентов с эндометриозом получает все большее внимание в качестве новой стратегии терапии наружного генитального эндометриоза.

Таблица 1. Динамика показателей оценки функциональных расстройств кишечника по шкале-опроснику «7х7», шкале ВАШ и общего клинического впечатления
Table 1. Dynamics of indicators for assessing functional intestinal disorders using the "7x7" questionnaire scale, VAS scale and general clinical impression

Группа наблюдения	До операции	через 1 месяц после операции	через 3 месяца после операции	Уровень значимости р в динамике терапии
Шкала-опросник «7х7», баллы				
	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	17,71(4,60)	9,86 (4,73)	8,35 (5,32)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	10,66 (3,61)	6,50 (3,46)	4,56 (3,56)	$p_{1-3}=0,038$
Уровень значимости р между группами наблюдения	$p<0,001$	$p=0,001$	$p=0,011$	
Шкала общего клинического впечатления, баллы				
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	4,82 (1,53)	2,35 (1,13)	1,78 (0,78)	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,023$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	3,28 (1,37)	2,31 (1,03)	1,34 (0,41)	$p_{1-3}=0,022$
Уровень значимости р между группами наблюдения	$p<0,001$	NS	NS	
Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), баллы				
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	6,65 (1,53)	3,039 (1,18)	2,06 (1,01)	$p_{1-2}=0,032$ $p_{1-3}=0,017$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	5,69 (1,69)	3,19 (1,20)	1,26 (0,72)	$p_{1-3}=0,018$
Уровень значимости р между группами наблюдения	$p=0,009$	NS	$p=0,045$	

Заключение

Выявленные клинико-anamнестические предикторы рецидивирующего течения глубокого инфильтративного эндометриоза позволяют сформировать персонифицированный

подход на до- и послеоперационном этапе, направленный на профилактику рецидива заболевания, что непосредственно улучшит психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин.

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 № 1 от 24.01.2023 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семенов — разработка концепции и дизайна исследования; А.А. Михельсон, Е.П. Браславская — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; О.А. Мелкозерова, А.А. Михельсон — 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 Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 1 from 24/01/2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Oksana A. Melkozerova, Yuri A. Semenov — development of the concept and design of the study; Anna A. Mikhelson, Elena P. Braslavskaya — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, statistical processing, drafting the manuscript; Oksana A. Melkozerova, Anna A. Mikhelson — editing the manuscript.

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. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 1:40(4):1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
2. Sarria-Santamera A. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare.* MDPI, 2020; 9 (1):29. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010029>
3. Levy AR, Osenenko KM, Lozano-Ortega G, Sambrook R, Jeddi M, Bélisle S, Reid RL. Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2011; 33(8):830-837. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34986-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34986-6)
4. Berlanda N., Vercellini P., Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2010; 22(4):320-325. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e328333bea15>
5. Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Адамян Л. В., Павлович С. В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология.* 2015; 8: 39-46. [Chernukha G. E., Ilyina L. M., Adamyan L. V., Pavlovich S. V. Deep infiltrative endometriosis: postoperative relapses and possible ways to prevent them. *Obstetrics and Gynecology.* 2015; 8:39-46. (In Russ.)]
6. Taylor H. S., Kotlyar A. M., Flores V. A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet.* 2021; 397(10276):839-852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)
7. Peters M, Mikeltadze I, Karro H, Saare M; Estonian Biobank Research Team; Salumets A, Mägi R, Laik T. Endometriosis and irritable bowel syndrome: similarities and differences in the spectrum of comorbidities. *Human Reproduction.* 2022; 37(9): 2186-2196. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac140>
8. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, Vercellini P, Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2021; 303:17-25. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05797-8>
9. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Functional gastrointestinal disorders 2 irritable bowel syndrome. *Lancet.* 2020; 396(10263):1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
10. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017; 57(2):201-205. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000521120.13781.58>

11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутков В.С. Возможности применения Опросника «7х7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(3):24-33.
[Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova E.A., Reichart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S. Possibilities of using the "7x7" Questionnaire (7 symptoms in 7 days) to assess the dynamics of symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; 26(3):24-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33>
12. Yang F, Wu Y, Hockey R; International Endometriosis Genetics Consortium; Doust J, Mishra GD, Montgomery GW, Mortlock S. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. Cell Reports Medicine. 2023;4:11. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101250>
13. Zhu Y, Li Y, Zhang Q, Song Y, Wang L, Zhu Z. Interactions between intestinal microbiota and neural mitochondria: A new perspective on communicating pathway from gut to brain. Frontiers in Microbiology. 2022;13:798917. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.798917>
14. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Human reproduction. 2017; 32(2): 315-324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Браславская Елена Павловна — врач акушер-гинеколог отделения сохранения репродуктивной функции, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: lenabraslavskaya1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7-922-213-26

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора института по науке, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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)-371-24-27, +7-922-219-45-06

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, Заслуженный врач Российской Федерации, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: u-sirius@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-3650>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: + 7 (343) 371 87 68

Elena P. Braslavskaya — obstetrician-gynecologist of Department of reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: lenabraslavskaya1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7-922-213-26-91

Oksana A. Melkozerova — MD, docent, Deputy of Director for Science, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the 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)-371-24-27, +7-922-219-45-06

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, 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
E-mail: u-sirius@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-3650>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: + 7 (343) 371 87 68

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения сохранения репродуктивной функции заведующая отделением гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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

Anna A. Mikhelson — MD, docent, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Department of Gynecology of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the 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

Оригинальная статья

Особенности течения наружного генитального эндометриоза на фоне патологии шейки матки

М.А. Авсеенко, Е.О. Тимерханова, О.А. Мелкозерова, А.А. Михельсон

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. В современной литературе имеется ограниченное количество публикаций, посвященных особенностям течения эндометриоза у пациенток с заболеваниями шейки матки (ШМ), выбору тактики ведения при заболеваниях ШМ и профилактике рецидивов данных заболеваний.

Цель исследования — провести анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных у пациенток репродуктивного возраста с сочетанием доброкачественных заболеваний ШМ и наружного генитального эндометриоза.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 100 женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. Основную группу составили 56 пациенток с сочетанием доброкачественных заболеваний ШМ и наружного генитального эндометриоза. Группу сравнения составили 44 пациентки с наружным генитальным эндометриозом без заболеваний ШМ. Произведена оценка клинико-анамнестических данных, результатов цитологического исследования мазка с ШМ, расширенной кольпоскопии и уровня гормонов АМГ, ФСГ, эстрадиола, выполненных методом иммуноферментного анализа на 2-5 дни менструального цикла. Статистический анализ проведен с использованием программы «SPSS Statistics 26.0».

Результаты исследования. Наружный генитальный эндометриоз в 56% случаев ассоциирован с доброкачественными заболеваниями ШМ, в структуре которых преобладают невоспалительные заболевания (63%). Воспалительные заболевания ШМ отмечены у 16% пациенток, а сочетанная патология ШМ — у 21% женщин с наружным генитальным эндометриозом. Наличие сочетанной патологии ШМ в 83,3% случаев сопровождается эндометриоз-ассоциированным бесплодием, это значимо чаще, чем у пациенток с воспалительными (22,2%) и невоспалительными (42,9%) заболеваниями ШМ, $p < 0,05$. Проведение хирургического лечения эндометриоза не привело к наступлению беременности в течение одного года после операции ни у одной планирующей ее пациентки с сочетанной патологией ШМ (0/11), данный показатель у женщин с невоспалительными заболеваниями ШМ составил 14,3% (4/32), тогда как у 75,0% (3/4) с воспалительными заболеваниями ШМ беременность наступила в течение года после операции, $p < 0,05$. В свою очередь, наличие воспалительных заболеваний ШМ было ассоциировано со значительно меньшим уровнем АМГ ($1,4 \pm 0,5$ нг/мл) по сравнению с пациентками, имеющими невоспалительные заболевания ШМ ($3,0 \pm 0,4$ нг/мл) и сочетанную патологию ШМ ($3,4 \pm 0,5$ нг/мл), $p < 0,017$. Значимое снижение овариального резерва в дальнейшем также может привести к нарушению фертильности у данной категории пациенток.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости комплексной оценки состояния шейки матки у пациенток с генитальным эндометриозом, включая тщательный сбор анамнеза, цитологическое исследование и расширенную кольпоскопию в сочетании с определением вирусоносительства ВПЧ. Своевременные мероприятия по диагностике и лечению заболеваний шейки матки у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием позволят улучшить показатели фертильности у данной категории пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие, наружный генитальный эндометриоз, невоспалительные заболевания шейки матки, воспалительные заболевания шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, хирургическое лечение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Авсеенко М.А., Тимерханова Е.О., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А. Особенности течения наружного генитального эндометриоза на фоне патологии шейки матки. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 95–107. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-95-107>

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: Авсеенко Мария Андреевна — младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: avseenkomaria13@yandex.ru

Получена: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Авсеенко М.А., Тимерханова Е.О., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А., 2024

Original article

Features of the course of external genital endometriosis due to cervical pathology

Maria A. Avseenko, Ekaterina O. Timerchanova, Oksana A. Melkozerova,
Anna A. Mikhelson

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. In modern literature, there is a limited number of publications devoted to the characteristics of the course of endometriosis in patients with cervical diseases (CD), the choice of management tactics for cervical diseases and the prevention of relapses of these diseases.

Objective. To analyze clinical, anamnestic and laboratory data in patients of reproductive age with a combination of benign cervical diseases and external genital endometriosis.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted that included 100 women of reproductive age with external genital endometriosis. The main group consisted of 56 patients with a combination of benign cervical diseases and external genital endometriosis. The comparison group consisted of 44 patients with external genital endometriosis without cervical cancer. An assessment was made of clinical and anamnestic data, the results of a cytological examination of a cervical smear, extended colposcopy and the level of hormones AMH, FSH, estradiol, performed by enzyme immunoassay on days 2-5 of the menstrual cycle. Statistical analysis was carried out using the SPSS Statistics 26.0 program.

Results. External genital endometriosis in 56% of cases is associated with benign cervical diseases, in the structure of which non-inflammatory diseases predominate (63%). Inflammatory diseases of the cervix were observed in 16% of patients, and combined pathology of the cervix was observed in 21% of women with external genital endometriosis. The presence of concomitant cervical pathology in 83.3% of cases is accompanied by endometriosis-associated infertility, this is significantly more common than in patients with inflammatory (22.2%) and non-inflammatory (42.9%) cervical diseases, $p < 0.05$. Surgical treatment of endometriosis did not lead to pregnancy within one year after surgery in any planning patient with concomitant cervical pathology (0/11); this figure in women with non-inflammatory cervical diseases was 14.3% (4/32), whereas in 75.0% (3/4) with inflammatory diseases of the cervix,

pregnancy occurred within a year after surgery, $p < 0.05$. In turn, the presence of inflammatory cervical diseases was associated with a significantly lower level of AMH (1.4 ± 0.5 ng/ml) compared to patients with non-inflammatory cervical diseases (3.0 ± 0.4 ng/ml) and combined cervical cancer pathology (3.4 ± 0.5 ng/ml), $p < 0.017$. A significant decrease in ovarian reserve in the future can also lead to impaired fertility in this category of patients.

Conclusion. The results of the study indicate the need for a comprehensive assessment of the condition of the cervix in patients with genital endometriosis, including a thorough history taking, cytological examination and extended colposcopy in combination with determination of HPV virus carriage. Timely measures for the diagnosis and treatment of cervical diseases in patients with endometriosis-associated infertility will improve fertility rates in this category of patients.

KEYWORDS: infertility, external genital endometriosis, non-inflammatory diseases of the cervix, inflammatory diseases of the cervix, cervical intraepithelial neoplasia, surgical treatment

FOR CITATION: Avseenko M.A., Timerkhanova E.O., Melkozerova O.A., Mikhelson A.A. Features of the course of external genital endometriosis against the background of cervical pathology. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 95–107. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-95-107> (In Russ).

FUNDING: the authors state that there is no sponsorship during the research.

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

CORRESPONDING AUTHOR: Maria A. Avseenko — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher of Federal State Budgetary Institution “Ural Research Institute of Maternity and Child Care” of the Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: avseenk MARIA13@yandex.ru

Received: 20.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которое поражает до 10% женщин репродуктивного возраста. Распространенность эндометриоза у женщин, страдающих бесплодием, достигает 40–50%, что в 10 раз выше, чем в популяции [1,2]. Одной из наиболее актуальных проблем у женщин с эндометриозом, помимо бесплодия и тазовой боли, является проблема рецидива [3]. Согласно клиническим рекомендациям, стратегией первой линии лечения у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, является хирургическое лечение. Однако, даже при качественно выполненном хирургическом вмешательстве частота рецидивов по данным литературы достигает 43%, а спустя 5 лет — у каждой второй женщины наблюдается рецидив заболевания [2,3]. Так, по данным проведенного ранее в НИИ ОММ исследования, частота рецидивов глубокого инфильтративного эндометриоза составила 30%.

Согласно одной из гипотез, патогенез рецидивирования наружного генитального эндометриоза связан с изменениями состава микробиома репродуктивного тракта. При этом персистенция ВПЧ на фоне дисбиоза генитального тракта способствует активации провоспалительных цитокинов, поляризации макрофагов в перитонеальной жидкости,

что изменяет фенотип эндометриальных клеток и способствует прогрессированию эндометриоза [4,5].

Следует отметить, что патология шейки матки в настоящее время является одной из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. По данным различных авторов, частота заболеваний шейки матки в этой возрастной категории находится в пределах от 20,0% до 50,0%. При этом фоновая патология составляют более 80%, предраковая патология (дисплазия эпителия шейки матки) — 18–19%, рак и подозрение на рак — в пределах 1–2%. [6,7,8]. В современной литературе представлено недостаточно данных о влиянии патологии шейки матки на течение генитального эндометриоза и его склонность к рецидивированию. В тоже время, известным фактом является парадигма, объясняющая прогрессирование заболевания нарушением оттока менструальной крови из матки, связанным, например, с пороками развития внутренних половых органов и патологией шейки матки. Данные обстоятельства укладываются в концепцию патогенеза эндометриоза — теорию ретроградной менструации Симпсона [9,10].

Известно, что ведущую роль в патогенезе интраэпителиальной цервикальной неоплазии играет персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ). При этом предметом научной

дискуссии в последние годы является ассоциация между ВПЧ инфекцией и эндометриозом. Большинство авторов отмечают более частую распространенность ВПЧ-инфекции у пациенток с эндометриозом и бесплодием. Исследование Родриго Роша и соавт. (Бразилия, 2019) с участием 60 женщин, перенесших лапароскопию, выявило более частое наличие ВПЧ высокого риска у пациенток с эндометриозом [11,12]. Данные результаты сопоставимы с более ранним исследованием Иранских ученых, которое продемонстрировало более частую встречаемость ВПЧ высокого риска в ткани эндометриом [13]. Таким образом, лечение патологии шейки матки с использованием физико-инструментальных методов, зачастую приводит к обострению течения эндометриоза и его рецидивированию. С другой стороны, при генитальном эндометриозе отмечается замедление репаративных процессов на шейке матки, увеличение частоты рецидивов и отдаленных осложнений [14].

В современной литературе имеется ограниченное количество публикаций, 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 настоящего исследования — провести анализ клиничко-анамнестических и лабораторных данных у пациенток репродуктивного возраста с сочетанием доброкачественных заболеваний ШМ и наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 100 пациенток репродуктивного возраста, которым было проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза в период с 2021 по 2023 гг в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Основную группу составили 56 пациенток с сочетанием доброкачественных заболеваний шейки матки и наружного генитального эндометриоза, из которых в первую подгруппу вошли 9 пациенток с воспалительными заболеваниями шейки матки, вторую подгруппу — 35 женщин с невоспалительными заболеваниями шейки матки и третью подгруппу — 12 пациенток с сочетанием воспалительных и невоспалительных заболеваний шейки матки. Группу сравнения

составили 44 пациентки с наружным генитальным эндометриозом без заболеваний шейки матки. Всем пациентками выполнено клиничко-анамнестическое обследование, которое включало анализ соматического и гинекологического анамнеза, менструальной и репродуктивной функций, физикальное и гинекологическое исследование, а также оценка частоты наступления беременности в течение года после хирургического лечения. Изучены результаты цитологического исследования мазков, взятых с экзо- и эндоцервикса. Оценка состояния влагалищной части шейки матки проводилась с использованием расширенной кольпоскопии. Произведена оценка результатов трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, выполненного в раннюю фолликулярную фазу, с определением наличия аденомиоза, толщины М-ЭХО, наличия и размеров эндометриом яичников, количества антральных фолликулов. Проведена сравнительная оценка уровня половых гормонов в крови: антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), которые были определены на 2-5 дни менструального цикла методом иммуноферментного анализа. На основании протоколов операции определяли тяжесть эндометриоза по классификационной схеме Американского общества фертильности AFS/ASRM (R-AFS), которая подразумевает балльную оценку локализации и размеров эндометриоидных очагов, а также выраженности спаечного процесса органов малого таза.

Произведена статистическая обработка полученных данных. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона). Для сравнения относительных показателей в малых выборках, в случае значений ожидаемого явления менее 10 использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Множественные сравнения проведены с поправкой Бонферрони. Результаты интерпретировали как статистически значимые (отрицание нулевой гипотезы) при значении $p < 0,017$.

Результаты и обсуждение

При оценке частоты встречаемости патологии шейки матки среди пациенток с наружным генитальным эндометриозом было выявлено, что более половины данных пациенток (56%) имели доброкачественные заболевания шейки матки по результатам мазка на онкоцитологию, кольпоскопической картины и данным анамнеза.

В структуре доброкачественной патологии шейки матки у пациенток с наружным генитальным эндометриозом преобладали невоспалительные заболевания шейки матки (эрозия ШМ, лейкоплакия, эндометриоз ШМ, цервикальная интраэпителиальная неоплазия I-III степени, атипичные железистые клетки — AGC), частота которых составила 63% (35/56). Воспалительные заболевания шейки матки (экзо- и эндоцервицит) отмечены у 16% (9/56) пациенток основной группы, а сочетание воспалительных и невоспалительных заболеваний — у 21% (12/56) пациенток (рисунок 1).

Стоит отметить, что исследование цервикального мазка на онкоцитологию и оценка кольпоскопической картины имели различную информационную ценность. Так, по данным цитологического исследования с шейки матки патологическая картина наблюдалась лишь у 17 пациенток основной группы (30,4%), тогда как отклонения по кольпоскопической картине отмечены у 48 женщин (85,7% пациенток основной группы). 13 пациенток основной группы (23,2%) сообщили о заболеваниях шейки матки в анамнезе, потребовавших хирургического лечения. Данные результаты говорят о необходимости комплексной оценки состояния шейки матки у пациенток с генитальным эндометриозом, включая тщательный сбор анамнеза, цитологическое исследование цервикального мазка и расширенную кольпоскопию.

Пациентки групп наблюдения были сопоставимы по возрасту и антропометрическим данным (таблица 1). Средний возраст пациенток основной группы составил $34,2 \pm 5,4$ лет, в группе сравнения — $32,0 \pm 4,7$ лет, $p > 0,05$. Средний индекс массы тела у женщин основной группы составил $22,5 \pm 3,6$ кг/м², в группе сравнения — $22,5 \pm 3,7$ кг/м², $p > 0,05$.

Не было выявлено значимых различий в особенностях социального статуса и структуре жалоб между пациентками групп наблюдения. При анализе соматической патологии в группах наблюдения было выявлено, что болезни желудочно-кишечного тракта встречались значимо чаще у пациенток с сочетанием наружного генитального эндометриоза и патологии шейки матки (26,8%) в сравнении с пациентками без патологии шейки матки (9,1%), $p < 0,05$. Также у пациенток основной группы значимо чаще (в 17,9% случаев) выявлялись заболевания мочевыделительной системы, чем у пациенток группы сравнения (в 2,3% случаев), $p < 0,05$ (таблица 2).

Стоит отметить, что данный показатель оказался повышенным преимущественно за счет пациенток с воспалительными заболеваниями шейки матки, у которых он составил 44,5%, что было значимо выше, чем у женщин с невоспалительными заболеваниями шейки матки (8,6%), $p < 0,05$ (таблица 3). Также у пациенток данной когорты в 33,3% случаев отмечались хронические дерматологические болезни, тогда как у пациенток с другими заболеваниями шейки матки данных заболеваний выявлено не было, $p < 0,05$. По-видимому, это может объясняться общими патогенетическими механизмами развития данных заболеваний, включая наличие инфекционного агента, а также ослабление иммунного ответа, приводящих к нарушению естественного состава микробиота и развитию воспалительного процесса.



Рисунок 1. Структура доброкачественной патологии шейки матки у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Figure 1. Structure of benign pathology of the cervix in patients with genital endometriosis

Таблица 1. Средний возраст и антропометрические данные пациенток исследуемых групп
Table 1. Average age and anthropometric data of patients of the studied groups

Показатели	Основная группа (n=56)			Группа сравнения (n=44)	Уровень значимости различий, р
	Воспалительные заболевания ШМ (n=9)	Невоспалительные заболевания ШМ (n=35)	Сочетанная патология ШМ (n=12)		
Возраст, лет	31,5±5,2	32,7±4,8	30,5±4,4	32,0±4,7	NS
Масса тела, кг	60,1±7,0	58,8±9,8	67,0±12,7	62,3±11,8	NS
Рост, см.	164,3±2,0	162,9±6,0	167,4±5,1	166,0±6,7	NS
ИМТ	22,3±2,7	22,1±3,6	23,9±4,5	22,5±3,7	NS

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); NS — различия статистически не значимы (p>0.05)
Note. Data are presented as mean and standard deviation (M±SD); NS — differences are not statistically significant (p>0.05).

Таблица 2. Структура сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток групп наблюдения
Table 2. Structure of concomitant extragenital diseases in patients from observation groups

Группа заболеваний (код МКБ-10)	Основная группа (n=56)		Группа сравнения (n=44)		χ^2 **	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
Заболевания сердечно-сосудистой системы (I00-I99)	3	5,4	1	2,3	0,938	0,333	2,434	0,244	24,245
Заболевания эндокринной системы (E00-E90)	5	8,9	2	4,5	0,210	0,647	2,059	0,380	11,157
Ожирение (E66)	3	5,4	1	2,3	0,071	0,790	2,434	0,244	24,245
Заболевания желудочно-кишечного тракта (K00-K93)	15	26,8	4	9,1	3,929	0,048*	3,659	1,118	11,976
Заболевания мочевыводящей системы (N00-N99)	10	17,9	1	2,3	4,625	0,032*	9,348	1,148	76,129
Заболевания молочной железы (N60-N64)	1	1,8	1	2,3	0,299	0,585	0,782	0,048	12,862
Заболевания органов зрения (H00-H59)	5	8,9	4	9,1	0,105	0,747	0,980	0,247	3,891
Заболевания крови (D50-D89).	3	5,4	4	9,1	0,110	0,741	0,566	0,120	2,673
Заболевания кожи (L00-L99)	3	5,4	1	2,3	0,071	0,790	2,434	0,244	24,245

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений; * — различия статистически значимы; ** — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса.
Note. Data are presented as absolute (n) and relative (%) values; * — differences are statistically significant; ** — chi-square test with Yates correction.

Несмотря на то, что частота ожирения значимо не различалась у пациенток основной группы (5,4%) и группы сравнения (2,3%, p>0,05), данный показатель значимо чаще отмечался у женщин с генитальным эндометриозом и сочетанной патологией шейки матки (25,0%), тогда как у пациенток с изолированными воспалительными и невоспалительными заболеваниями шейки матки ожирения отмечено не было, p<0,05. Данный факт может подтверждать важную роль гиперэстрогении, сопутствующей ожирению, в развитии

Таблица 3. Структура соматической патологии у пациенток основной группы в зависимости от характера патологии шейки матки
Table 3. Structure of somatic pathology in patients of the main group, depending on the nature of the cervical pathology

Группа заболеваний (код МКБ-10)	Воспалительные заболевания ШМ (n=9)		Невоспалительные заболевания ШМ (n=35)		Сочетанная патология ШМ (n=12)		Уровень значимости различий, p**
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (I00-I99)	0	0,0	2	5,7	1	8,3	NS
Заболевания эндокринной системы (E00-E90)	1	11,1	1	2,9	3	25,0	NS
Ожирение (E66)	0	0,0	0	0,0	3	25,0	P ₁₋₂ =1,0 P ₁₋₃ =0,323 P ₂₋₃ =0,018*
Заболевания желудочно-кишечного тракта (K00-K93)	3	33,3	11	31,4	2	16,6	NS
Заболевания мочевыводящей системы (N00-N99)	5	55,5	3	8,6	2	16,6	P ₁₋₂ =0,006* P ₁₋₃ =0,161 P ₂₋₃ =0,809
Заболевания молочной железы (N60-N64)	0	0,0	1	2,9	0	0,0	NS
Заболевания органов зрения (H00-H59)	1	11,1	2	5,7	2	16,6	NS
Заболевания крови (D50-D89).	0	0,0	2	5,7	1	8,3	NS
Заболевания кожи (L00-L99)	3	33,3	0	0,0	0	0,0	P ₁₋₂ =0,006* P ₁₋₃ =0,126 P ₂₋₃ =1,0

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений; * — различия статистически значимы; ** — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса; NS — различия статистически не значимы ($p>0,05$).
Note. Data are presented as absolute (n) and relative (%) values; * — differences are statistically significant; ** — chi-square test with Yates correction; NS — differences are not statistically significant ($p>0,05$).

и прогрессировании заболеваний шейки матки, ассоциированных с генитальным эндометриозом.

Частота курения значимо не различалась между пациентками основной группы (14,3%) и группы сравнения (6,8%), $p>0,05$. Среди пациенток с воспалительными заболеваниями шейки матки не было курящих женщин, тогда как в группе невоспалительных заболеваний их доля составила 17,1%, а в группе сочетанной патологии шейки матки 16,7%, однако разница не достигла статистической значимости, $p>0,05$. Возраст начала половой жизни, возраст менархе, продолжительность менструального цикла и продолжительность менструального

кровотечения не различались у пациенток исследуемых групп, $p>0,05$.

Около половины пациенток как основной группы (57,1%), так и группы сравнения (52,3%) имели беременности в анамнезе ($p>0,05$), которые закончились родами у 35,7% пациенток основной группы и 50% пациенток группы сравнения ($p>0,05$, таблица 4). При этом пациентки основной группы с невоспалительными заболеваниями шейки матки значимо чаще имели в анамнезе беременности (65,7%), чем пациентки с сочетанной патологией шейки матки (25%), $p<0,05$ (таблица 5). Стоит отметить, что родами закончились беременности лишь у 11,1% пациенток с воспалительными

Таблица 4. Акушерско-гинекологический анамнез пациенток групп наблюдения
Table 4. Obstetric and gynecological history of patients in observation groups

Показатели	Основная группа (n=56)		Группа сравнения (n=44)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
Беременности в анамнезе	32	57,1	23	52,3	0,236	0,628	1,217	0,550	2,693
Роды в анамнезе	20	35,7	22	50	2,064	0,151	0,556	0,248	1,243
Самопроизвольные роды	16	28,6	7	15,9	1,573**	0,210	2,114	0,782	5,715
Кесарево сечение	4	7,1	15	34,1	9,942**	0,002*	0,149	0,045	0,490
Медицинский аборт	9	16,1	6	13,6	0,003**	0,956	1,213	0,396	3,710
Самопроизвольный выкидыш	3	5,4	1	2,3	0,071**	0,790	2,434	0,244	24,245
Неразвивающаяся беременность	9	16,1	1	2,3	3,792**	0,015	8,234	1,001	67,714
Эктопическая беременность	1	1,8	2	4,5	0,045**	0,832	0,382	0,033	4,354
Инструментальная ревизия полости матки	20	35,7	6	13,6	5,148**	0,024*	3,519	1,269	9,756
Бесплодие	27	48,2	22	50,0	0,008	0,931	0,931	0,423	2,051

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений; * — различия статистически значимы; ** — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Note. Data are presented as absolute (n) and relative (%) values; * — differences are statistically significant; ** — chi-square test with Yates correction.

заболеваниями шейки матки и 8,3% пациенток с сочетанной патологией шейки матки, что было значимо ниже, чем у женщин с невоспалительными болезнями шейки матки (51,4%), $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание значимо меньшая частота родов путем операции кесарево сечение у пациенток основной группы (7,1%), чем в группе сравнения (34,1%), $p < 0,05$. При этом частота самопроизвольных родов в анамнезе значимо чаще отмечена в группе пациенток с невоспалительными заболеваниями шейки матки (40,5%) по сравнению с женщинами с воспалительной (0,0%) и сочетанной патологией шейки матки (8,3%), $p < 0,05$.

Большая частота самостоятельных родов в анамнезе у пациенток с невоспалительными заболеваниями шейки матки может указывать на то, что травматизация шейки матки при самопроизвольных родах служит одним из пусковых механизмов развития ее патологии. Наличие же сочетанной патологии шейки матки может вести к нарушению фертильности, что проявляется снижением частоты наступления беременности и родов у пациенток данной когорты.

Помимо этого, пациентки с сочетанной патологией шейки матки имели значимо большую

частоту неразвивающихся беременностей в анамнезе (41,7%) по сравнению с женщинами, имеющими изолированно невоспалительные заболевания шейки матки (8,6%), $p < 0,05$. Обращает на себя внимание значимо большая частота инструментальных ревизий полости матки по поводу медицинского прерывания или самопроизвольного прерывания беременности малого срока у пациенток основной группы (35,7%), чем в группе сравнения (13,6%), $p < 0,05$, что еще раз подтверждает значимую роль травматизации шейки матки в развитии ее патологии.

Высокая частота бесплодия, ассоциированная с эндометриозом, наблюдалась во всех группах исследования и значимо не различалась у пациенток основной группы (48,2%) и группы сравнения (50,0%), $p > 0,05$. Однако, отмечается значимо большая частота бесплодия у пациенток с сочетанной патологией шейки матки (88,3%) по сравнению с группой воспалительных (22,2%) и невоспалительных (42,9%) заболеваний, $p < 0,05$.

Не было выявлено значимых различий по частоте встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе между пациентками основной группы и группы сравнения. Однако, воспалительные заболевания органов малого

Таблица 5. Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток основной группы в зависимости от характера патологии шейки матки
Table 5. Obstetric and gynecological history in patients of the main group, depending on the nature of the cervical pathology

Группа заболеваний (код МКБ-10)	Воспалительные заболевания ШМ (n=9)		Невоспалительные заболевания ШМ (n=35)		Сочетанная патология ШМ (n=12)		Уровень значимости различий, p**
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Беременности в анамнезе	6	66,7	23	65,7	3	25,0	P ₁₋₂ =0,734 P ₁₋₃ =0,144 P ₂₋₃ =0,035*
Роды в анамнезе	1	11,1	18	51,4	1	8,3	P ₁₋₂ =0,030* P ₁₋₃ =0,592 P ₂₋₃ =0,023*
Самопроизвольные роды	0	0,0	15	40,5	1	8,3	P ₁₋₂ =0,043* P ₁₋₃ =0,883 P ₂₋₃ =0,030*
Кесарево сечение	1	11,1	3	8,5	0	0,0	NS
Медицинский аборт	1	11,1	8	22,9	0	0,0	NS
Самопроизвольный выкидыш	1	11,1	2	5,7	0	0,0	NS
Неразвивающаяся беременность	1	11,1	3	8,6	5	41,7	P ₁₋₂ =0,680 P ₁₋₃ =0,296 P ₂₋₃ =0,029*
Эктопическая беременность	1	11,1	0	0,0	0	0,0	NS
Инструментальная ревизия полости матки	3	33,3	12	34,3	5	41,7	NS
Бесплодие	2	22,2	15	42,9	10	83,3	P ₁₋₂ =0,454 P ₁₋₃ =0,019* P ₂₋₃ =0,037*

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений; * — различия статистически значимы; ** — критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса; NS — различия статистически не значимы (p>0,05).

Note. Data are presented as absolute (n) and relative (%) values; * — differences are statistically significant; ** — chi-square test with Yates correction; NS — differences are not statistically significant (p>0,05).

таза закономерно чаще встречались у пациенток основной группы с воспалительной патологией шейки матки (3/9; 33,3%), тогда как в группах женщин с невоспалительными заболеваниями шейки матки и сочетанной патологией шейки матки данные заболевания в анамнезе отсутствовали, p<0,05. Также в данной группе пациенток значимо чаще выявлялся аденомиоз (6/9; 66,7%), чем у пациенток с невоспалительными болезнями (10/35; 28,6%) и сочетанной патологией шейки матки (3/12; 25%), p<0,05.

При оценке уровня половых гормонов у пациенток с наружным генитальным эндомет-

риозом не было выявлено значимых различий в сывороточном уровне эстрадиола в сыворотке крови между пациентками основной группы (147,9±9,6 пг/мл) и группы сравнения (153,9±16,7 пг/мл), p>0,05 (таблица 6). Однако, обращает на себя внимание значимо больший уровень эстрадиола в крови у пациенток с невоспалительными заболеваниями (161,6±10,4 пг/мл) и сочетанной патологией шейки матки (160,2±10,2 пг/мл) по сравнению с женщинами с воспалительными заболеваниями шейки матки (119,7±8,4 пг/мл), p<0,017 (таблица 7). Таким образом, в основе развития и прогрессирования невоспалительных заболеваний

Таблица 6. Сывороточный уровень половых гормонов у пациенток в группах наблюдения
Table 6. Serum levels of sex hormones in patients in observation groups

Показатели	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=44)	Уровень значимости различий, р
Антимюллеров гормон, нг/мл	2,8±0,3	1,8±0,4	0,048*
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	8,1±0,8	8,1±1,8	NS
Эстрадиол, пг/мл	147,9±9,6	153,9±16,7	NS

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); * — различия статистически значимы; NS — различия статистически не значимы (p>0,05)
Note. Data are presented as mean and standard deviation (M±SD); NS — differences are not statistically significant (p>0,05).

Таблица 7. Сывороточный уровень половых гормонов у пациенток основной группы в зависимости от характера патологии шейки матки
Table 7. Serum levels of sex hormones in patients of the main group, depending on the nature of the cervical pathology

Показатели	Воспалительные заболевания ШМ (n=9)	Невоспалительные заболевания ШМ (n=35)	Сочетанная патология ШМ (n=12)	Уровень значимости различий, р
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,4±0,5	3,0±0,4	3,4±0,5	P ₁₋₂ =0,016* P ₁₋₃ =0,011* P ₂₋₃ =0,535
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	6,6±0,6	8,3±1,2	8,6±1,5	NS
Эстрадиол, пг/мл	119,7±8,4	161,6±10,4	160,2±10,2	P ₁₋₂ =0,003* P ₁₋₃ =0,007* P ₂₋₃ =0,924

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); * — различия статистически значимы (p<0,017 с учетом поправки Бонферрони); NS — различия статистически не значимы (p>0,05)
Note. Data are presented as mean and standard deviation (M±SD); NS — differences are not statistically significant (p>0,05).

шейки матки при эндометриозе может лежать гиперэстрогения.

Несмотря на то, что пациентки основной группы имели значимо более высокий уровень антимюллерова гормона в крови (2,8±0,3 нг/мл), чем пациентки группы сравнения (1,8±0,4 нг/мл), данный показатель был значимо ниже у женщин с воспалительными заболеваниями шейки матки (1,4±0,5 нг/мл) по сравнению с остальными пациентками основной группы (3,0±0,4 нг/мл в группе невоспалительных заболеваний и 3,4±0,5 нг/мл в группе сочетанной патологии шейки матки), p<0,017. Выявленные особенности могут быть обусловлены компроментацией овариального резерва у данных пациенток перенесенными острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза и хроническим воспалительным процессом. Не было выявлено значимых различий в сывороточном уровне фолликулостимулирующего гормона у пациенток исследуемых групп.

При оценке степени тяжести наружного генитального эндометриоза по классификации

Американского общества фертильности (rAFS) у пациенток исследуемых групп не было выявлено значимых различий в степени распространенности эктопических очагов и общей балльной оценке. Однако, у пациенток с воспалительными заболеваниями шейки матки отмечена большая балльная оценка тяжести спаечного процесса по классификации rAFS (28,5±3,5 баллов) по сравнению с группой невоспалительных заболеваний (20,8±3,0 баллов) и сочетанной патологии шейки матки (20,5±2,0 баллов), p<0,017.

Среди пациенток, которые планировали беременность в течение одного года после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза, она наступила лишь у 14,0% (7/50) пациенток основной группы, что было значимо меньше, чем в группе сравнения (12/32; 37,5%), p<0,05. Данная разница была выраженной за счет групп женщин с невоспалительными заболеваниями шейки матки, частота наступления беременности у которых составила 14,3% (4/32), а также группы

женщин с сочетанной патологией шейки матки, в которой беременность не наступила ни у одной пациентки ее планирующей (0/11), в отличие от женщин с воспалительными заболеваниями шейки матки, частота наступления беременности у которых составила 75,0% (3/4), $p < 0,05$. Полученные результаты свидетельствуют о значимом негативном влиянии невоспалительных заболеваний и сочетанной патологии шейки матки на фертильность у пациенток репродуктивного возраста после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

Заключение

Таким образом, наружный генитальный эндометриоз в 56% случаев ассоциирован с доброкачественными заболеваниями ШМ, в структуре которых преобладают невоспалительные заболевания, реже встречаются воспалительные заболевания ШМ и сочетанная патология ШМ. Механическое повреждение цервикального эпителия в результате инструментальных ревизий полости матки, а также его травматизация во время самостоятельных родов могут служить факторами риска развития доброкачественных заболеваний шейки матки у пациенток с генитальным эндометриозом.

Наличие сочетанной патологии шейки матки ассоциировано с нарушением репродуктивной

функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, что проявляется большей частотой бесплодия и неразвивающихся беременностей у данной когорты женщин по сравнению с пациентками, имеющими изолированно воспалительные и невоспалительные заболевания шейки матки. Пациентки с невоспалительными заболеваниями ШМ и ее сочетанной патологией на фоне зарегистрированной гиперэстрогеннии демонстрируют низкие показатели восстановления фертильности после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. В свою очередь, наличие воспалительных заболеваний ШМ ассоциировано со значимым снижением овариального резерва у пациенток с эндометриозом, что в дальнейшем также может привести к нарушению фертильности у данной категории пациенток.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости комплексной оценки состояния шейки матки у пациенток с генитальным эндометриозом, включая тщательный сбор анамнеза, цитологическое исследование и расширенную кольпоскопию в сочетании с определением вирусносительства ВПЧ. Своевременные мероприятия по диагностике и лечению заболеваний шейки матки у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием позволят улучшить показатели фертильности у данной категории пациенток.

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 № 5 от 08.11.2023 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

О.А. Мелкозерова, А.А. Михельсон — разработка концепции и дизайна исследования; М.А. Авсеенко — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Е.О. Тимерханова, О.А. Мелкозерова — редактирование рукописи.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data confirming the conclusions of this study can be obtained from the contact author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the article have been statistically reviewed.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted research complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), Protocol No. 5 dated 08/11/2023G.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Oksana A. Melkozerova, Anna A. Mikhelson — development of the concept and design of the study; Maria A. Avseenko — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, statistical processing, drafting the manuscript; Ekaterina O. Timerkhanova, Oksana A. Melkozerova — 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 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. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. Гинекология. 2021; 23(2): 117–124. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Bekulova M.A. Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy. Gynecology. 2021; 23(2): 117–124. (In Russ., English abstract)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200741>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эндометриоз. Клинические рекомендации. — М.; 2020. [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Endometrioz. Klinicheskie rekomendacii [Endometriosis. Clinical guidelines]. — М.; 2020. (In Russ.)]
3. Solle M., Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the recto-vaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 2019; 68(4): 585–96. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00191-x)
4. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Yamaguchi N., Katamine S., Matsuyama T., Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. Fertil. Steril. 2019; 94(7):2860–3.e3. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.22-29>
5. Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E., Brocal V.P., Dinleyici E.C., 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>
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. — М.; 2020. [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Cervikal'naya intraepitelial'naya neoplaziya, eroziya i ek-tropion shejki матки. Klinicheskie rekomendacii [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical guidelines]. — М.; 2020. (In Russ.)]
7. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей. 2016; 832 с. [Rogovskaya S. I., Lipova E. V. Sheika матки, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrekciya: Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachei. [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: A guide for practitioners]. 2016; 832 s. (In Russ.)].
8. Uehara T, Yoshida H, Kondo A, Kato T. A case of cervical adenocarcinoma arising from endometriosis in the absence of human papilloma virus infection. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(3):536–541. <https://doi.org/10.1111/jog.14181>
9. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. Am J Pathol. 1927;3(2): 93–110.
10. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14(2):422–469.
11. Moslehi Z, Derakhshan R, Chaichian S, Mehdizadeh Kashi A, Sabet B, Rokhghireh S. Correlation of High-Risk Human Papilloma Virus with Deep Endometriosis: A Cross-Sectional Study. Biomed Res Int. 2023;(11):6793898. <https://doi.org/10.1155/2023/6793898>
12. Rocha RM, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. The high-risk human papillomavirus continuum along the female reproductive tract and its relationship to infertility and endometriosis. Reprod Biomed Online. 2019;38(6):926–937. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.032>
13. Heidarpour M, Derakhshan M, Derakhshan-Horeh M, Kheirollahi M, Dashti S. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(1):135–139. <https://doi.org/10.1111/jog.13188>
14. Качалина О.В., Сергеева А.А. Эндометриоз шейки матки: профилактические и лечебные возможности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(1):86–90. [Kachalina OV, Sergeeva AA. Cervical endometriosis: preventive and curative options. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2023;23(1):86–90. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush20232301186>
15. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Zervou MI, Krithinakis K, Kalogiannidis I, Goulielmos GN. Coexistence of cervical endometriosis with premalignant and malignant gynecological pathologies: report on a series of 27 cases. Women Health. 2021;61(9):896–901. doi: <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.1991073>
16. Monist M, Lewkowicz D, Piętak P, Pilewska-Kozak A, Man YG, Semczuk A. Synchronously occurring endometrioid carcinomas of the uterine corpus and uterine cervix preceded by different precancerous lesions: A case study and a literature review. Pathol Res Pract. 2023;245:154452. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154452>
17. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol. 2013 Jan;32(1):76–115.
18. Lee, Y.J., D. Kim, H.S. Kim et al. Integrating a next generation sequencing panel into clinical practice in ovarian cancer. Yonsei Med J. — 2019. — Vol.60, № 10. — P. 914–923. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.10.914>
19. Mary T Galgano 1, Philip E Castle, Kristen A Atkins, William K Brix, Sarah R Nassau, Mark H Stoler et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. The American journal of surgical pathology. — 2010. — T. 34. — No. 8. — C. 1077. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4>
20. Rodriguez-Urrego PA, Dulcey-Hormiga IC, Barrera-Herrera LE, Suarez-Zamora DA, Palau-Lazaro MA, Buritica-Cifuentes C. Endometriosis mimicking glandular atypia in a cervical cytology. J Cytol. 2017;34(1):61–63. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-9371.197624>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Авсеенко Мария Андреевна — младший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции, очный аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: avseenkomaria13@yandex.ru
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Тимерханова Екатерина Олеговна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отдела сохранения репродуктивной функции, заведующая гинекологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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

Maria A. Avseenko — Junior 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 the Russian Federation
E-mail: avseenkomaria13@yandex.ru
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Ekaterina O. Timerkhanova — M.N., 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 the Russian Federation
E-mail: cat93_07@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3035-2862>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Oksana A. Melkozerova — MD, Deputy Director for Scientific Work of the of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Anna A. Mikhelson — MD, Associate Professor, Head of the Scientific Department for the Preservation of Reproductive Function, Head of the Gynecological Department of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: ann_tolmik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Роль факторов микроокружения преовуляторного ооцита в патогенезе «бедного» ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения

Э.Р. Джаилова, Н.В. Башмакова, И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева

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. «Бедный» овариальный ответ на контролируемую овариальную стимуляцию в циклах ЭКО зависит, среди прочих факторов, от биохимического состава микроокружения фолликула. Современные исследования подчеркивают взаимосвязь между содержанием регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза, с оксидативным стрессом и качеством зрелых ооцитов. Однако в литературе отсутствует единое мнение о влиянии регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенных факторов на фолликулогенез и их роли в патогенезе «бедного» ответа яичников.

Цель исследования. Оценить содержание биохимических факторов и регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах ЭКО в сравнении с аналогичными показателями у женщин, характеризующихся нормальным овариальным ответом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное когортное сравнительное исследование, в котором приняли участие 56 пациенток, включенных в программу ЭКО. Критерием когортного разделения женщин являлся ответ яичников на контролируемую стимуляцию овуляции в рамках цикла ЭКО. Пациентки с «бедным» ответом яичников ($n=32$) были отнесены к основной группе, с нормальным ответом яичников ($n=24$) — к группе сравнения. Образцы фолликулярной жидкости пациенток из основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумуляного комплекса внутри фолликула. Был проведен анализ биохимических и растворимых регуляторных факторов фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» ответом яичников и с нормальным ответом яичников после завершения контролируемой овариальной стимуляции. Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики. Критический уровень значимости различий: $p \leq 0,05$.

Результаты. Уровни мочевины, глюкозы, ЛПВП, ТАОС в фолликулярной жидкости (ФЖ) без ооцит-кумуляного комплекса (ОКК) у пациенток с «бедным» ответом яичников были статистически значимо выше, чем в ФЖ пациенток из группы сравнения. Уровни билирубина, ЛГД и мочевой кислоты в ФЖ без ОКК женщин из основной группы — статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения, $p < 0,05$. Показатели VEGF-A, VEGFR-2 в ФЖ без ОКК пациенток с «бедным» ответом были статистически значимо ниже, чем у пациенток с нормальным ответом яичников, в то время как уровень NO_2 эндогенного в ФЖ без ОКК у пациенток с «бедным» ответом был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, $p < 0,05$.

Заключение. Отсутствие ооцит-кумуляного комплекса в преовуляторном фолликуле при «бедном» ответе яичников на стимуляцию ассоциируется с нарушением процессов васкуляризации, установленным на основании снижения про- и противоангиогенных факторов (VEGF-A, VEGFR-2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: овариальный резерв, фолликулярная жидкость, ооцит, окислительный стресс, нитрооксидативный стресс, оксид азота, васкулоэндотелиальный фактор роста

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А. Роль факторов микроокружения преовуляторного ооцита в патогенезе «бедного» ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024;1(1):108–116. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-108-116>

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: Джалилова Эльмира Рафиковна — врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>

Получена: 27.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., 2024

Original article

The role of microenvironmental factors in the pre-ovulatory oocyte in the pathogenesis of "poor" ovarian response to in vitro fertilization (IVF) programs

El'mira R. Dzhililova, Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva

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. The "poor" response to ovarian stimulation during IVF (in vitro fertilization) cycles depends on various factors, including the biochemical composition of the follicle microenvironment. Recent studies have focused on the relationship between vascular tone regulators, angiogenic factors, oxidative stress, and the quality of oocytes. Despite this, there is still no consensus on the exact effect of these factors on folliculogenesis or their role in "poor" responses.

Objective. To evaluate the content of biochemical factors and regulators of vascular tone and angiogenesis in follicular fluid in patients with a "poor" ovarian response to stimulation in IVF programs, compared to similar indicators in women with a normal ovarian response.

Materials and methods. An open prospective cohort study was conducted, including 56 patients who were part of the IVF program. The criterion for separating the cohort of women was their response to controlled ovarian stimulation during the IVF cycle. Women with a "poor" response (n=32) were placed in the main group, while those with a normal response (n=24) were in the comparison group. Follicular fluid samples from women with a "poor" response were divided into two subgroups based on the presence or absence of an oocyte-cumulus complex in the follicle. The biochemical and soluble regulatory factors in follicular fluid were analyzed in both groups after controlled ovarian stimulation was completed. Statistical analysis of the data was done using methods from variation statistics. A critical level of significance for the differences was set at $p \leq 0.05$.

Result. The levels of urea, glucose, high-density lipoprotein, and total antioxidant status

(TAOS) in follicular fluid (FF) from patients with a "poor" ovarian response were statistically significantly higher compared to those in the control group. The levels of bilirubin, low-density lipoprotein, and uric acid were also significantly lower in VF from patients in the main group compared to the control group, $p < 0.05$. The indices of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and vascular endothelial growth receptor-2 (VEGFR-2) in FF from women with a "poor" response were significantly lower than those from patients with a normal response, while the levels of endogenous nitric oxide were significantly higher in the former group compared to the latter, $p < 0.05$.

Conclusion. The absence of an oocyte-cumulus complex in the pre-ovulatory follicle, which is associated with a "poor" response of the ovary to stimulation, is likely due to a disruption in vascularization processes. This is supported by a decrease in the levels of pro- and anti-angiogenic factors, such as VEGF-A and VEGFR-2.

KEYWORDS: ovarian reserve, follicular fluid, oocyte, oxidative stress, nitro-oxidative stress, nitric oxide, vascular endothelial growth factor

FOR CITATION: Dzhaliyova E.R., Bashmakova N.V., Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Pestryaeva L.A. The role of microenvironmental factors in the pre-ovulatory oocyte in the pathogenesis of "poor" ovarian response to in vitro fertilization (IVF) programs. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 108–116. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-108-116> (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: El'mira R. Dzhaliyova — obstetrician-gynecologist of the Department of Assisted Reproductive Technologies, graduate student of 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. E-mail: vjp.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>

Received: 27.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

«Бедный» ответ яичников (БОЯ) на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) в цикле ЭКО представляет собой одну из наиболее распространенных причин бесплодия — у трети пациенток, вступающих в программы ЭКО, диагностирован данный диагноз.

Факторами риска, способствующими истощению яичников и «бедному» их ответу на гормональную стимуляцию, являются поздний репродуктивный возраст, ожирение, оперативные вмешательства на органах малого таза, эндометриоз, наличие аутоиммунных и системных заболеваний, химиотерапия, генетическая предрасположенность.

В числе прочих факторов, способных оказывать влияние на результаты программ ВРТ, находится микроокружение созревающего ооцита. За последнее десятилетие опубликованы результаты исследований, демонстрирующие роль биохимического профиля фолликулярной жидкости (ФЖ) в процессах роста и созревания ооцитов. Большинство работ констатирует связь неоптимального ответа на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ с нарушением гормонального профиля фолликулярной жидкости [1-3]. Некоторые авторы подчеркивают наличие связи «бедного» ответа яичников

и оксидативного стресса, нарушения процессов апоптоза клеток тканевого микроокружения, изменения содержания регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза [4-6].

Причины отсутствия ооцит-кумулюсного комплекса (ОКК) в преовуляторном фолликуле также остаются до конца не изученными. Ряд авторов отмечает наличие связи между микроокружением ооцита, в том числе факторов, регулирующих сосудистый тонус и процессы ангиогенеза [7-8], и наличием ОКК. Кроме того, известно, что оксид азота в небольших объемах выполняет функции вазодилатора, в то время как его повышенный уровень ассоциирован с нитрооксидативным стрессом и ненаступлением беременности [8-9].

Таким образом, изучение факторов, способствующих процессам васкуляризации и ангиогенеза в растущем фолликуле, а также оценка биохимических показателей, отражающих уровень оксидативного стресса, и их влияние на ответ яичников при КОС, является актуальным направлением для исследования.

Цель исследования. Оценить содержание биохимических факторов и регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах

ЭКО в сравнении с аналогичными показателями у женщин, характеризующихся нормальным овариальным ответом.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное когортное сравнительное исследование, в котором приняли участие 56 пациенток, включенных в программу ЭКО. Критерием когортного разделения женщин являлся ответ яичников на контролируемую стимуляцию овуляции в рамках цикла ЭКО. Пациентки с «бедным» ответом яичников ($n=32$) были отнесены к основной группе, с нормальным ответом яичников ($n=24$) — к группе сравнения.

Был проведен анализ биохимических и растворимых регуляторных факторов фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» ответом яичников и с нормальным ответом яичников. Забор и анализ фолликулярной жидкости осуществлялись в день трансвагинальной пункции после завершения контролируемой овариальной стимуляции.

С целью определения влияния микроокружения на формирование и рост фолликула, образцы ФЖ пациенток из основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумулюсного комплекса внутри фолликула: 1 подгруппа — фолликул без ОКК; 2 подгруппа — фолликул с ОКК. В фолликулярной жидкости пациенток из группы сравнения ОКК присутствовал во всех образцах (3 подгруппа).

Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики. В случае нормального распределения признака данные представляли в виде средней величины (M) и среднеквадратичного отклонения (sd). В случае, когда распределение признака отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей). Критический уровень значимости различий: $p \leq 0,05$

Результат

Группы были сопоставимы практически по всем анамнестическим данным, за исключением уровня антимюллерова гормона (уровень в основной группе был в 3 раза ниже, чем в группе сравнения, $p < 0,001$) и преобладания заболевания шейки матки ($p = 0,02$) и неразвивающейся беременности в анамнезе ($p < 0,001$) в анамнезе у пациенток основной группы.

Анализ биохимического профиля ФЖ пациенток исследуемых групп позволил выявить ряд статистически значимых отличий в уровне

ряда показателей, в том числе уровня антиоксидантной активности (таблица 1).

В результате оценки факторов, регулирующих процессы ангиогенеза, выявлены статистически значимые различия между содержанием VEGF-A и sVEGFR-2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) и ФЖ с ОКК группы сравнения (3-й подгруппы). Полученные результаты приведены в таблице 2.

Обсуждение

Уровень мочевины в ФЖ среди пациенток с «бедным» ответом яичников (подгруппы 1, 2) был статистически значимо выше, чем у пациенток с нормальным ответом яичников ($p_{1-3} = 0,029$; $p_{2-3} = 0,046$). Мочевина как продукт белкового катаболизма, за счет высвобождения активных форм кислорода и окислительной стимуляции, способна оказывать токсический эффект на процессы созревания ооцитов и формирования эмбрионов, а также способствовать развитию окислительного стресса.

При оценке содержания общего билирубина в ФЖ пациенток исследуемых групп выявлена следующая тенденция: в подгруппах «бедного» ответа яичников наблюдаются меньшие значения общего билирубина по сравнению с 3 подгруппой ($p_{1-3} = 0,032$; $p_{2-3} = 0,006$). Принимая во внимание антиоксидантную роль билирубина, можно предположить, что его повышенный расход связан с уровнем антиоксидантной активности, направленной на снижение окислительных процессов в фолликуле.

Уровень глюкозы в ФЖ пациенток подгруппы 1 оказался статистически значимо выше, чем аналогичный показатель в подгруппе 3 ($p_{1-3} = 0,036$). При этом показатели в подгруппах 2 и 3 практически не отличались ($p_{2-3} = 0,59$). Можно предположить, что расход глюкозы и, как следствие, меньшие концентрации глюкозы в ФЖ, содержащей ооцит, были связаны с ее интенсивным использованием при росте фолликулов.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в ФЖ пациенток с «бедным» ответом (2 подгруппа) оказался ниже, чем в группе сравнения ($p_{2-3} = 0,016$), что, вероятно, объясняется сокращением активности ЛДГ при снижении овариального резерва. Более низкий уровень ЛДГ в ФЖ пациенток с «бедным» ответом яичников может указывать на процессы аэробного гликолиза, связанные с высоким содержанием активных форм кислорода. Таким образом, можно допустить, что ЛДГ является косвенным признаком окислительного стресса.

Таблица 1. Значения биохимического профиля и общего антиоксидантного статуса ФЖ женщин, включенных в лечебный цикл ЭКО, М (sd)
Table 1. Values of the biochemical profile and general antioxidant status of the follicular fluid in women undergoing the IVF treatment cycle, М (sd)

Показатель, ед. измерения	Группы			Р
	ФЖ «без ОКК» у женщин с БО (1 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с БО (2 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с НО (3 подгруппа, n=24)	
Мочевина, ммоль/л	3,71 (0,93)	3,69 (1,02)	3,31 (0,94)	$p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,046$
Общий билирубин, мкмоль/л	5,83 (2,99)	5,68 (2,15)	7,13 (3,17)	$p_{1-3}=0,032$ $p_{2-3}=0,006$
Глюкоза, ммоль/л	2,99 (1,16)	2,5 (0,81)	2,58 (0,74)	$p_{1-3}=0,036$ $p_{2-3}=0,59$
ЛДГ, Ед/л	299,68 (204)	275,38 (127,47)	366,98 (253,56)	$p_{1-3}=0,13$ $p_{2-3}=0,016$
Мочевая кислота, мкмоль/л	213,58 (57,22)	204,47 (51,46)	226 (56,24)	$p_{1-3}=0,26$ $p_{2-3}=0,041$
ЛПВП, ммоль/л	0,475 (0,442)	0,411 (0,42)	0,295 (0,391)	$p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,14$
TAOS, ммоль/л	1,833 (0,769)	1,596 (0,15)	1,561 (0,126)	$p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,2$

Примечание: p_{1-3} — уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения, p_{2-3} — уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения.

К числу индикаторов окислительного стресса, помимо описанных выше, относятся также липидный профиль и общий антиоксидантный статус (TAOS), который является наиболее универсальным показателем антиоксидантной активности системы.

В ходе анализа полученных значений растворимых биохимических факторов в фолликулярной жидкости выявлено, что в образцах ФЖ без ОКК уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был статистически значимо выше, чем в ФЖ с ОКК в группе сравнения ($p_{1-3}=0,029$). Учитывая то, что ЛПВП выполняют до 80% антиокислительных функций в фолликулярной жидкости, допустимо предположить, что повышение концентрации ЛПВП является отрицательным предиктором нормального созревания ооцитов, отражая неблагоприятные условия в растущем фолликуле, стимулирующие антиоксидантную активность.

Показатель TAOS в ФЖ пациенток 1-й подгруппы оказался выше, чем у пациенток 3-й подгруппы ($p_{1-3}=0,017$). Повышенный уровень антиоксидантной активности может быть связан с окислительным стрессом в фолликулах

пациенток с «бедным» овариальным ответом и, как следствие, ухудшением качества ооцитов или их нежизнеспособностью.

Увеличение антиоксидантной активности ФЖ, по всей видимости, связано со снижением вероятности успешного исхода оплодотворения и может отражать потребность ооцита в повышенной защите в неблагоприятных условиях развития, представляя собой часть функционирующего защитного механизма. В то же время у пациенток с нормальным ответом яичников адекватное потребление антиоксидантов, обусловленное оптимальным количеством растущих фолликулов, демонстрирует снижение уровня TAOS.

Усиление антиоксидантной активности может происходить в ответ на повышение уровня мочевой кислоты в ФЖ для компенсации окислительного стресса, вызванного повышенной продукцией свободных радикалов. Однонаправленное изменение уровней мочевой кислоты и антиоксидантной активности может свидетельствовать об адаптационных механизмах организма для сокращения воздействия окислительного стресса. При этом уровень билирубина может сокращаться

Таблица 2. Содержание растворимых регуляторных факторов ФЖ женщин, включенных в лечебный цикл ЭКО, Me (Q1; Q3)
Table 2. Content of soluble regulatory factors in the follicular fluid of women undergoing VF treatment cycle, Me (Q1; Q3)

Показатель, ед. измерения	Группы			P
	ФЖ «без ОКК» у женщин с БО (1 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с БО (2 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с НО (3 подгруппа, n=24)	
VEGF-A, пг/мл	2814,8 (1580,18;3183,14)	3346 (2256;4269)	3257 (2267;5203)	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,35$
sVEGFR-2, пг/мл	4874,5 (2091,5;6926,8)	5423,5 (3078,1; 8205,4)	5373,1 (4126;7740)	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,51$
NO ₃ , мкмоль/л	18,18 (11,09;24,84)	16,56 (12;25,8)	16,67 (12,2;25,7)	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,7$
NO ₂ эндогенный, мкмоль/л	3,06 (1,2; 5,02)	2,53 (1,2;5,2)	2,11 (0,7;3,9)	$p_{1-3}=0,049$ $p_{2-3}=0,09$
NO ₂ общий, мкмоль/л	21,08 (15,4;29,1)	21,36 (14,8;33,2)	20,56 (13,6;29,8)	$p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,31$

Примечание: p_{1-3} — уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения, p_{2-3} — уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения

в связи с его способностью к активной нейтрализации реактивных азотистых соединений. Остальные показатели биохимического обмена фолликулярной жидкости, проанализированные в рамках исследования, статистически значимо не отличались среди всех рассматриваемых групп. Окислительный стресс индуцирует действие регуляторов ангиогенеза и сосудистого тонуса, которые оказывают влияние на васкуляризацию растущих фолликулов [10]. Анализ содержания растворимых регуляторов ангиогенеза и сосудистого тонуса позволил выявить различия между образцами ФЖ пациенток с «бедным» и нормальным ответом яичников. Так, уровень VEGF-A в фолликулярной жидкости 1-й подгруппы был статистически значимо ниже, чем аналогичный показатель в группе сравнения ($p_{1-3}=0,02$). Известно, что васкуло-эндотелиальный фактор роста способствует запуску процессов ангиогенеза. Таким образом, отсутствие в ФЖ пациенток с «бедным» ответом ооцит-кумулюсного комплекса ассоциируется со сниженным содержанием VEGF-A, стимулирующим формирование сосудистой сети и полноценное питание фолликула. Концентрация sVEGFR-2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) также была существенно ниже аналогичного показателя в группе сравнения ($p_{1-3}=0,04$), что очевидно коррелирует со снижением содержания VEGF-A.

Сравнение концентраций VEGF-A и sVEGFR-2 в образцах фолликулярной жидкости, содержащей ооцит-кумулюсный комплекс (подгруппы 2 и 3), не показало статистически значимых отличий. Поддержание функции фолликула требует повышенной васкуляризации тека-клеток, которая существенным образом зависит от состояния сосудистого русла. В ходе оценки регуляторов сосудистого тонуса выявлено, что уровень NO₃ и общего NO₂ в ФЖ пациенток всех исследуемых групп и подгрупп практически не отличается. Однако обнаружено статистически значимое повышение концентрации эндогенного NO₂ в образцах фолликулярной жидкости без ооцита по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения ($p_{1-3}=0,049$). Повышение продукции эндогенного NO₂ в образцах ФЖ без ОКК может свидетельствовать о готовности сосудов к ангиогенезу, необходимому для полноценного роста фолликула, однако недостаточная выработка ведущих факторов васкуляризации, очевидно, препятствует развитию сосудистой сети, что нарушает перифолликулярное кровоснабжение и ограничивает поступление необходимых веществ для формирования качественного ОКК. Кроме того, высокий уровень эндогенного NO₂ в фолликулярной жидкости является

индикатором усиления нитрооксидативного стресса.

Концентрации оксидов азота в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, содержащих ОКК, практически не отличались от аналогичных показателей в группе с нормальным ответом на стимуляцию. На этом основании можно предположить, что отсутствие ОКК в зрелом преовуляторном фолликуле пациенток с БОЯ является, в том числе, следствием нарушения процессов его васкуляризации.

Заключение

Таким образом, у пациенток с «бедным» ответом яичников имеет место повышение

уровня мочевой кислоты и снижение содержания общего билирубина в фолликулярной жидкости, что свидетельствует о признаках оксидативного стресса. Маркерами нарушения созревания ооцита у пациенток с «бедным» ответом яичников являются также повышенное содержание глюкозы, ЛПВП и увеличение общей антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости.

Отсутствие ооцит-кумулясного комплекса в преовуляторном фолликуле ассоциируется с нарушением процессов васкуляризации, установленным на основании снижения про- и противоангиогенных факторов (VEGF-A и sVEGFR-2) в фолликулярной жидкости.

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 № 23 от 07.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Э.Р. Джалилова, Н.В. Башмакова, И.А. Газиева — разработка концепции и дизайна исследования; Э.Р. Джалилова, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Н.В. Башмакова, И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева — 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 23 from 7/12/2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

El'mira R. Dzhallilova, Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva — concept statement and contribution to the scientific layout; El'mira R. Dzhallilova, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva — 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. Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В., Ведикина И.А., Иванец Т.Ю., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21(6): 36–40. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663> [Burduli A.G., Kitsilovskaya N.A., Sukhova Y.V., Vedikhina I.A., Ivanets T.Y., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). Gynecology. 2019; 21(6): 36–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663>]
2. Дементьева В.О., Адамян Л.В., Смольникова В.Ю., Тоноян Н.М. Сниженный овариальный резерв и преждевременная недостаточность яичников: современный взгляд на проблему диагностики, комплексного лечения и восстановления репродуктивной функции (собственные данные). Проблемы репродукции. 2022; 28(4): 128–136. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228041128> [Dementyeva V.O., Adamyan L.V., Smolnikova V.Yu., Tonoyan N.M. Diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: a modern view on the problem of diagnosis, complex treatment and recovery of reproductive function, own data. Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]. 2022; 28(4):128–136. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228041128>]
3. Kumar P, Rao S, Mundkur A, Adiga P, Ullagaddi RK, Poojari VG. Crossing the Hurdle of a Low Oocyte Yield in an in vitro Fertilization Cycle to Obtain Mature Oocytes. J Hum Reprod Sci. 2022 Apr-Jun;15(2):197–199. DOI: https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_40_22
4. Kumar S., Mishra V., Thaker R., Gor M., Perumal S., Joshi P., Sheth H., Shaikh I., Gautam A.K., Verma Y. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. Indian J Med Res. 2018;148(1):125–133. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1864_17
5. Yan F, Zhao Q, Li Y, Zheng Z, Kong X, Shu C, Liu Y, Shi Y. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. J Ovarian Res. 2022; 15(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01032-x>
6. Zaha I, Muresan M, Tulcan C, Huniadi A, Naghi P, Sandor M, Tripon R, Gaspar C, Klaudia-Melinda M, Sachelarie L, Stefan L. The role of oxidative stress in infertility. J Pers Med. 2023;13(8):1264. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13081264>
7. Huyghe S, Verest A, Thijssen A, Ombelet W. The prognostic value of perfollicular blood flow in the outcome after assisted reproduction: a systematic review. Facts Views Vis Obgyn. 2017 Sep;9(3):153–156. PMID: 29479399. PMCID: PMC5819322
8. Pallisco R, Lazzarino G, Bilotta G, Marroni F, Mangione R, Saab MW, Brundo MV, Pittalà A, Caruso G, Capoccia E, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P, Amorini AM. Metabolic signature of energy metabolism alterations and excess nitric oxide production in culture media correlate with low human embryo quality and unsuccessful pregnancy. Int J Mol Sci. 2023;24(1):890. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010890>
9. Staicu FD, Canha-Gouveia A, Soriano-Úbeda C, Martínez-Soto JC, Adoamnei E, Chavarro JE, Matás C. Nitrite and nitrate levels in follicular fluid from human oocyte donors are related to ovarian response and embryo quality. Front Cell Dev Biol. 2021;9:647002. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.647002>
10. Huang YJ, Nan GX. Oxidative stress-induced angiogenesis. J Clin Neurosci. 2019;63:13–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.02.019>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Джалилова Эльмира Рафиковна — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

El'mira R. Dzhaliilova — Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Nadezhda V. Bashmakova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Газиева Ирина Александровна — доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: irgaz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: 7@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Пестряева Людмила Анатольевна — кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: pestryaval@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Irina A. Gazieva — Doctor of Biological Sciences., Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: irgaz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Guzel N. Chistyakova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: 7@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Lyudmila A. Pestryaeva — PhD, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: pestryaval@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Оригинальная статья

Результаты электрокардиографии у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов

С.Ю. Захарова¹, О.С. Покусаева^{1,2}

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

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбург, ул. Ткачей, д. 16а, г. Екатеринбург, 620100, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Дети, рожденные в срок сверхранных преждевременных родов (СПР), составляют группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений сердечного ритма (НСР) и проводимости в течение всей жизни.

Цель. Изучить электрокардиографические особенности у детей первого года жизни, рожденных в сроке СПР.

Материалы и методы. Основную группу составил 51 ребенок, рожденный в сроке СПР. В зависимости от массы тела основная группа была разделена на 2 подгруппы. 1 подгруппу составили дети с массой 500-750 г. (n=15). 2 подгруппу — дети с массой от 751 г. и более (n=36). В группу сравнения вошли 28 детей, родившихся в сроке гестации 32-36 недель. Обследование детей проводилось в возрасте 6 и 12 месяцев. Электрокардиография проводилась детям в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм/сек. Анализ показателей ЭКГ проводился с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ, по общепринятой методике.

Результаты и обсуждение. У детей, родившихся в сроке СПР в течение 1 года жизни наблюдались клинические проявления нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы в виде вегето-сосудистой дисфункции, НСР, изменения характеристики сердечных тонов. По результатам ЭКГ были выявлены НСР в виде синусовой аритмии, синусовой тахи- и брадикардии, экстрасистолии, предсердного ритма, миграции водителя ритма, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, WPW синдрома, синдрома удлиненного интервала QT, что составило у детей 1 подгруппы 86,7% случаев, у детей 2 подгруппы 82,2% и 60,7% у детей группы сравнения. Установлена прямая сильная корреляционная связь между клиническими проявлениями вегетативных дисфункций в возрасте 12 месяцев и частотой выявленных дисфункций. К 12 месяцам жизни увеличивается количество детей с синусовой брадикардией, синусовой аритмией и эктопическим ритмом. Положительной динамики в отношении частоты выявления ЭКГ-феноменов на протяжении первого года жизни не наблюдается.

Заключение. Детям, рожденным в сроке сверхранных преждевременных родов необходим кардиологический мониторинг, в том числе измерение артериального давления, проведения электрокардиографии и разработка персонифицированных программ диспансерного наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, сверхранные преждевременные роды, преждевременные роды, параметры электрокардиографии, сердечно-сосудистая система

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Захарова С.Ю., Покусаева О.С. Результаты электрокардиографии у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов. *Вестник охраны ма-*

теринства и младенчества. 2024; 1(1): 117–129.
<https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-1-117-129>

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: Покусаева Оксана Сергеевна — врач детский-кардиолог

ГАУЗ СО «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбурга, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: pokusaeva93@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0328-4827>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Захарова С.Ю., Покусаева О.С., 2024

Original article

Results of electrocardiography in children born at very early preterm birth

Svetlana Yu. Zakharova¹, Oksana S. Pokusaeva^{1,2}

¹ 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

² State autonomous healthcare institution of the Sverdlovsk region "Children's city clinic № 13", st. Tkachey, 16a, Ekaterinburg, 620100, Russia.

ABSTRACT

Background. Children born at extremely early preterm birth (EPL) are at high risk of developing cardiovascular diseases, including heart rhythm disorders (HRDs) and conduction disorders throughout life.

Objective: To study electrocardiographic features in children of the first year of life born at term SPR.

Materials and methods. The main group consisted of 51 children born at term. Depending on body weight, the main group was divided into 2 subgroups. Subgroup 1 consisted of children weighing 500–750 g (n=15). Subgroup 2 — children weighing 751 g or more (n=36). The comparison group included 28 children born at a gestational age of 32–36 weeks. Children were examined at the ages of 6 and 12 months. Electrocardiography was performed on children at rest in 12 standard leads with a paper tape speed of 50 mm/sec. Analysis of ECG indicators was carried out using a Sicard electrocardiograph from Siemens AG, according to generally accepted methods.

Results and discussion. In children born at gestational age during 1 year of life, clinical manifestations of impaired functional state of the cardiovascular system were observed in the form of vegetative-vascular dysfunction, NSR, and changes in the characteristics of heart sounds. According to the ECG results, NSR was identified in the form of sinus arrhythmia, sinus tachy- and bradycardia, extrasystole, atrial rhythm, pacemaker migration, supraventricular paroxysmal tachycardia, WPW syndrome, long QT interval syndrome, which amounted to 86.7% of cases in children of subgroup 1, in children of the 2nd subgroup 82.2% and 60.7% in children of the comparison group. A direct strong correlation has been established between the clinical manifestations of autonomic dysfunctions at the age of 12 months and the frequency of identified dysfunctions. By 12 months of life, the number of children with sinus bradycardia, sinus arrhythmia and ectopic rhythm increases. There is no positive trend in the frequency of detection of ECG phenomena during the first year of life.

Conclusion. Children born at very early preterm birth require cardiac monitoring, including blood pressure measurement, electrocardiography and the development of personalized clinical follow-up programs.

KEYWORDS: children, very early premature birth, premature birth, electrocardiography parameters, cardiovascular system

FOR CITATION: Zakharova S.Yu., Pokusaeva O.S. Results of electrocardiography in children born at very early preterm birth. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 117–129. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-117-129> (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 S. Pokusaeva — correspondence pediatric cardiologist. State autonomous healthcare institution of the Sverdlovsk region "Children's city clinic No. 13" in Ekaterinburg; Senior Researcher, 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. E-mail: pokusaeva93@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0328-4827>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно до 15 миллионов детей рождаются преждевременно. Частота преждевременного рождения детей в мире колеблется от 5 до 10% [1]. Ведущее место в структуре заболеваемости взрослого населения занимает патология сердечно-сосудистой системы, рост которой начинается с детского возраста [2]. Сердечно-сосудистая система определяет функциональное состояние организма и его резервные возможности, а также степень адаптации к различным факторам внешней среды на всем протяжении жизни. Совершенно отчетливо проявляется прогрессирующий рост распространенности кардиологических заболеваний во всех возрастных группах и «омоложение» ряда заболеваний системы кровообращения [3].

Изучению состояния сердечно-сосудистой системы детей раннего возраста в популяции с учетом перинатального анамнеза, сроков и дефицита массы тела при рождении посвящены лишь единичные работы [2; 4–10]. Факторы, приводящие к дефициту массы тела при рождении, способны стойко изменять структуру тела, нарушать метаболическую стабильность, снижать уровень адаптационных возможностей организма, реализующихся через деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой системы [6].

Неблагоприятные условия внутриутробного развития, постнатальные повреждения, в том числе и перинатальное поражение центральной нервной системы, как правило, нарушают процессы становления механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Постгипоксическое поражение миокарда, по данным разных авторов [4–10], встречается у 15–50 % новорожденных с клиническими проявлениями церебральной ишемии.

Гипоксическое повреждение клеток проводящей системы сердца может служить причиной нарушений сердечного ритма [4].

Неблагоприятное влияние перинатальной гипоксии проявляется развитием гемодинамических и метаболических нарушений в миокарде [5]. Особое значение приобретает патология беременности и родов, сопровождающаяся развитием острой или хронической гипоксии. Сочетанная гипоксия приводит к комбинированию различных видов аритмий [7]. Существующие исследования по электрокардиографическим показателям у недоношенных детей представлены различными данными [4–10]. Важную роль в формировании нарушений сердечного ритма играют и нарушения вегетативной регуляции [2; 8–10].

Одним из ведущих патофизиологических механизмов развития аритмий в периоде новорожденности является нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма, приводящее к электрической нестабильности миокарда. Следствием этого является формирование различных нарушений ритма, которые манифестируют как в неонатальном периоде, так и в более старшем возрасте. Немаловажное значение в генезе аритмий имеет вегетативный дисбаланс, обусловленный повышением тонуса симпатической нервной системы [10].

Цель: изучить электрокардиографические особенности у детей первого года жизни, рожденных в сроке сверххранных преждевременных родов.

Материалы и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование и наблюдение детей, родившихся в сроке сверххранных преждевременных родов, на протяжении первого года жизни.

Критерии включения: недоношенные дети первого года жизни, родившиеся в сроке

22 — 27,6 недель гестации, недоношенные новорожденные дети в сроке 32-36 недель гестации.

Критерии не включения: дети с хромосомными и генетическими заболеваниями, патологией обмена веществ, врожденными пороками сердца, дети с признаками СЗРП при рождении, заболеваниями почек и печени.

Основную группу составил 51 ребенок, рожденный в сроке сверххранных преждевременных родов. В зависимости от массы тела основная группа была разделена на 2 подгруппы. 1 подгруппу составили дети с массой 500-750 г ($n=15$). 2 подгруппу — дети с массой от 751 г и более ($n=36$). В группу сравнения вошли 28 детей родившихся в сроке гестации 32-36 недель. Достоверных различий по половому признаку между группами не было ($p>0,05$).

Набор материала проводился в центре мониторинга на базе ГАУЗ СО «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбурга. Дети в возрасте 6 и 12 месяцев обследовались в амбулаторно-поликлинических условиях в ГАУЗ СО «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбурга и в условиях дневного и круглосуточного стационара отделения детской реабилитации ФГБУ НИИ ОММ г. Екатеринбурга.

Изучение анамнестических данных проводилось на основании анализа медицинской документации: выписки из отделений патологии новорожденных, родильных домов, истории развития ребенка (ф. 112/у).

Параметры физического развития детей при рождении оценивали согласно полу с использованием диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного) [11]. Физическое развитие в возрасте 6 и 12 месяцев оценивали с учётом скорректированного возраста с помощью оценочных таблиц ВОЗ [12].

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась детям в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм/сек. Анализ показателей ЭКГ проводился с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ, по общепринятой методике. Программа ЭКГ-исследования детей включала 3 стандартных, 3 однополюсных от конечностей и 6 однополюсных грудных отведения. При анализе ЭКГ кривых учитывалась продолжительность интервала QT, положение сегмента ST и амплитуда зубца T.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ Microsoft Excel «Statistica 10.0» и программы SPSS.23. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее

арифметическое, m — ошибка средней, а также в виде медианы (Me) и значений верхнего и нижнего квартилей (25-го и 75-го процентилей). Различия средних значений считаются статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05.

Для выявления взаимосвязи между переменными использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r=1,0-0,8$), умеренная ($r=0,79-0,6$) и слабая ($r=0,4-0,6$).

Результаты и обсуждение

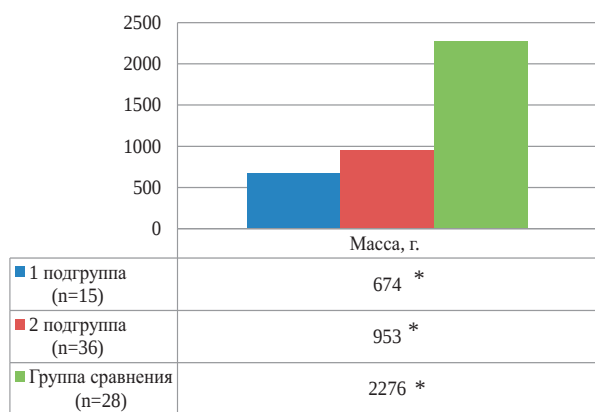
Все наблюдаемые дети родились в результате осложненного течения беременности: угрозы прерывания, преэклампсии, хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), перенесенных ОРВИ в ранние сроки беременности, новой коронавирусной инфекции (НКВИ), а более 84,6% детей родились в результате оперативных родов (кесарева сечения).

Основные антропометрические показатели у новорожденных основной группы были достоверно ниже показателей группы сравнения, самыми низкими у детей с массой от 500 до 750 г. Основные данные представлены на рисунке 1 и 2.

К концу неонатального периода у всех детей, рожденных в сроке СПР, сформировалось перинатальное поражение центральной нервной системы различной степени тяжести.

Структура неврологической патологии у наблюдаемых детей представлена в таблице 1.

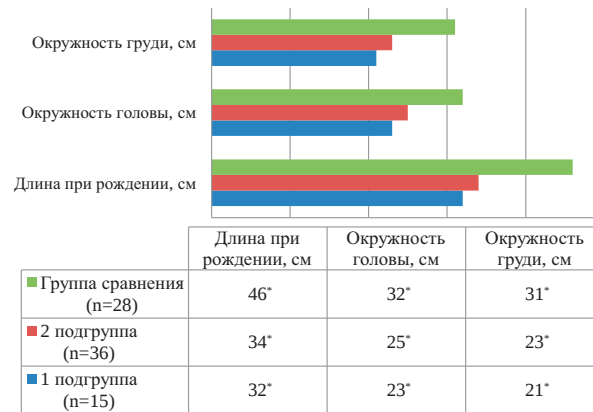
Церебральная ишемия 3-й степени определялась у 26,7% детей 1 подгруппы (500-750 г.), у 41,7% детей 2 подгруппы (от 751 г. и более) и не обнаружено у детей группы сравнения, ($p1-3=0,003$; $p2-3=0,004$; $p1-2=0,002$). Церебральная ишемия 2-й степени встречалась у детей: в 1 подгруппе — в 73,3%, во 2 подгруппе — в 55,6% и в группе сравнения — в 48,1% ($p1-3=0,003$; $p2-3=0,004$; $p1-2=0,002$), соответственно. Церебральная ишемия 1-й степени встречалась 2,6% у одного ребенка во 2 подгруппе. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС — церебральная ишемия в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием I-III степени (по классификации ВОЗ) — диагностировалось у детей со сроком гестации 23-27,6 недель чаще, чем у недоношенных с большим гестационным сроком (80% случаев в 1 подгруппе, 50% случаев во 2 подгруппе и 10,7% в группе сравнения). Следует отметить, что ВЖК II-III степени встречались у детей с гестационным возрастом 23-27,6 недель и у 1 ребенка группы сравнения, рожденного



Примечание: *p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 1. Средние показатели массы тела (г) наблюдаемых детей при рождении

Figure 1. Average body weight (g) of observed children at birth



Примечание: *p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 2. Средние показатели длины тела (см) наблюдаемых детей при рождении

Figure 2. Average body length (cm) of observed children at birth

в сроке гестации 32 недели. У 1 ребенка 2-й группы на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства. Данные отражены в таблице 2 и 3.

Таким образом, патология ЦНС у детей, рожденных в сроке СПР, встречалась достоверно чаще и была более выраженной, по сравнению с детьми группы сравнения. Наиболее выраженные изменения диагностированы у детей 1 подгруппы (500–750 г.). Наши данные

согласуются с результатами других исследователей [4, 13].

Контрольными точками нашего исследования был возраст детей 6 и 12 месяцев. Показатели физического развития детей в этом возрасте представлены на рисунке 3 и 4.

У детей, родившихся в сроке СПР, наблюдалось достоверное отставание в физическом развитии в течение 1 года жизни, более выраженное у детей с массой при рождении 500–750 г. Дети группы сравнения имели среднее

Таблица 1. Структура неврологической патологии у наблюдаемых детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, при рождении (абс, %)

Table 1. Structure of neurological pathology in observed children born at very early preterm birth, at birth (abs, %)

Показатели	1 подгруппа (n=15)		2 подгруппа (n=36)		Группа сравнения (n=28)		Достоверность различий P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Гипоскически-ишемическая энцефалопатия:							P1 = 0,003 P2 = 0,004 P3 = 0,002
Церебральная ишемия 2 ст,	11	73,3	20	55,6	13	48,1	
Церебральная ишемия 3 ст,	4	26,7	15	41,7	-	-	
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС	12	80,0	18	50	3	10,7	P1 = 0,002 P2 = 0,003 P3 = 0,005
ВЖК I ст.	4	26,7	7	19,4	2	7,1	P1 = 0,005
ВЖК II ст.	5	33,3	8	22,2	1	3,6	P1 = 0,004
ВЖК III ст.	3	20	3	8,3	-	-	P1 = 0,003

Примечание: P1 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и 2 подгруппы; P2 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и группы сравнения; P3 — достоверность различий между показателями 2 подгруппы и группы сравнения

Таблица 2. Структура неврологических синдромов у детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, в возрасте 6 месяцев жизни (абс, %)**Table 2.** Structure of neurological syndromes in children born during very early preterm birth, at the age of 6 months of life (abs, %)

Показатели	1 подгруппа (n=15)		2 подгруппа (n=36)		Группа сравнения (n=28)		Достоверность различий p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Синдром вегето-сосудистых дисфункций	11	73,3	18	50	5	17,9	P p1-p2 = 0,002 P p1-p3 = 0,005 P p2-p3 = 0,004
Миотонический синдром	4	26,7	10	27,8	2	7,1	P p1-p2 = 0,004 P p1-p3 = 0,002 P p2-p3 = 0,001
Синдром пирамидной недостаточности	8	53,3	16	44,4	7	25	P p1-p2 = 0,005 P p1-p3 = 0,002 P p2-p3 = 0,002
Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость	4	26,7	5	13,9	3	10,7	P p1-p2 = 0,003 P p1-p3 = 0,004 P p2-p3 = 0,002
Окклюзионная гидроцефалия	-	-	1	2,8	-	-	P p1-p2 = NS
Синдром дефицита внимания	2	13,3	4	11,1	-	-	P p1-p2 = 0,002
Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	8	53,3	24	66,7	5	17,9	P p1-p2 = 0,005 P p1-p3 = 0,004 P p2-p3 = 0,004

Примечание: NS — not significant (англ.) — не значимо, p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

и высокое физическое развитие, и в 90,9 % гармоничный морфофункциональный статус.

Структура неврологических синдромов у детей на протяжении первого года жизни, родившихся в сроке СПР, представлена в таблицах 2 и 3.

В возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей, преобладал синдром двигательных нарушений в форме пирамидной недостаточности (53,3% случаев в 1 подгруппе, 44,4% случаев во 2 подгруппе и 25% в группе сравнения (p1-3=0,005; p2-3=0,002; p1-2=0,002). Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций и также наиболее высокие показатели были у детей из первой подгруппы — 73,3%, во второй подгруппе — 50%, в группе сравнения — 17,9% (p1-3=0,002; p2-3=0,005; p1-2=0,004). Гипертензионно-гидроцефальный синдром достоверно чаще встречался в группе недоношенных детей с одинаковой частотой в основных подгруппах: 53,3% и 66,7% соответственно (p1-p2 = 0,005).

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место

в основном у детей из 1 подгруппы — в 26,7%, во второй подгруппе — 13,9% и в группе сравнения в 10,7% случаев (p1-3=0,003; p2-3=0,004; p1-2=0,002)

Миотонический синдром с одинаковой частотой встречался у детей из основной группы (p1-p2 = 0,004).

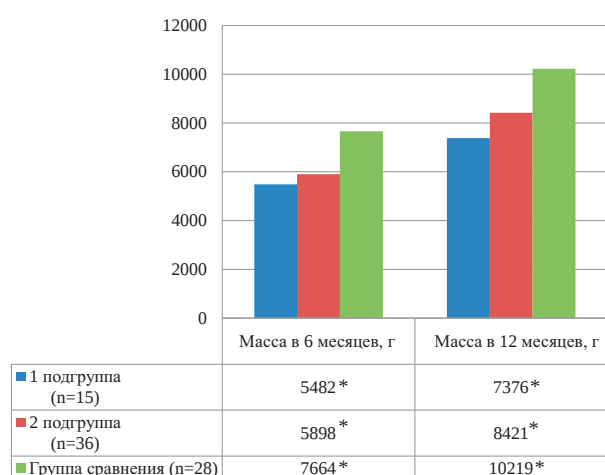
К 12 месяцам жизни практически у всех детей основной группы сохранялись клинические проявления перинатального поражения центральной нервной системы, у детей основной группы 97,2% случаев и 48,1% группы сравнения.

Наблюдался синдром двигательных нарушений преимущественно в виде пирамидной недостаточности в 60% случаев в 1 подгруппе, 69,4% во 2 подгруппе и 10,7% в группе сравнения (p1-3=0,002; p2-3=0,002; p1-2=0,004). Практически в 2 раза уменьшились проявления гипертензионно гидроцефального синдрома среди недоношенных детей основной группы. Оставалась высокой частота встречаемости синдрома вегетативных дисфункций среди детей основной группы: 66,7 % и 44,4 % (P1-2 = 0,003). К 12 месяцам жизни выросла

Таблица 3. Структура неврологических синдромов у детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, в возрасте 12 месяцев жизни (абс, %)
Table 3. Structure of neurological syndromes in children born during very early preterm birth, at the age of 12 months of life (abs, %)

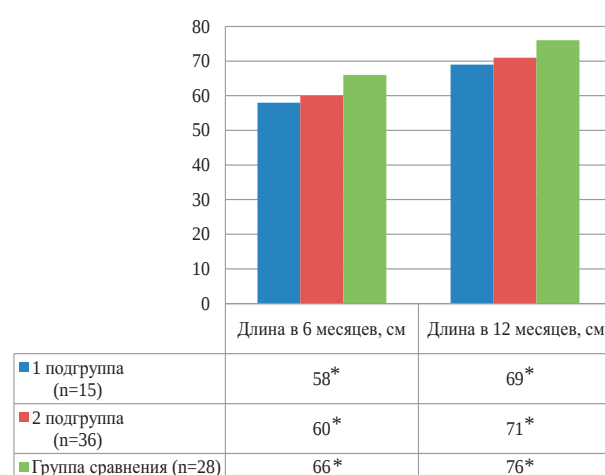
Показатели	1 подгруппа (n=15)		2 подгруппа (n=36)		Группа сравнения (n=28)		Достоверность различий p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Синдром вегето-сосудистых дисфункций	11	73,3	18	50	5	17,9	P p1-p2 = 0,002 P p1-p3 = 0,005 P p2-p3 = 0,004
Миотонический синдром	8	53,3	15	41,7	3	10,7	P p1-p2 = 0,003 P p1-p3 = 0,005 P p2-p3 = 0,002
Синдром пирамидной недостаточности	9	60	25	69,4	3	10,7	P p1-p2 = 0,002 P p1-p3 = 0,002 P p2-p3 = 0,004
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ)	2	13,3	3	8,3	1	3,6	P p1-p2 = 0,005 P p1-p3 = 0,003 P p2-p3 = 0,004
Окклюзионная гидроцефалия	-	-	1	2,8	-	-	P p1-p2 = NS
Синдром дефицита внимания	2	13,3	1	2,8	-	-	P p1-p2 = 0,005
Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	5	33,3	11	30,6	2	7,1	P p1-p2 = 0,005 P p1-p3 = 0,002 P p2-p3 = 0,001
Детский церебральный паралич (ДЦП)	4	26,7	1	2,8	-	-	P p1-p2 = 0,003

Примечание: NS — not significant (англ.) — не значимо, p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами



Примечание: *p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 3. Средние показатели массы тела (г) у обследованных детей в возрасте 6 и 12 месяцев
Figure 3. Average body weight (g) in examined children aged 6 and 12 months



Примечание: *p1-2 — достоверность различий между 1 и 2 группами, p1-3 — достоверность различий между 1 и 3 группами, p2-3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

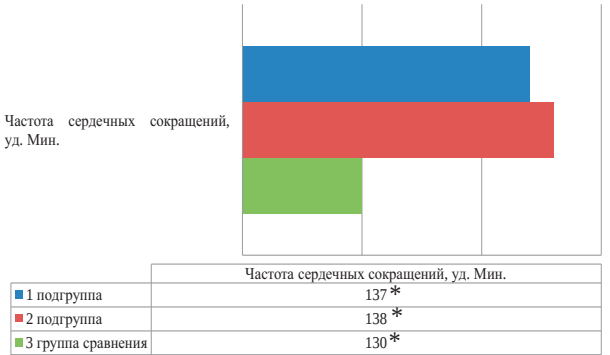
Рисунок 4. Средние показатели длины тела (см) у обследованных детей в возрасте 6 и 12 месяцев
Figure 4. Average body length (cm) in examined children aged 6 and 12 months

частота миотонического синдрома и встречался он в большей степени у детей первой подгруппы 53,3% ($P_{1-2} = 0,003$).

Инвалидность среди наблюдаемых нами глубоко недоношенных детей была оформлена у 4 детей (26,7%) — 1 подгруппы и 1 ребенка (2,8%) — 2 подгруппы, в виде детского церебрального паралича (ДЦП).

Основные клинические состояния сердечно-сосудистой системы у детей в возрасте 6 месяцев представлены на рисунках 5, 6, 7, 8.

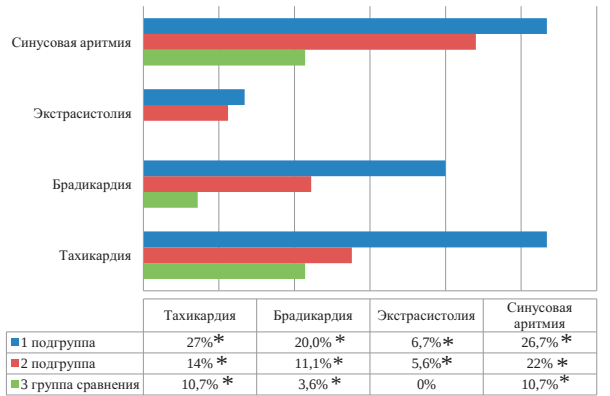
К 12 месяцам жизни отчетливой положительной динамики в клинической картине не наблюдается. Клинические проявления нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы в 12 месяцев характеризовались следующими признаками: среднее ЧСС



Примечание: * p_{1-2} — достоверность различий между 1 и 2 группами, p_{1-3} — достоверность различий между 1 и 3 группами, p_{2-3} — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 5. Средняя частота сердечных сокращений (уд. мин) у обследованных детей в возрасте 6 месяцев

Figure 5. Average heart rate (bpm) in examined children aged 6 months



Примечание: * p_{1-2} — достоверность различий между 1 и 2 группами, p_{1-3} — достоверность различий между 1 и 3 группами, p_{2-3} — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 7. Клинические проявления нарушений сердечного ритма (%) у обследованных детей в возрасте 6 месяцев

Figure 7. Clinical manifestations of heart rhythm disturbances (%) in examined children aged 6 months

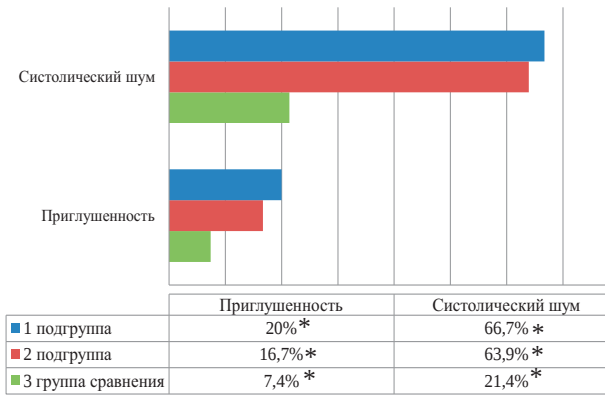
составляло $127 \pm 11,4$ уд. в мин. в 1 подгруппе, $124 \pm 15,2$ уд. в мин во 2 подгруппе и 118 ± 14 в группе сравнения ($p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,002$), бледностью кожного покрова (1 подгруппа — 40%, 2 подгруппа — 27% и в группе сравнения — 3,7% ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,005$, $p_{2-3}=0,001$), мраморностью (1 подгруппа — 60%, 2 подгруппа — 36,1% и в группе сравнения — 11,1% ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,005$); вегетососудистой лабильностью (1 подгруппа — 33,3%, 2 подгруппа — 19,4% ($p_{1-2}=0,001$), соответственно; акроцианозом (1 подгруппа — 40%, 2 подгруппа — 33,3% и в группе сравнения — 14,8% ($p_{1-2}=0,003$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,005$); цианозом носогубного треугольника: (1 подгруппа — 13,3%, 2 подгруппа — 11,1% и в 3,7% случаев в группе сравнения ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,005$; $p_{2-3}=0,001$), соответственно), дистальным



Примечание: * p_{1-2} — достоверность различий между 1 и 2 группами, p_{1-3} — достоверность различий между 1 и 3 группами, p_{2-3} — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 6. Клинические проявления вегетативных дисфункций (%) у обследованных детей в возрасте 6 месяцев

Figure 6. Clinical manifestations of autonomic dysfunctions (%) in examined children aged 6 months



Примечание: * p_{1-2} — достоверность различий между 1 и 2 группами, p_{1-3} — достоверность различий между 1 и 3 группами, p_{2-3} — достоверность различий между 2 и 3 группами

Рисунок 8. Оценка характеристики сердечных тонов (%) у обследованных детей в возрасте 6 месяцев

Figure 8. Assessment of the characteristics of heart sounds (%) in examined children at the age of 6 months

гипергидрозом: (1 подгруппа — 46,7%, 2 подгруппа — 27,8% и в группе сравнения 11,1% (p1-2=0,001; p1-3=0,003; p2-3=0,003); Похолоданием дистальных отделом конечностей: 1 подгруппа — 53,3%, 2 подгруппа — 30,5% и в группе сравнения 11,1% (p1-2=0,001; p1-3=0,003; p2-3=0,004). Нарушения сердечного ритма регистрировались у детей, рожденных от СПР: тахикардия (1 подгруппа — 20%, 2 подгруппа — 16% и в группе сравнения 7,4% (p1-2=0,002; p1-3=0,005; p2-3=0,001); брадикардия (1 подгруппа — 35,5%, 2 подгруппа — 16,1% и в группе сравнения 7,1% (p1-2=0,002; p1-3=0,005; p2-3=0,001); экстрасистолия (1 подгруппа — 13,3%, 2 подгруппа — 11,1% (p1-2=0,004), соответственно; аритмия (1 подгруппа — 13,3%, 2 подгруппа — 11,1%

и в группе сравнения 7,1% (p1-2=0,002; p1-3=0,005; p2-3=0,001. Изменение характеристики сердечных тонов встречалось в виде: приглушенности (1 подгруппа — 26,7%, 2 подгруппа — 19,4% и в группе сравнения 11,1% (p1-2=0,002; p1-3=0,005; p2-3=0,001); систолического шума (1 подгруппа — 60%, 2 подгруппа — 44,4% и в группе сравнения 14,3% (p1-2=0,002; p1-3=0,005; p2-3=0,001); Грубый систолический шум встречался только в 1 подгруппе в 6,7% случаев.

Всем наблюдаемым детям проводилось электрокардиографическое исследование в динамике 6 и 12 месяцев (Таблица 4, 5). У наблюдаемых детей в возрасте 6 месяцев жизни нормальная ЭКГ зарегистрирована у 13,3%

Таблица 4. Результаты ЭКГ у детей в возрасте 6 месяцев, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (абс., %)

Table 4. ECG results in children aged 6 months born in very early preterm labor (abs., %)

Наименование признака	1 подгруппа (n=15)		2 подгруппа (n=36)		3 группа сравнения (n=28)		Достоверность различий; p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Нормальная ЭКГ	2	13,3 ± 0,35	6	16,7 ± 0,45	11	39,3 ± 0,49	P1 = 0,003 P2 = 0,002 P3=0,004
Нарушение сердечного ритма и проводимости:							P1 = 0,003 P2= 0,002 P3=0,001
- синусовая тахикардия	5	33,3 ± 0,49	15	41,7 ± 0,50	2	7,1 ± 0,22	
- синусовая брадикардия	4	26,7 ± 0,46	6	16,7 ± 0,38	4	14,3 ± 0,36	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,004
- экстрасистолия	2	13,3 ± 0,35	2	5,7 ± 0,23	-	-	P1 = 0,003
-синусовая аритмия	4	26,7 ± 0,46	8	22,2 ± 0,42	6	10,7 ± 0,42	P1 = 0,002 P2= 0,005 P3=0,005
- предсердный ритм	3	20 ± 0,41	2	5,6 ± 0,23	1	3,6 ± 0,19	P1 = 0,002 P2= 0,004 P3=0,005
- миграция водителя ритма	3	13,3 ± 0,35	2	5,6 ± 0,23	-	-	P1 = 0,004 P2= 0,005 P3=0,005
- Пароксизмальная тахикардия	4	26,7 ± 0,46	2	5,6 ± 0,23	-	-	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,004
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	4	26,7 ± 0,46	6	16,7 ± 0,38	2	7,4 ± 0,27	P1 = 0,004 P2= 0,005 P3=0,004
-WPW синдром	3	20 ± 0,41	5	13,9 ± 0,35	-	3,6 ± 0,19	P1 = 0,004 P2= 0,005 P3=0,004
Синдром удлиненного QT	10	66,8 ± 0,49	17	47,2 ± 0,51	1	7,1 ± 0,27	P1 = 0,005 P2= 0,003 P3=0,004
Метаболические нарушения в миокарде	8	53,3 ± 0,52	12	33,3 ± 0,4	2	7,1 ± 0,27	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,004

Примечание: P1 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и 2 подгруппы, P2 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и группы сравнения, P3 — достоверность различий между показателями 2 подгруппы и группы сравнения

Таблица 5. Результаты ЭКГ у детей в возрасте 12 месяцев, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (абс., %) **Table 5.** ECG results in children aged 12 months born in very early preterm birth (abs., %)

Наименование признака	1 подгруппа (n=15)		2 подгруппа (n=36)		3 группа сравнения (n=28)		Достоверность различий p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Нормальная ЭКГ	1	6,7±0,20	8	22,2±0,42	8	64,3±0,51	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,001
Нарушение сердечного ритма и проводимости:							P1 = 0,005 P2= 0,002 P3=0,004
-синусовая тахикардия	6	40±0,51	7	19,4±0,4	4	14,3±0,36	
-синусовая брадикардия	6	40±0,49	4	11,1±0,32	3	10,7±0,32	P1 = 0,003 P2= 0,003 P3=0,004
- экстрасистолия	4	26,7±0,35	3	7,1±0,23	-	-	P1 = 0,003
-синусовая аритмия	5	33,3±0,49	6	16,7±0,38	3	10,7±0,27	P1 = 0,003 P2= 0,003 P3=0,004
- предсердный ритм	5	33,3±0,46	4	11,1±0,32	-	-	P1 = 0,005
- миграция водителя ритма	5	33,3±0,41	4	11,1±0,32	3	10,7±0,32	P1 = 0,005 P2= 0,002 P3=0,004
- Пароксизмальная тахикардия	4	26,7±0,47	3	7,1±0,27	-	-	P1 = 0,005
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	3	20±0,41	4	11,1±0,32	1	3,6±0,19	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,004
WPW синдром	1	6,7±0,26	4	11,1±0,32	-	-	P1 = 0,003
Синдром удлиненного QT	5	33,3±0,49	9	25±0,44	-	-	P1 = 0,003
Метаболические нарушения в миокарде	2	13,3±0,35	10	27,8±0,45	2	7,1±0,27	P1 = 0,003 P2= 0,005 P3=0,004

Примечание: P1 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и 2 подгруппы, P2 — достоверность различий между показателями 1 подгруппы и группы сравнения, P3 — достоверность различий между показателями 2 подгруппы и группы сравнения

детей 1 подгруппы, у 16,7% — 2 подгруппы и 39,3% у детей группы сравнения соответственно (p1-2=0,003; p1-3=0,002; p2-3=0,004). В остальных случаях были выявлены нарушения сердечного ритма в виде синусовой аритмии, синусовой тахи- и брадикардии, экстрасистолии, предсердного ритма, миграции водителя ритма, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, WPW синдрома, синдрома удлиненного интервала QT, что составило у детей 1 подгруппы 86,7% случаев, у детей 2 подгруппы 82,2% и 60,7% у детей группы сравнения (p1-2=0,003; p1-3=0,004; p2-3=0,004).
Нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса выявлено 66,7% в 1 подгруппе, 13,9% во 2 подгруппе и 3,6% в группе сравнения (p1-2=0,005; p1-3=0,003;

p2-3=0,005). Атриовентрикулярная блокада 1 степени встречалась 26,7% в 1 подгруппе, 16,7% во 2 подгруппе и 7,1% в группе сравнения (p1-2=0,004; p1-3=0,002; p2-3=0,004).
Метаболические изменения в миокарде встречались 53,3% случаев в 1 подгруппе, 33% случаев во 2 подгруппе и 7,1% в группе сравнения (p1-2=0,002; p1-3=0,001; p2-3=0,005), соответственно.
К возрасту 12 месяцев у наблюдаемых детей показатели ЭКГ соответствовали норме 17,65%, у остальных детей основной группы выявлялись различные нарушения ритма в 82,35% случаев, метаболические изменения в миокарде были выявлены в 39,2% случаев в основной группе. В группе сравнения нормальное ЭКГ выявлялось в 64,3% случаев,

нарушение сердечного ритма было обнаружено в 35,7% случаев. Метаболические изменения в миокарде выявлялись 7,1%.

Удлинение интервала QT обнаружено в 1 подгруппе в 33,3%, в 25% во 2 подгруппе ($p_{1-2}=0,001$), соответственно. Интервал QT — один из наиболее значимых параметров ЭКГ. Удлинение интервала QT любого генеза является независимым фактором риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти. QTс (корректированный) — величина, не зависящая от уровня ЧСС. Типы нарушения ритма сердца имеют прогностическое значение и определяют клиническое течение аритмии от бессимптомного, до выраженных субъективных жалоб, резко ухудшающих качество жизни и способствуют развитию жизнеугрожающих состояний. Кроме того, из обследованных детей основной группы, было 4 ребенка из 1 подгруппы, 3 детей из 2 подгруппы, у которых было сочетание нескольких типов нарушения ритма и проводимости сердца. Высокая распространенность (40–60%) малосимптомного и бессимптомного течения аритмии у детей различных возрастов определяет частый случайный характер обнаружения нарушений ритма сердца. У детей первого года жизни отмечается положительная динамика в виде снижения частоты встречаемости синдрома удлиненного интервала QT.

Установлена прямая сильная корреляционная связь между клиническими проявлениями вегетативных дисфункций в возрасте 6 месяцев и частотой выявленных дисфункций на ЭКГ ($r=0,001$) ($p=0,001$).

Установлена прямая сильная корреляционная связь между клиническими проявлениями вегетативных дисфункций в возрасте 12 месяцев и частотой выявленных дисфункций на ЭКГ ($r=0,001$) ($p=0,001$).

Заключение

У детей, рожденных в сроке СПР, на первом году жизни регистрируются разнообразные

ЭКГ-феномены. С наибольшей частотой выявляются нарушения сердечного ритма и проводимости в виде синусовой тахи- и брадикардии, экстрасистолии, синусовой аритмии, эктопического ритма, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, антриовентрикулярной блокады, неполной блокады правой ножки пучка Гиса, синдрома WPW. У части детей был обнаружен синдром удлиненного интервала QT.

В динамике первого года жизни отчетливой положительной тенденции не наблюдается. В наиболее неблагоприятной ситуации находятся дети, рожденные с массой от 500 до 750 г.

Полученные результаты обусловлены крайней незрелостью при рождении, в том числе проводящей системы сердца, а также наличием перинатального поражения ЦНС различной степени тяжести, влекущей за собой нарушение центральной регуляции сердечного ритма.

Вегетативная регуляция сердечного ритма у детей на сегодняшний день остается актуальной проблемой не только педиатров, но и для узких специалистов в целом. Это связано с тем, что в постнатальном периоде происходит интенсивный процесс балансировки симпатических и парасимпатических влияний, определяющих иннервацию сердца. Нарушения этого баланса может потенциально повлиять на реализацию риска аритмии, в последующем может привести к патологии в сердце и в организме в целом. Симпатическая гиперактивация свидетельствует о высокой степени электрической нестабильности миокарда. Сохраняющиеся изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, а именно гиперсимпатикотония, у глубоко недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС диктуют необходимость в дальнейшем диспансерном наблюдении неврологом и детским кардиологом.

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.

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.

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 № 9 от 25.11.2020 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

С.Ю. Захарова, О.С. Покусаева — разработка концепции и дизайна исследования; О.С. Покусаева — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; С.Ю. Захарова, О.С. Покусаева — 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.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 9 from 25/11/2020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Svetlana Yu. Zakharova, Oksana S. Pokusaeva — concept statement and contribution to the scientific layout; Oksana S. Pokusaeva — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Svetlana Yu. Zakharova, Oksana S. Pokusaeva — 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. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень «Преждевременные роды» 23 Мая 2023 год. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> World Health Organization. Fact sheet « Preterm birth» 23 May 2023 year. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Маркова Т.В., Чумарная Т.В. Ремоделирование сердца недоношенных детей. Вестник РАМН. 2020;75(6):631-637. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268> Kovtun OP, Tsyvian PB, Markova TV, Chumarnaya TV. Remodeling of the Heart of the Premature Child. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):631—637. (In Russ., English abstract) doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268>
3. Герасимова Л.И., Бушуева Э.В., Пигаева А.Н., Ефимова О.С., Бушуев В.И., Иванова Э.А. Электрокардиографические и эхокардиографические особенности у детей до одного года с учетом массы тела при рождении. Современные проблемы науки и образования, 2013, (4), 103-103. https://elibrary.ru/download/elibrary_20848183_48631722.pdf Gerasimova L.I., Bushueva E.V., Pigavaeva A.N., Efimova O.S., Bushuev V.I., Ivanova E.A. Electrocardiographic and echocardiographic features in children aged under 12 months with account of birth weight. Modern Problems of Science and Education. Surgery 2013;4:103-103. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_20848183_48631722.pdf
4. Соловьева, Г. А. Характеристика сердечного ритма у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы (по данным катамнеза). Современная медицина: актуальные вопросы. 2013; 24: 27-31. https://elibrary.ru/download/elibrary_20380949_43457162.pdf Solov'eva G.A. Haracteristics of heart rate in children with perinatal disorders of the central nervous system (data of catamnesis). Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy. 2013;24:27-31. (In Russ., English abstract) https://elibrary.ru/download/elibrary_20380949_43457162.pdf
5. Безкаравайный, Б. А., Соловьева, Г. А., Репина, Г. И., Максименко, Ю. В. Особенности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы. Здоровье ребенка. 2010;3:116-119. <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/13002> Bezkaravainy B.A., Solovyova G.A. Repina G.I., Maksimenko Yu.V. Heart rate features in premature infants with perinatal disorders of the central nervous system. Zdorov'e rebenka. 2010; 3:116-119. (In Russ.) <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/13002>
6. Щербак В.П. Состояние здоровья детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, к возрасту трех лет. Российский педиатрический журнал. 2022;3(1):358, <https://www.rospej.ru/jour/issue/view/12/showToc> Shcherbakova V.P. Health status of children born with body weight <1000 g by the age of three years. Russian Pediatric Journal. 2022;3(1):358. (In Russ., English abstract) <https://www.rospej.ru/jour/issue/view/12/showToc>
7. Leneuve-Dorilas M., Favre A., Louis A., Bernard S., Carles G., & Nacher M. Risk Factors for very preterm births in French Guiana: The burden of induced preterm birth. AJP reports. 2019;9(1):e44. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678716>
8. Мурзалова З. Ш. Г. Предикторы бронхолегочной дисплазии у детей грудного возраста, родившихся с низкой массой тела. European journal of biomedical and life sciences. 2020;4: 9-14. <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-9-14>

- Mursalova Z.S. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in infants with low birth weight. *European journal of biomedical and life sciences*. 2020;4: 9-14. (In Russ., English abstract) <https://doi.org/10.29013/ELBL-S-20-4-9-14>
9. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27-37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):27-37. (In Russ., English abstract) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
 10. Долгова З.Р. Особенности перинатального анамнеза и вариабельности сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7(6): 20-26. https://elibrary.ru/download/elibrary_22589600_10517403.pdf
Dolgova Z.R. Features of perinatal history and heart rate variability in premature infants born with extremely low body weight and very low body weight on the first year of life. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014; 7(6): 20-26. (In Russ., English abstract). https://elibrary.ru/download/elibrary_22589600_10517403.pdf
 11. Диаграммы INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного). <https://intergrowth21.tghn.org/interpractice-21st/interpractice-21st-study-documents/>
Diagrammy INTERGROWTH-21st (Mezhdunarodnyj konsorcium po rostu ploda i novorozhdenного) <https://intergrowth21.tghn.org/interpractice-21st/interpractice-21st-study-documents/>
 12. Черная Н.Л., Маскова Г.С., Ганузин В.М., Шубина Е.В., Дадаева О.Б. Нормативы оценки антропометрических показателей у детей от 0 до 19 лет в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения — Ярославль, 2018. — 116 с.
CHernaya N.L., Maskova G.S., Ganuzin V.M., SHubina E.V., Dadaeva O.B. Normativy ocenki antropometricheskikh pokazatelej u detej ot 0 do 19 let v sootvetstvii s rekomendacijami Vsemirnoj organizacii zdorvoohraneniya. YAroslavl', 2018. — 116 s. (In Russ.)
 13. Милованова ОА, Амирханова ДЮ, Миронова АК, Джуккаева ММ, Комиссарова ОА, Авакян ГГ. Риски формирования неврологической патологии у глуконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. *Медицинский Совет*. 2021;1:20-29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-20-29>
Milovanova OA, Amirkhanova DY, Mironova AK, Dzhukkayeva MM, Komissarova OA, Avakyan GG. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Medical Council*. 2021;1 :20-29. (In Russ., English abstract) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-20-29>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Захарова Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: svetazar2015@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Покусаева Оксана Сергеевна — аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач детский-кардиолог ГАУЗ СО «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбург
E-mail: pokusaeva93@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0328-4827>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
ул. Ткачей, д. 16а, г. Екатеринбург, 620100, Россия

Svetlana Yu. Zakharova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: svetazar2015@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Oksana S. Pokusaeva — correspondence graduate student, pediatric cardiologist. State autonomous healthcare institution of the Sverdlovsk region "Children's city clinic No. 13" in Ekaterinburg. Federal State Budgetary Educational Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: pokusaeva93@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0328-4827>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
st. Tkachy, 16a, Ekaterinburg, 620100, Russia



Оригинальная статья

Долгосрочные функциональные результаты реконструктивно-пластических операций на тазовом дне

А.А. Михельсон, М.В. Лазукина

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. При всем многообразии методов лечения пролапса тазовых органов (ПТО) критерии излеченности сводятся к отсутствию анатомических дефектов тазового дна. Вместе с этим практически не учитывается полное восстановление физической, психоэмоциональной и социальной составляющей жизни женщины. Исследование качества жизни, а также сексуальной функции пациенток с ПТО поможет выявить эффективность синергии хирургического лечения и аппаратных методов реабилитации.

Цель исследования. Оценить качество жизни и сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста после реконструктивно-пластических операций на тазовом дне в сочетании с радиочастотным воздействием.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное продольное исследование 60 пациенток в репродуктивном возрасте с пролапсом гениталий II-III стадии по классификации POP-Q. Женщины были разделены на две группы: 1 группа — пациентки, которым была выполнена пластика влагалища собственными тканями (n=30); 2 группа — пациентки, которым после реконструктивно-пластических вмешательств проведена послеоперационная реабилитация с применением динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ) (n=30). До операции, через 1 месяц и через 1 год после лечения проведено анкетирование с целью определения качества жизни по опроснику The Short Form-36 и сексуальной функции по опросникам The Female Sexual Function Index и Female Sexual Distress Scale.

Результаты. Сочетание хирургической коррекции пролапса тазовых органов с последующей радиоволновой терапией позволяет исправить анатомические дефекты, вместе с этим статистически значимо увеличивает индекс качества жизни и женской сексуальной функции, уменьшая переживания женщины, связанные с проблемами в сексуальной жизни.

Заключение. Синергия оперативных методов коррекции и послеоперационной реабилитации с применением ДКРЧ способствует длительному сохранению функциональных результатов лечения несостоятельности тазового дна в репродуктивном возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тазовая десценция, пролапс тазовых органов, пластика влагалища, динамическая квадрупольная радиочастотная терапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Михельсон А.А., Лазукина М.В. Долгосрочные функциональные результаты реконструктивно-пластических операций на тазовом дне. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 130–138. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-130-138>

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: Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения

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

Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия). E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024
© Михельсон А.А., Лазукина М.В., 2024

Original article

Long-term functional results of reconstructive plastic surgery on the pelvic floor

Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina

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. With all the variety of treatment methods for pelvic organ prolapse (POP), the criteria for cure are reduced to the absence of anatomical defects of the pelvic floor. At the same time, the complete restoration of the physical, psycho-emotional and social components of a woman's life is practically not taken into account. Studying the quality of life, as well as the sexual function of patients with POP will help to clarify the effectiveness of the synergy of surgical treatment and hardware rehabilitation methods.

The purpose of the study is to assess the quality of life and sexual function of women of reproductive age after reconstructive plastic surgery on the pelvic floor in combination with radiofrequency exposure.

Material and methods. An open prospective longitudinal study was conducted on 60 patients of reproductive age with stage II-III genital prolapse according to the POP-Q classification. The women were divided into two groups: group 1 — patients who underwent vaginal plastic surgery with their own tissues (n=30); group 2 — patients who, after reconstructive plastic interventions, underwent postoperative rehabilitation using dynamic quadripolar radiofrequency (n=30). Before surgery, 1 month and 1 year after treatment, a survey was conducted to determine the quality of life using the Short Form-36 questionnaire and sexual function using the Female Sexual Function Index and Female Sexual Distress Scale.

Research results. The combination of surgical correction of pelvic organ prolapse with subsequent radio wave therapy makes it possible to correct anatomical defects, and at the same time statistically significantly increases the index of quality of life and female sexual function, reducing a woman's experiences associated with problems in her sexual life.

Conclusion. The synergy of surgical methods of correction and postoperative rehabilitation with the use of DCRF contributes to the long-term preservation of the functional results of treatment of pelvic floor incompetence during reproductive age.

KEYWORDS: pelvic descent, pelvic organ prolapse, vaginal plastic surgery, dynamic quadripolar radiofrequency therapy

FOR CITATION: Mikhelson A.A., Lazukina M.V. Long-term functional results of reconstructive plastic surgery on the pelvic floor. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 130–138. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-130-138> (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: Maria V. Lazukina — Ph.D., obstetrician-gynecologist, Senior Researcher of department reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

В 2024 году опубликованы новые данные с обозначением терминологии женской сексуальной дисфункции (ЖСД), которая определяется как отклонение от физиологических ощущений и/или функций во время сексуальной активности и включает: диспареунию, затрудненный половой акт, слабость мышц тазового дна, снижение сексуального желания, снижение сексуального возбуждения, снижение оргазма [1]. ЖСД встречается более чем у 40% женщин мира и верифицируется у каждой восьмой женщины [2,3].

Сам по себе феномен сексуального здоровья редко оценивается во время консультаций, большинство пациентов сообщает, что никогда не обсуждали проблемы сексуальности с медицинским работником. На сегодняшний день малоизучен вопрос о взаимосвязи гинекологической заболеваемости с особенностями сексуальной активности и сексуального функционирования в паре у женщин репродуктивного возраста. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) признал сексуальное здоровье важным элементом общего состояния здоровья, а также поддержал определение сексуального здоровья согласно Всемирной организации здравоохранения как «состояние физического, эмоционального, психического и социального благополучия в отношении сексуальности; это не просто отсутствие болезни, дисфункции или неспособности». 62,2% опрошенных мужчин и 42,8% женщин сообщили о важности сексуального здоровья для качества жизни [4].

Группой авторов (Финляндия, 2023) при проведении 5-летнего проспективного продольного когортного исследования женщин старше 18 лет, перенесших операцию по поводу пролапса тазовых органов, было выявлено несколько потенциальных факторов риска, связанных с развитием послеоперационной диспареунии. К таким факторам был отнесен более молодой возраст, более низкий предоперационный индекс массы тела, более низкая стадия пролапса на дооперационном этапе, тазовая боль или диспареуния исходно, предшествующая хирургия стрессового недержания мочи или пролапса тазовых органов (в том числе задняя кольпоррафия, гистерэктомия) [5].

В 2023 году исследователи из США опубликовали результаты работы, целью которой было определить изменения в сексуальной функции у женщин после хирургического лечения пролапса тазовых органов, а также изучить влияние гистерэктомии на сексуальную функцию. Через 12 месяцев после операции

у сексуально активных пациентов наблюдалось значительное улучшение сексуальной функции. Вместе с этим число сексуально активных женщин увеличилось на 10%. Авторы также отметили, что сохранение матки или гистерэктомия не оказали никакого влияния на сексуальную функцию женщин [6].

Ученые из Калифорнии отметили диспареунию до операции как единственный фактор, связанный с диспареунией через 12 месяцев после хирургической коррекции опущения или выпадения органов малого таза [7]. Исследователи пришли к выводу, что диспареуния встречается у 1 из 5 женщин до операции по поводу генитального пролапса, а хирургия устраняет диспареунию у 3 из 4 женщин.

Вместе с тем, немногочисленные исследования демонстрируют контрверсионное мнение о том, что хирургическое лечение опущения органов малого таза связано с увеличением частоты возникновения послеоперационной диспареунии и снижением сексуальной функции. Кохрейновский обзор 2016 года, посвященный хирургическому лечению апикального пролапса, публикует данные о том, что диспареуния чаще встречается при крестцово-остистой фиксации выполненной вагинально в сравнении с лапароскопической сакровагинопексией. Также не было обнаружено разницы в показателях диспареунии между вагинальной хирургией с использованием сетчатого имплантата и без него [8].

Исследование влияния монополярной радиочастотной терапии с криогенным охлаждением у женщин с синдромом релаксированного влагалища на индекс женской сексуальной функции показало статистически значимые улучшения в пользу лечения для сексуального возбуждения, lubricации и оргазма (Калифорния, 2018 год) [9]. Данные результаты предоставляют первые рандомизированные, плацебо-контролируемые доказательства функциональных улучшений, связанных с нехирургической коррекцией недостаточности тазового дна.

В 2021 году Ю.Э. Доброхотова с соавторами опубликовали результаты обследования 60 пациенток, страдающих пролапсом тазовых органов, которым методом полимеразной цепной реакции проводили оценку интенсивности коллагеногенеза и репаративных процессов в соединительной ткани влагалища на основании изменений экспрессии матричной РНК коллагенов I и III типа, генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A, трансформирующий фактор роста ТФР-В1 и декорин. В процессе исследования было выявлено, что при использовании

динамической квадриполярной радиочастотной терапии у пациенток после хирургического лечения пролапса тазовых органов происходит полная реэпителизация тканей к 90-му дню после операции, интенсифицируются обменно-трофические процессы в тканях урогенитального тракта, повышается степень удовлетворенности пациенток качеством сексуальной жизни [10]. Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) описана ведущими экспертами в области эстетической гинекологии Н.В. Зароченцевой и И.А. Аполихиной как безопасная и эффективная технология, оказывающая положительное влияние на сексуальную функцию женщин [11, 12].

На сегодняшний день работ, посвященных синергии хирургической техники и аппаратной или иной методики, которые направлены на восстановление не только анатомических, но и функциональных результатов у женщин с пролапсом тазовых органов недостаточно.

Цель исследования. Оценить качество жизни и сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста после реконструктивно-пластических операций на тазовом дне в сочетании с радиочастотным воздействием.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное продольное исследование 60 пациенток в репродуктивном возрасте с пролапсом гениталий II-III стадии по классификации POP-Q. Все пациентки были распределены на 2 группы: в первую группу были включены 30 женщин, которым выполнено хирургическое лечение пролапса тазовых органов (пластика влагалища собственными тканями). Вторую группу составили 30 женщин, которым после реконструктивно-пластических вмешательств проведена послеоперационная реабилитация с применением динамической квадриполярной радиочастоты. Пациенткам с цистоцеле была выполнена передняя кольпоррафия, пластика цистоцеле собственными тканями с укреплением пузырно-влагалищной фасции. Женщинам, страдающим ректоцеле проведена задняя кольпоррафия, леваторопластика с укреплением ректовагинальной фасции и сужением hiatus genitalis. Терапия динамической квадриполярной радиочастотой на область вульвы и влагалища проводилась курсом, состоящим из 4 процедур с периодичностью 1 раз в 2 недели. Также до операции, через 1 месяц и через 1 год после лечения проведено анкетирование с целью определения качества жизни по опроснику SF36 (The Short Form-36) и сексуальной функции по опросникам FSFI

(The Female Sexual Function Index) и FSDS (Female Sexual Distress Scale). SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Опросник FSFI представляет собой самоконтролируемый анкетный опрос, включающий 19 пунктов, позволяет оценить особенности желания, возбуждения, lubricации, оргазма, достижения сексуального удовлетворения и наличие диспареунии. FSDS является шкалой сексуального дистресса у женщин. В дополнение к FSFI позволяет выделять частоту возникновения сексуальной дисфункции. Состоит из 12 пунктов и в отличие от других анкет демонстрирует характер переживаний женщины при наличии проблем в сексуальной жизни. Для расчета показателей описательной статистики использован пакет статистических программ SPSS Version 26 (IBM, США). Категориальные данные описывались абсолютной и относительной частотой (в % от численности групп) встречаемости события. Для количественных данных использовалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm SE$). Значимость различий между группами определялась тестом хи-квадрат для категориальных признаков и t-критерием Стьюдента для 2-х независимых выборок для количественных данных. За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения p-уровня не превышающей 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Средний возраст женщин 1 группы составил $33,8 \pm 6,5$ лет, 2 группы - $35,4 \pm 7,2$ лет ($p > 0,05$). Индекс массы тела не имел статистически значимых различий в группах наблюдения $30,9 \pm 6,5$ кг/м² против $29,1 \pm 4,9$ кг/м². Таким образом, женщины обеих исследуемых групп сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям.

При распределении структуры форм генитального пролапса в группах обращает на себя внимание, что преобладающий дефект тазового дна — это задний компартмент с формированием ректоцеле (в 1 группе 60%; во 2 группе 53,3%), реже встречались изолированная форма цистоцеле (13,3%/13,3%) и сочетанная форма цисто-ректоцеле (26,7%/33,3%).

Обращает на себя внимание тот факт, что исходно пациентки обеих групп имели

низкий показатель качества жизни, особенно заниженными были результаты в таких категориях как эмоциональное состояние и ролевая деятельность. В обеих группах после проведенного лечения через 1 месяц произошло увеличение индекса качества жизни (рис. 1, 2).

При проведении оценки динамики показателей качества жизни женщин первой группы, необходимо отметить статистически значимое увеличение показателей через 1 месяц после лечения в категориях физическое функционирование, ролевая деятельность, общее здоровье, жизнеспособность социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатель в разделе телесная боль после лечения уменьшился

с $64,1 \pm 7,3$ до $55,9 \pm 2,6$ баллов ($p > 0,05$). Важно отметить, что через 1 год после лечения женщины первой группы отметили уменьшение показателей общего здоровья, жизнеспособности и социального функционирования в сравнении с результатами через 1 месяц после операции (рисунок 1).

Во второй группе через 1 месяц после лечения определялось статистически значимое уменьшение показателя телесная боль с $77,3 \pm 2,8$ до $26,7 \pm 4,2$ баллов ($p < 0,05$), с одновременным увеличением показателей в остальных категориях качества жизни. Необходимо отметить, что в группе женщин, которым была проведена послеоперационная реабилитация с применением ДРКЧ, значения

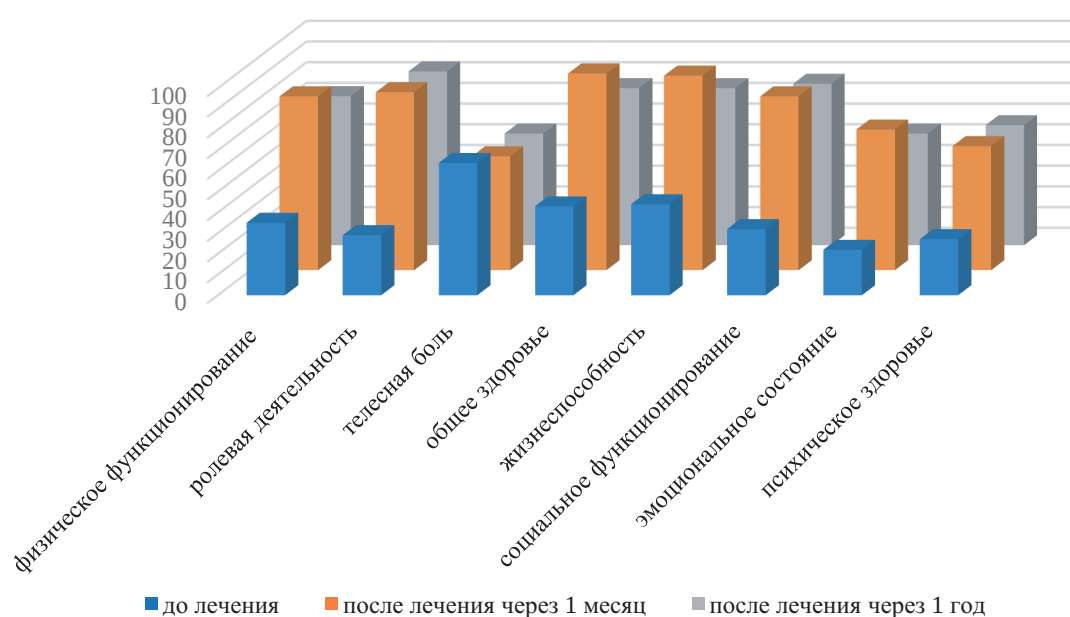


Рисунок 1. Динамика показателей качества жизни женщин в 1 группе

Figure 1. Dynamics of quality of life indicators of women in group 1

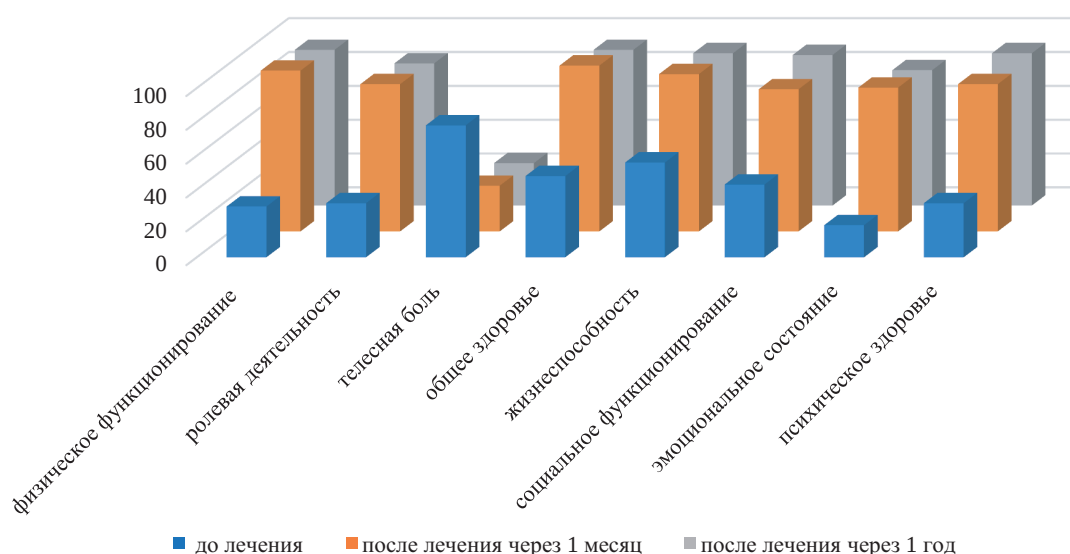


Рисунок 2. Динамика показателей качества жизни женщин во 2 группе

Figure 2. Dynamics of quality of life indicators for women in group 2

подразделов качества жизни сохраняются на высоком уровне даже через 1 год после лечения (рисунок 2).

В обеих группах наблюдения после лечения через 1 месяц отмечено увеличение индекса женской сексуальной функции (рисунок 3). Во второй группе через 1 месяц после лечения определены статистически значимые более высокие показатели индекса женской сексуальной функции $31,8 \pm 2,6$ против $14,0 \pm 4,3$ баллов исходно ($p < 0,05$). В домене боль через 1 месяц отмечено снижение показателя в 5 раз $6,0 \pm 0,7$ против $1,4 \pm 0,8$ баллов, вместе с этим в категории lubrication определено достоверное повышение показателя $1,6 \pm 0,9$ против $5,4 \pm 1,1$ баллов ($p < 0,05$). Важно отметить, что через 1 год после лечения у женщин в группе с проведенной послеоперационной реабилитацией сохраняются высокие показатели в разделах влечение, возбуждение, lubrication, оргазм и удовлетворение. Параметры доменов индекса женской сексуальной функции у женщин 1 группы ниже показателей женщин, которым была проведена ДРКЧ-терапия как через 1 месяц после лечения, так и через 1 год.

При оценке шкалы сексуального дистресса после лечения отчетливо продемонстрировано снижение переживаний женщины, связанных с проблемами в сексуальной жизни. Причем женщины, которые после операции прошли реабилитационную программу с использованием RF терапии отметили значительное снижение частоты возникновения сексуальной дисфункции в течение 1 года после лечения.

Традиционные критерии эффективности лечения, основанные на инструментально-лабораторных показателях, данных физикального осмотра и жалобах больной, не учитывают физических, психических, эмоциональных, духовных и социальных составляющих жизни женщины. Исследование качества жизни, сексуальной функции и возможностей их улучшения после оперативного лечения, направленного на коррекцию генитального пролапса, является такой же актуальной задачей, как и достижение хороших анатомических результатов.

Обсуждение

На сегодняшний день вопрос качества жизни, а также сексуальной функции молодой женщины с признаками недостаточности тазового дна особо актуален. Эти данные подтверждаются большим интересом к изучению влияния ПТО на сексуальную функцию женщин, качество жизни и психологическое здоровье в течение первого года после родов. В Китае проведено перекрестное исследование с участием 640 женщин и было установлено, что пролапс органов малого таза после родов негативно повлиял на повседневную жизнь женщин и нанес ущерб их психологическому здоровью [13]. Данное исследование показало сильную корреляционную связь между ПТО у женщин после родов и сексуальной дисфункцией, качеством жизни и психологическим здоровьем. Это еще раз подчеркивает критическую важность оценки тазового дна, а также необходимость исследования

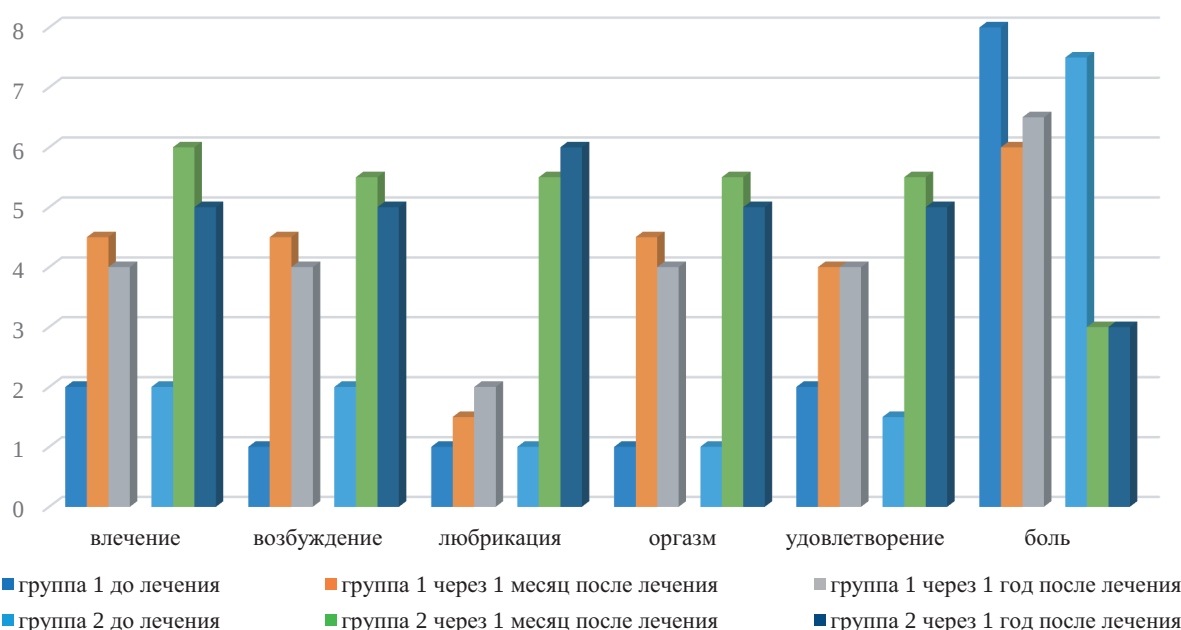


Рисунок 3. Динамика индекса женской сексуальной функции в группах наблюдения
Figure 3. Dynamics of the female sexual function index in observation groups

сексуальных проблем и связанных с ними эмоциональных переживаний.

В 2024 году в России (г. Санкт-Петербург) создана и допущена к применению русская версия анкеты-опросника влияния пролапса органов малого таза и реконструктивно-пластических операций на тазовом дне на качество жизни женщин [14].

Интересный факт продемонстрировали коллеги из Китая, сообщив о том, что почти половина женщин (47,2%) с симптоматической формой ПТО и недержанием мочи остаются сексуально активными. Обследовав 233 женщины с ПТО и недержанием мочи, было установлено, что у сексуально активных женщин в 62,7% случаев диагностированы сексуальные дисфункции [15]. Так и в проведенном нами исследовании более чем у 80% женщин показатель индекса женской сексуальной функции был снижен.

В систематическом обзоре 2020 года отмечено, что сексуальная функция улучшается или остается неизменной и не ухудшается после всех типов реконструктивных операций (пластика собственными тканями, крестцо-остистая фиксация, сакрокольпопексия с использованием сетчатого имплантата или биологических трансплантатов). Установлено, что частота встречаемости диспареунии становилась ниже после всех типов реконструктивно-пластических операций на тазовом дне, в то время как диспареуния de novo была в диапазоне от 0 до 9% [16].

Ученые из Финляндии, обследовав 3515 женщин, которым была выполнена хирургическая коррекция по поводу ПТО, сделали вывод, что предоперационная диспареуния разрешилась более чем 50% случаев в течение первых 6 месяцев после операции независимо от хирургического подхода [5]. Также авторы отметили низкую частоту встречаемости диспареунии de novo 1,9-3,1%. Вместе с этим, данные центра урогинекологии и реконструктивной хирургии таза (США), информируют нас о том, что через 12 месяцев после операции у пациенток с ПТО, которые были сексуально активны до операции, наблюдается клинически значимое улучшение сексуальной функции после оперативного лечения. В то время как сексуально неактивные женщины до операции сообщили об улучшении удовлетворенности сексуальной жизнью после [6].

Полученные нами результаты совпадают с данными коллег: коррекция пролапса гениталий позволяет не только восстановить анатомические взаимоотношения между органами

малого таза, но и повысить сексуальную активность женщин. Наряду с вышеописанными результатами имеются данные группы российских авторов г. Краснодар, которые проводили обследование и лечение 72 женщин с ПТО. Диспареуния de novo была отмечена у 21,6% пациенток, и чаще всего она возникала у той категории больных, у которых при восстановлении мышечно-фасциального слоя промежности узость входа во влагалище обеспечивалась не за счет слизистого слоя влагалища, а за счет мышц. После хирургической коррекции недостаточности тазового дна эмоциональные проблемы, нарушение сна и бодрствования сохранились у 20% пациенток. Также необходимо отметить, что после проведенных операций 48,6% пациенток возобновили половую жизнь [17].

В систематическом обзоре 2022 года группа авторов из Италии отмечает, что в большинстве случаев показатели сексуальной функции после операций на тазовом дне либо улучшаются, либо остаются стабильными [18]. Несмотря на обнадеживающие результаты, на сегодняшний день трудно предсказать роль операции в улучшении сексуального здоровья женщины. Важно понимать, что любая хирургическая техника, используемая для коррекции ПТО имеет риски. В связи с этим необходимо консультирование с прохождением опросников и определением уровня качества жизни и сексуального здоровья женщин на этапе как до операции, так и после.

Результаты, полученные в ходе проведенной нами работы, а именно значительные изменения в качестве жизни и сексуальной функции женщин наглядно демонстрируют, что хирургическая коррекция в сочетании с ДКРЧ-терапией имеют важное влияние на общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье женщины.

Заключение

Динамическая квадриполярная радиочастотная терапия представляет собой безопасный неинвазивный метод реабилитации женщин репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов в послеоперационном периоде. Сочетание хирургической коррекции пролапса гениталий собственными тканями с последующей радиоволновой терапией позволяет исправить анатомические дефекты, при этом благоприятно влияет на сексуальное и психологическое здоровье, повышая жизненную активность и социальную адаптацию женщин.

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 № 17 от 25.12.2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

А.А. Михельсон, М.В. Лазукина — разработка концепции и дизайна исследования; М.В. Лазукина — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; А.А. Михельсон — 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 for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 17 from 25/12/2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina — concept statement and contribution to the scientific layout; Maria V. Lazukina — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina — 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

- Gupta P, Doherty L, Temprowsa M, Pop-Busui R, Gadde KM, Singh P, Owora AH, Wessells H, Sarma AV; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevalence and predictors of female sexual dysfunction among sexually active women in the diabetes prevention program outcomes study. *Neurourol Urodyn*. 2024 Mar 19; 43: 977-990. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.25436>
- Verbeek, Michelle, and Lynsey Hayward. "Pelvic Floor Dysfunction And Its Effect On Quality Of Sexual Life." *Sexual medicine reviews* vol. 7,4 (2019): 559-564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.05.007>
- Dong M, Xu X, Li Y, Wang Y, Jin Z, Tan J. Impact of infertility duration on female sexual health. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Oct 9;19(1):157. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00837-7>
- Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstetrics & Gynecology* 134(1):p e1-e18, July 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003324>
- Wihersaari O, Karjalainen P, Tolppanen AM, Mattsson N, Nieminen K, Jalkanen J. Sexual Activity and Dyspareunia After Pelvic Organ Prolapse Surgery: A 5-Year Nationwide Follow-up Study. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Oct 12;45:81-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.09.014>
- Chang OH, Yao M, Ferrando CA, Paraiso MFR, Propst K. Changes in sexual function over 12 months after native-tissue vaginal pelvic organ prolapse surgery with and without hysterectomy. *Sex Med*. 2023 Mar 16;11(2):qfad006. DOI: <https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad006>
- Lukacz ES, Sridhar A, Chermansky CJ, Rahn DD, Harvie HS, Gantz MG, Varner RE, Korbly NB, Mazloomdoost D; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network (PFDN). Sexual Activity and Dyspareunia 1 Year After Surgical Repair of Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3):492-500. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003992>
- Maier C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 1;10(10):CD012376. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012376>
- Krychman M, Rowan CG, Allan BB, Durbin S, Yacoubian A, Wilkerson D. Effect of Single-Session, Cryogen-Cooled Monopolar Radiofrequency Therapy on Sexual Function in Women with Vaginal Laxity: The VIVEVE I Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Mar;27(3):297-304. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.20176335>
- Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ильина И.Ю., Карева Е.Н., Залеская С.А., Нагиева Т.С., Комагоров В.И., Гришин А.И., Шадрова П.А., Азимова А.Ю. Возможности квадрупольной радиочастотной терапии как метода

- реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов. Гинекология. 2021;23(6):529–535. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201308> [Dobrohotova YU.E., Grishin I.I., Il'ina I.YU., Kareva E.N., Zaleskaya S.A., Nagieva T.S., Komagorov V.I., Grishin A.I., SHadrova P.A., Azimova A.YU. Possibilities of quadripolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after operations for pelvic prolapse. Gynecology. 2021;23(6):529–535.]
11. Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К., Набиева В.Н. Опыт применения динамического квадрупольного радиочастотного воздействия при лечении пациенток с урогинекологическими заболеваниями. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):87–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-87-94> [Zarochenceva N.V., Dzidzhhiya L.K., Nabieva V.N. Experience of using dynamic quadripolar radiofrequency exposure in the treatment of patients with urogynecological diseases. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2021; 9(4):87–94.]
 12. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. Применение терапевтического радиочастотного воздействия в гинекологии. Акушерство и гинекология. 2020;9: 192–198. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.192-198> [Kazakova S.N., Apolihina I.A., Teterina T.A., Pauzina O.A. Application of therapeutic radiofrequency effects in gynecology. Obstetrics and gynecology. 2020;9: 192–198.]
 13. Jie Li, Xiaoling Zhao, Juanhua Li, Yuanwen Liu, Tiantian Li, Pelvic organ prolapse after delivery: effects on sexual function, quality of life, and psychological health, The Journal of Sexual Medicine, Volume 20, Issue 12, December 2023, Pages 1384–1390, <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad120>
 14. Shakhaliyev R, Kubin N, Nikitina T, Ionova T, Digesu A, Shkarupa D. Validation of the Russian Version of the Prolapse Quality-of-life Questionnaire and its Application to Assess the Impact of Pelvic Organ Prolapse on Quality of Life and the Effect of Treatment in Women Undergoing Reconstructive Surgery. Int Urogynecol J. 2024 Apr;35(4):863–872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00192-024-05764-w>
 15. Li S, Tan C, Yang X. The effects of vaginal surgery and pelvic floor disorders on female sexual function. J Sex Med. 2023 Apr 27;20(5):645–650. doi: <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad020>
 16. Antosh D.D., Kim-Fine S., Meriwether K.V., Kanter G., Dieter A.A., Mamik M.M., Good M., Singh R., Alas A., Foda M.A., Balk E.M., Rahn D.D., Rogers R.G. (2020). Changes in Sexual Activity and Function After Pelvic Organ Prolapse Surgery: A Systematic Review. Obstetrics and gynecology. 2020 Novembe, 136(5), 922–931. Obstetrics & Gynecology 136(5):P 922–931. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004125>
 17. Тарабанова О.В., Григорова А.Н., Крутова В.А., Кравцова Н.А., Мелконьянц Т.Г. Функциональные результаты и качество жизни женщин после реконструктивных операций на тазовом дне // Кубанский научный медицинский вестник. 2016;2(157): 132–136. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnye-rezultaty-i-kachestvo-zhizni-zhenshin-posle-rekonstruktivnyh-operatsiy-na-tazovom-dne> (дата обращения: 19.05.2024). [Tarabanova O.V., Grigorova A.N., Krutova V.A., Kravcova N.A., Melkon'yanc T.G. Functional results and quality of life of women after reconstructive operations on the pelvic bottom // Kuban Scientific. 2016;2 (157):132–136.]
 18. Mosca L, Riemma G, Braga A, Frigerio M, Ruffolo AF, Dominoni M, Munno GM, Uccella S, Serati M, Raffone A, Salvatore S, Torella M. Female Sexual Dysfunctions and Urogynecological Complaints: A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 23;58(8):981. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58080981>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения сохранения репродуктивной функции, заведующая отделением гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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
Тел: 8(982) 608-28-60

Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Anna A. Mikhelson — MD, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Department of Gynecology of 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: 8(982) 608-28-60

Maria V. Lazukina — Ph.D., obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, department reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution “Ural Research Institute of Maternity and Child Care” of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Оригинальная статья

Морфологическая верификация воздействия динамической квадрупольной радиочастоты у пациенток репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов

А.В. Юминова, А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина

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. Пролапс тазовых органов (ПТО) — распространенная патология, которая оказывает существенное влияние на качество жизни женщин. По литературным данным, 30-50% женщин репродуктивного возраста имеют симптомные формы данной патологии. 13% пациенток подвергаются хирургическому лечению ПТО. Однако, часть пациенток вновь предъявляют жалобы на симптомы генитального пролапса, несмотря на оперативную коррекцию. При гистологической оценке слизистой оболочки влагалища при опущении тазовых органов, обращают на себя внимание признаки воспалительной реакции, а также формирование ороговения. Необходимо минимизировать вышеуказанные изменения, локально воздействуя на нарушения.

Цель. Оценить влияние динамической квадрупольной радиочастоты на гистологическую картину слизистой оболочки влагалища у пациенток репродуктивного возраста с опущением тазовых органов.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое было включено 38 пациенток репродуктивного возраста. Пациентки за 2 месяца до хирургического лечения ПТО были рандомизированы и разделены на 2 группы. Первой группе (n=17) пациенток перед оперативным лечением произведена предоперационная подготовка с использованием динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ). Второй группе (n=21) предоперационная подготовка не проводилась (группа «контроль»). Обе группы женщин получили оперативное лечение в объеме — пластика генитального пролапса собственными тканями. Интраоперационно был получен биоптат слизистой оболочки влагалища, произведена его гистологическая оценка. Материал был окрашен гематоксилин-эозином, световая микроскопия проведена с использованием микроскопа Axioplan 2 («CarlZeissJena», Germany).

Результаты. У пациенток, прошедших предоперационную подготовку с использованием ДКРЧ отмечена увеличенная васкуляризация слизистой оболочки влагалища, отсутствие признаков воспаления и фиброза, упорядоченность коллагеновых пучков.

Заключение. Изменения гистологической картины слизистой оболочки влагалища после применения ДКРЧ указывают на повышенную регенеративную способность тканей, что может являться предиктором лучшего заживления после оперативного лечения и возможно влиять на долгосрочные результаты хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролапс тазовых органов, репродуктивный возраст, динамическая квадрупольная радиочастота, оперативное лечение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юминова А.В., Михельсон А.А., Лазукина М.В., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А. Морфологическая верификация воздействия динамической

квадриполярной радиочастоты у пациенток репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 139–146. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-1-139-146>

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: Юминова Алиса Владимировна — врач акушер-гинеколог, очный аспирант отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: alisa_yuminova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-5675>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Юминова А.В., Михельсон А.А., Лазукина М.В., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А. 2024

Original article

Morphological verification of the effects of dynamic quadripolar radio frequency in patients of reproductive age with pelvic organ prolapse

Alisa V. Yuminova, Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina, Guzel N. Chistyakova, Anastasia A. Grishkina

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. Pelvic organ prolapse is a common pathology that has a significant impact on women's quality of life. According to literature data, 30% of women of reproductive age have symptomatic forms of pelvic organ prolapse (POP). 13% of patients undergo surgical treatment of POP. However, some patients again complain about the symptoms of genital prolapse, despite the surgical correction.

Objective. To evaluate the effect of dynamic quadripolar radio frequency on the histological picture of the vaginal mucosa in patients of reproductive age with pelvic organ prolapse.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted, which included 38 patients of reproductive age. The patients were randomized and divided into 2 groups 2 months before the surgical treatment of POP. The first group (n=17) of patients underwent preoperative preparation using dynamic quadripolar radio frequency (DQRF) before surgical treatment. The second group (n=21) did not undergo preoperative preparation. Both groups of women received surgical treatment in volume — plastic surgery of genital prolapse with their own tissues. A biopsy of the vaginal mucosa was obtained intraoperatively, and its histological assessment was performed. The material was stained with hematoxylin-eosin, light microscopy was performed using an Axioplan 2 microscope (CarlZeissJena, Germany).

Results. Increased vascularization of the vaginal mucosa, absence of signs of inflammation and fibrosis, and ordering of collagen bundles were noted in patients who underwent preoperative preparation using DQRF.

Conclusion. Changes in the histological picture of the vaginal mucosa after the use of DQRF indicate an increased regenerative ability of tissues, which may be a predictor of better healing after surgical treatment and may affect the long-term results of surgical treatment.

KEYWORDS: pelvic organ prolapse, reproductive age, dynamic quadripolar radio frequency, surgical treatment

FOR CITATION: Iuminova A.V., Mikhelson A.A., Lazukina M.V., Chistyakova G. N., Grishkina A.A. Morphological verification of the effects of dynamic quadripolar radio frequency in patients of reproductive age with pelvic organ prolapse. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 139–146. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-139-146> (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: Alisa V. Iuminova — obstetrician-gynecologist department of department reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: alisa_yuminova@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6496-5675>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) является распространенным заболеванием. До 50% женщин имеют генитальный пролапс, большая часть которых имеет характерные симптомы. К ним можно отнести: ощущение «инородного тела» во влагалище, недержание мочи или кала, затрудненное мочеиспускание или акт дефекации, сексуальную дисфункцию и некоторые другие проявления ПТО [1].

Пролапс тазовых органов реже встречается у женщин репродуктивного возраста, чем у женщин менопаузального возраста. Согласно литературным данным, когорта молодых пациенток с генитальным пролапсом имеет ряд особенностей. Было отмечено, что нередко такие пациентки имеют родственников первой линии с опущением тазовых органов, более выраженную клиническую симптоматику, по сравнению с женщинами более старшего возраста, а также такие пациентки имеют высокую вероятность послеоперационного рецидива [1-3].

Необходимо применение дополнительных методик, направленных на улучшение заживления операционной раны после оперативного лечения пролапса тазовых органов, для снижения риска рецидивирования генитального пролапса у такой группы пациенток.

Возможно, стоит рассмотреть новую неинвазивную методику, которая направлена на неоангио- и коллагеногенез. Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) — технология, основанная на взаимодействии радиочастотных волн и тканей (слизистой оболочкой влагалища), в результате чего электромагнитная волна переходит в тепло и происходят контролируемые температурные изменения. Эффективность воздействия происходит благодаря осцилляторному и тепловому эффекту. Под влиянием

ДКРЧ температура в слизистой оболочке влагалища повышается до 40–42 °C, происходит образование новых соединительнотканых волокон и активация фибробластов, коллатералей и увеличение кровоснабжения тканей, тем самым возрастает скорость метаболизма в клетках слизистой оболочки влагалища [4-6].

Цель исследования: оценить влияние динамической квадриполярной радиочастоты на гистологическую картину слизистой оболочки влагалища у пациенток репродуктивного возраста с опущением тазовых органов.

Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое было включено 38 пациенток репродуктивного возраста. Пациентки за 2 месяца до хирургического лечения ПТО были рандомизированы с использованием генератора случайных чисел и разделены на 2 группы. В основную группу были включены 17 пациенток, которым перед оперативным лечением произведена предоперационная подготовка с использованием динамической квадриполярной радиочастоты (ДКРЧ) с использованием вульварной и влагалищной насадок (Novaclinical, Италия). В контрольную группу вошла 21 пациентка, предоперационная подготовка которым не проводилась. Обе группы женщин получили оперативное лечение в объеме — пластика генитального пролапса собственными тканями. Интраоперационно был получен биоптат слизистой оболочки влагалища, произведена его гистологическая оценка. Материал был окрашен гематоксилин-эозином, световая микроскопия проведена с использованием микроскопа Axioplan 2 («Carl Zeiss Jena», Germany).

Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Федерального

государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2022 года по январь 2024 года. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel, 2021 г. Для количественных показателей было рассчитано среднее значение и стандартное отклонение. Проверка статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для признаков с нормальным распределением была осуществлена с использованием критерия Стьюдента.

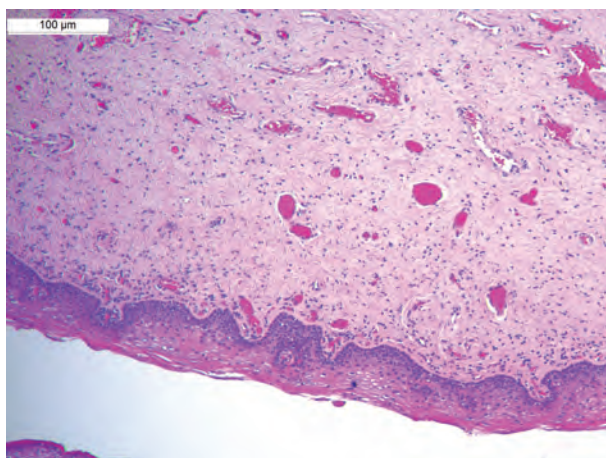


Рисунок 1. Фрагмент слизистой оболочки влагалища I группы пациенток (предоперационная подготовка ДКРЧ) (гематоксилин-эозин, увеличение x100)

Figure 1. Fragment of the vaginal mucosa of group I patients (preoperative preparation of DCHR) (hematoxylin-eosin, magnification x100)

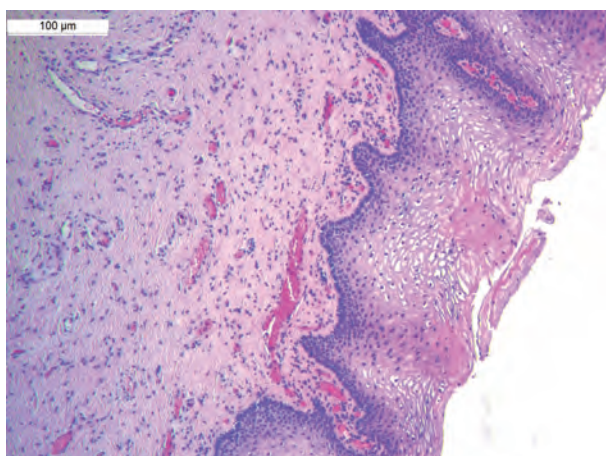


Рисунок 2. Фрагмент слизистой оболочки влагалища I группы пациенток (предоперационная подготовка ДКРЧ) (гематоксилин-эозин, увеличение x100)

Figure 2. Fragment of the vaginal mucosa of group I patients (preoperative preparation of DCRC) (hematoxylin-eosin, magnification x100)

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток составил от 31 до 49 лет (средний возраст $41,2 \pm 6,99$ года). Все пациентки имели роды через естественные родовые пути, у 57,8 % (22 женщины) в родах были травмы промежности (эпизио-, перинотомии, разрывы промежности). При этом у 34,2% (13 пациенток) в анамнезе 3 и более родов per vias naturales. У 31,6% (12 женщин) роды крупным плодом.

У 57,8% (22 женщины) отмечена сочетанная форма пролапса тазовых органов. В структуре пролапса тазовых органов преобладало ректоцеле (25 пациенток), цистоцеле (14 женщины) и у 8 пациенток был выявлен апикальный пролапс.

При проведении анализа морфологической структуры слизистой оболочки влагалища у группы пациенток, прошедших предоперационную подготовку, отмечена выраженная васкуляризация, увеличение толщины парабазального слоя, снижение выраженности воспалительной реакции — отсутствие инфильтрации стромы (рисунки 1–3). Также обращает на себя упорядоченная, однородная структура волокон коллагена.

У пациенток, не прошедших предоперационную подготовку («контрольная группа»), в образцах слизистой оболочки влагалища была отмечена выраженная воспалительная реакция, которая проявилось увеличением высоты фиброэпителиальных тяжей, лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы и ороговением поверхностного слоя эпителия (рисунки 4–5).

При анализе гистологической картины слизистой оболочки влагалища у пациенток

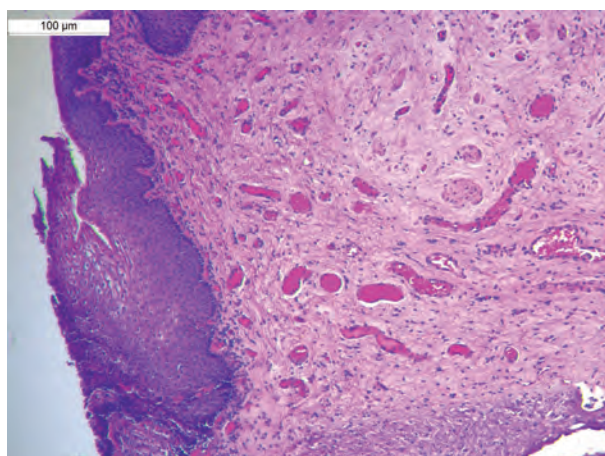


Рисунок 3. Фрагмент слизистой оболочки влагалища I группы пациенток (предоперационная подготовка ДКРЧ) (гематоксилин-эозин, увеличение x100)

Figure 3. Fragment of the vaginal mucosa of group I patients (preoperative preparation of DCRC) (hematoxylin-eosin, magnification x100)

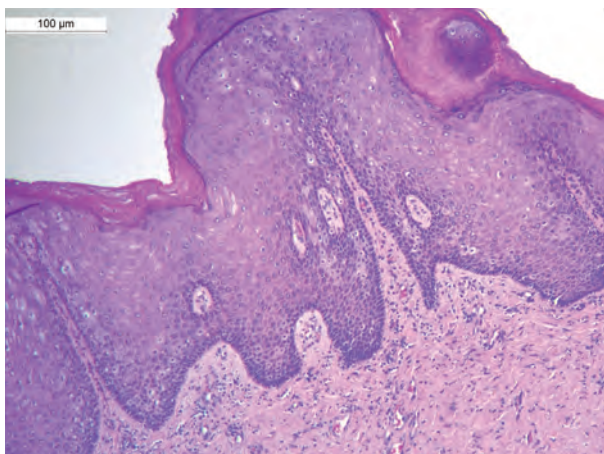


Рисунок 4. Фрагмент слизистой оболочки влагалища контрольной группы (гематоксилин-эозин, увеличение x100)

Figure 4. Fragment of the vaginal mucosa of the control group (hematoxylin-eosin, magnification x100)

с опущением тазовых органов в постменопаузе, Михельсон А.А. и соавт. (2020 г.) отмечают неравномерные границы слоев эпителия, дезорганизацию гладкомышечных клеток, отек внеклеточного матрикса, очаговую дистрофию, акантотические тяжи и ороговение влагалищного эпителия [8].

По данным Серегиной Е.М. (2019 г.), при применении динамической квадрупольной радиочастоты на слизистую оболочку влагалища, происходит стимулирование синтетической активности фибробластов, обновление и ремоделирование внеклеточного матрикса, а также происходит неоангиогенез, что улучшает трофику тканей [9].

Таким образом, воздействие ДКРЧ на слизистую оболочку влагалища заключается в формировании регенеративных изменений и снижении воспалительных реакций.

Заключение

У пациенток репродуктивного возраста в 57,8% случаев наблюдается сочетанная

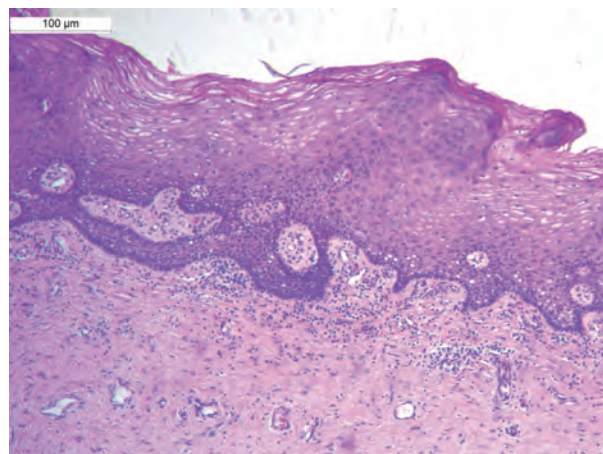


Рисунок 5. Фрагмент слизистой оболочки влагалища контрольной группы (гематоксилин-эозин, увеличение x100)

Figure 5. Fragment of the vaginal mucosa of the control group (hematoxylin-eosin, magnification x100)

форма пролапса тазовых органов. Ректоцеле наблюдалось у 65,7% пациенток, 36,8% пациенток имели цистоцеле, апикальный пролапс был отмечен у 21% пациенток. По данным гистологического исследования, в группе ДКРЧ отмечена меньшая выраженность воспалительной реакции, большая васкуляризация слизистой оболочки влагалища, однородная структура коллагена, строма без выраженного фиброза. В контрольной группе отмечены выраженные признаки воспалительных изменений, такие как лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы, формирование фиброэпителиальных тяжей и ороговение поверхностного слоя эпителия. Применение предоперационной подготовки положительно влияет на процессы регенерации слизистой оболочки влагалища. Учитывая неинвазивность методики, применение динамической квадрупольной радиочастоты может быть рассмотрено на этапе подготовки к оперативному лечению для улучшения результативности хирургического лечения.

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.

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.

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 № 7 от 19.10.2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

А.В. Юминова, А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина — разработка концепции и дизайна исследования; А.В. Юминова, М.В. Лазукина, А.А. Гришкина — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова — 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.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 7 from 19/10/2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Alisa V. Luminova, Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina, Guzel N. Chistyakova, Anastasia A. Grishkina — concept statement and contribution to the scientific layout; Alisa V. Luminova, Maria V. Lazukina, Anastasia A. Grishkina — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Anna A. Mikhelson, Guzel N. Chistyakova — 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

- Carroll L, Sullivan CO, Doody C, Perrotta C, Fullen BM. Pelvic organ prolapse: Women's experiences of Accessing Care & Recommendations for improvement. BMC Womens Health. 2023;23(1):672. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02832-z>
- Alcalay M, Stav K, Eisenberg VH. Family history associated with pelvic organ prolapse in young women. Int Urogynecol J. 2015;26(12):1773-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2779-5>
- Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M, van Eijndhoven HW, van Leijsen SA, Vergeldt TF, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(2):192-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.046>
- Казакова С. Н., Аполихина И. А., Тетерина Т.А. Применение терапевтического радиочастотного воздействия в гинекологии. Акушерство и гинекология; 2020;9:192-198. DOI <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.192-198> [Kazakova S. N., Apolikhina I. A., Teterina T.A. The use of therapeutic radiofrequency exposure in gynecology. Obstetrics and gynecology; 2020; № 9: 192-198. DOI <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.192-198>]
- Лаузина О. А., Аполихина И. А., Казакова С. Н. Малоинвазивные квадриполярные радиочастотные технологии в гинекологической практике (опыт применения "Радиочастотное устройство EVA"). Главврач. 2020;12:56-66. DOI <https://doi.org/10.33920/med-03-2012-05> [Pauzina O. A., Apolikhina I. A., Kazakova S. N. Minimally invasive quadripolar radiofrequency technologies in gynecological practice (experience of using the "EVA radiofrequency device"). Chief Physician. 2020;12:56-66. DOI <https://doi.org/10.33920/med-03-2012-05>]
- Михельсон А.А., Лазукина М.В., Мелкозерова О.А. Малоинвазивные методы коррекции тазовых и уродинамических нарушений у женщин репродуктивного возраста. Лечение и профилактика. 2022; 12(2): 39-45. eLIBRARY ID: 49300694 EDN: XDCLVQ [Mikhelson A.A., Lazukina M.V., Melkozerova O.A. Minimally invasive methods of correction of pelvic and urodynamic disorders in women of reproductive age. Treatment and prevention. 2022; T. 12, № 2: 39-45.]
- Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Оценка эффективности применения радиочастотного воздействия в лечении вульвовагинальной слабости. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6(4):347-351 DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-4> [Kalimatova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Efficacy evaluation concerning radiofrequency treatment of vulvovaginal laxity. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):347-351 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-4>]
- Лазукина М.В., Михельсон А.А., Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе. Гинекология. 2020;22(4): 33-38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200155> [Lazukina M.V., Mikhelson A.A., Bashmakova N.V., Melkozerova O.A., Chistyakova G.N., Grishkina A.A.

- Influence of preoperative preparation on the architectonics of the vagina of women with severe genital prolapse in postmenopause. *Gynecology*. 2020; Т. 22. №4: 33-38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200155>
9. Серегина Е.М. EVA™ — квадрилинейная динамическая RF-технология для терапии урогинекологических заболеваний и эстетического ремоделирования вульвы и влагалища. *Косметика и медицина*. 2019; №4: 62-68. [Seragina E.M. EVA™ — quadripolar dynamic RF technology for the treatment of urogynecological diseases and aesthetic remodeling of the vulva and vagina. *Cosmetics and medicine*. 2019; №4: 62-68.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Юминова Алиса Владимировна — врач акушер-гинеколог, очный аспирант отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: alisa_yuminova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-5675>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

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

Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Alisa V. Iuminova — obstetrician-gynecologist department of department reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: alisa_yuminova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-5675>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Anna A. Mikhelson — MD, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Department of Gynecology of 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

Maria V. Lazukina — Ph.D., obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, of department reproductive functions preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель 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: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Гришкина Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, исполняющая обязанности заведующего Лаборатории патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: xumukyc.ru@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7433-2217>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Guzel N. Chistyakova — MD, Dr Sci. Med, Professor, Head of the Scientific Department of Immunology and Clinical Microbiology, Gynecologist, 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

Anastasia A. Grishkina — Ph.D., senior researcher, acting head of the Laboratory of Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: xumukyc.ru@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7433-2217>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Прогностические критерии оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе

А.А. Михельсон¹, Е.В. Луговых¹, М.В. Лазукина¹, А.Н. Вараксин²,
Е.Д. Константинова², Т.А. Маслакова²

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук», ул. Софьи Ковалевской, д. 20, г. Екатеринбург, 620219, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы стрессового недержания мочи (СНМ) в сочетании с цистоцеле значительно возросла в течение последних десятилетий, что обусловлено высокой распространенностью заболевания в популяции, а также повышением осведомленности пациенток о возможностях лечения. Известно, что одноэтапное оперативное лечение достоверно снижает необходимость повторного вмешательства и, соответственно, реабилитационный период. Выявление значимых критериев, оказывающих определяющее значение в результативности различных методов хирургической коррекции СНМ в сочетании с цистоцеле, диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования. Определить критерии исхода оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе на основании комплексного предоперационного обследования.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 80 женщин со стрессовым недержанием мочи в сочетании с цистоцеле в постменопаузе, которые были планово госпитализированы в гинекологическое отделение ФГБУ НИИ ОММ для проведения оперативного лечения. Все пациентки после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании и проведения комплексного предоперационного обследования с использованием генератора случайных чисел были рандомизированы на две равные по численности группы. В первую группу вошли 40 женщин, которые получили оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией синтетической петлей; вторую группу составили 40 пациенток, которым оперативное лечение проводилось методом парауретрального введения объемообразующего геля в сочетании с передней кольпоррафией.

Результаты исследования. Определены критерии прогнозирования исхода хирургического лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе на основании комплексного предоперационного обследования.

Заключение. Анализ комплексного уродинамического и ультразвукового методов исследования у женщин выявил статистически значимые различия между группами женщин с положительным и отрицательным исходами оперативного лечения. Выявленные критерии прогнозирования исхода хирургического лечения служат в помощь врачу-клиницисту для выбора метода оптимального, наиболее эффективного метода лечения СНМ в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стрессовое недержание мочи, уретропексия свободной синтетической петлей, парауретральное введение объемообразующего геля, комплексное уродинамическое исследование, ультразвуковое исследование, хирургическое лечение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д., Маслакова Т.А. Прогностические критерии оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(1): 147–158. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-147-158>

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: Луговых Евгения Владимировна — кандидат медицинских наук, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: usovaev94@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-6764>

Получена: 17.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д., Маслакова Т.А., 2024

Original article

Prognostic criteria for surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopausal women

Anna A. Mikhelson¹, Evgenia V. Lugovyykh¹, Maria V. Lazukina¹, Anatoly N. Varaksin², Ekaterina D. Konstantinova², Tatyana A. Maslakova²

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

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", st. Sofia Kovalevskoy, 20, Ekaterinburg, 620219, Russia

ABSTRACT

Background. The relevance of the problem of stress urinary incontinence (SUI) in combination with cystocele has increased significantly over the past decades, due to the high prevalence of the disease in the population, as well as increased awareness of patients about treatment options. It is known that one-stage surgical treatment significantly reduces the need for re-intervention and, accordingly, the rehabilitation period. The identification of significant criteria that are decisive in the effectiveness of various methods of surgical correction of SUI in combination with cystocele dictates the need for further research in this direction.

The purpose of the study. To determine outcome criteria for surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopausal women based on a comprehensive preoperative examination.

Materials and methods. A prospective randomized study was conducted, which included 80 women with stress urinary incontinence in combination with postmenopausal cystocele, who were routinely hospitalized in the gynecological department of the Federal State Budgetary Institution Research Institute of OMM for surgical treatment. All patients, after signing voluntary informed consent to participate in the study and conducting a comprehensive preoperative examination using a random number generator, were randomized into two groups of equal size. The first group included 40 women who received surgical treatment including anterior colporrhaphy in combination with urethropexy with a synthetic loop; the second group consisted of 40 patients who underwent surgical treatment

using the method of paraurethral injection of a volume-forming gel in combination with anterior colporrhaphy.

Results and discussion. Criteria for predicting the outcome of surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopausal women were determined based on a comprehensive preoperative examination. Conclusion: Analysis of complex urodynamic and ultrasound examination methods in women revealed statistically significant differences between groups of women with positive and negative outcomes of surgical treatment. The identified criteria for predicting the outcome of surgical treatment serve to assist the clinician in choosing the optimal, most effective method of treating SUI in combination with cystocele in postmenopausal women.

Conclusions. Analysis of complex urodynamic and ultrasound methods of examination in women revealed statistically significant differences between groups of women with positive and negative outcomes of surgical treatment. The identified criteria for predicting the outcome of surgical treatment serve to assist the clinician in choosing the optimal, most effective method of treating SUI in combination with cystocele in postmenopausal women.

KEYWORDS: stress urinary incontinence, urethropexy with a free synthetic loop, paraurethral injection of a volume-forming gel, complex urodynamic study, ultrasound, surgical treatment

FOR CITATION: Mikhelson A.A., Lugovkykh E.V., Lazukina M.V., Varaksin A.N., Konstantinova E.D., Maslakova T.A. Prognostic criteria for surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopausal women. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1):147–158. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-147-158> (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: Evgenia V. Lugovkykh — Candidate of Medical Sciences, graduate student of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: usovaev94@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-6764>

Received: 17.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

Согласно прогнозам Организации Объединенных Наций, средняя продолжительность жизни увеличится с 72,6 лет в 2019 году до 77,1 годам к 2050 году [1]. Таким образом, к 2025 году количество женщин в мире, которые вступят в постменопаузальный период, будет составлять более миллиарда. Длительность постменопаузы сегодня составляет около 30-40 % от продолжительности жизни, однако в соответствии с тенденцией к увеличению лет жизни, в скором времени менопауза разделит жизнь женского населения пополам [2].

Несмотря на стремительное технологическое развитие медицинских диагностических и лечебных возможностей, определяется тенденция к росту «болезней цивилизации». Недержание мочи (НМ) и пролапс тазовых органов (ПТО) оказывают безоговорочное отрицательное влияние на качество жизни пациенток всех возрастных групп, достигая своего пика у женщин в постменопаузальном периоде.

Согласно данным М.Ю. Гвоздева и соавторов, в Российской Федерации НМ страдает

каждая третья женщина в старшей возрастной группе, однако только около 4% обращаются за медицинской помощью, что связано с крайней интимностью вопроса и суждением женщин о том, что данное состояние неизбежно связано с естественными возрастными изменениями [3].

Стрессовое недержание мочи (СНМ) — внезапное неуправляемое подтекание мочи, возникающее вследствие повышения абдоминального и внутрипузырного давления и его превышения над максимальным уретральным давлением, при отсутствии детрузорной гиперактивности [4]. По данным зарубежных и отечественных исследователей определяется преобладание именно СНМ у женщин, составляющее от 50 до 88% среди всех типов недержания мочи [5,6].

В ходе комплексного исследования пациентки на предоперационном этапе, включающего уродинамическое исследование (КУДИ), УЗИ тазового дна и нижних мочевых путей (УЗИ ТД и НМП), врач-гинеколог получает большое количество данных, однако важным вопросом для клинической практики остается

тот, какие конкретно показатели могли бы являться наиболее значимыми в выборе персонализированного метода оперативного лечения. Все вышеперечисленное определило цель нашего исследования

Цель исследования

Определить критерии исхода оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе на основании комплексного предоперационного обследования.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 80 женщин со стрессовым недержанием мочи в сочетании с цистоцеле в постменопаузе. Все женщины поступили в плановом порядке в гинекологическую клинику ФГБУ НИИ ОММ для проведения оперативного лечения. Критерии включения в исследование: возраст 55-75 лет; наличие стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле I-II стадии согласно классификации POP-Q; информированное добровольное согласие пациентки или ее законного представителя на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: возраст женщин менее 55 лет и более 75 лет; женщины, которые получают менопаузальную гормональную терапию; неврологические заболевания у пациенток; онкологические заболевания; общесоматические хронические заболевания в фазе декомпенсации, острые инфекционные заболевания; сопутствующий пролапс тазовых органов III-IV стадии по POP-Q; рецидивные формы стрессового недержания мочи. Критерии исключения из исследования: отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом его этапе, неявка пациента на контрольные осмотры; иные причины, в связи с которыми участие в исследовании не может быть продолжено.

Все пациентки после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании и проведения комплексного предоперационного обследования с использованием генератора случайных чисел были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 40 женщин, которые получили оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией синтетической петлей; во вторую группу вошли 40 пациенток, которым оперативное лечение проводилось методом парауретрального введения объемообразующего геля в сочетании с передней кольпоррафией.

Далее проведено сравнение двух групп пациенток с двумя типами оперативного лечения (ранее обозначены как группы 1 и 2) и анализ показателей ультразвукового и уродинамического методов исследования у пациенток, которые удовлетворены и неудовлетворены результатами лечения для каждой из групп 1 и 2 отдельно.

Всем пациенткам перед оперативным лечением было проведено общеклиническое стандартное обследование, дополненное комплексным уродинамическим исследованием (КУДИ) и ультразвуковым исследованием тазового дна и нижних мочевых путей (УЗИ ТД и НМП). КУДИ проводилось с использованием системы TRITON (Laborie Medical Technologies (Канада). По данным урофлоуметрии были получены следующие параметры: максимальная и средняя скорости потока мочи (мл/сек), Объем потерянной мочи при проведении провокационной пробы (мл). Далее проводились инвазивные уродинамические исследования — цистометрия наполнения, цистометрия опорожнения и профилометрия. Во время проведения цистометрии измерялись пузырное давление (см H₂O). При наполнении мочевого пузыря отмечалось 3 субъективных ощущения женщин — первый и средний позывы к мочеиспусканию, максимальная цистометрическая емкость (мл). На протяжении всей цистометрии происходила регистрация потока мочи, объема введенной жидкости, выделенного объема. При условии наполненного мочевого пузыря проводились провокационные пробы — кашлевая и проба Вальсальвы. По данным профилометрии определялась функциональная длина уретры (см), максимальное давление закрытия и максимальное уретральное давление (см H₂O).

УЗИ ТД и НМП проводилось в режиме реального времени на аппарате на ультразвуковой диагностической системе Voluson E8 (General Electric Medical Systems США). Производилось измерение анатомической длины уретры, ширины уретры при поперечном сканировании на уровне шейки мочевого пузыря, угла отклонения уретры от вертикальной оси тела (угол α) и угла, образованного задней стенкой уретры и задней стенкой мочевого пузыря (угол β). Все измерения проводились дважды — в покое и при выполнении пробы Вальсальвы.

После оперативного лечения через 6 месяцев выполнена оценка эффективности хирургического лечения СНМ в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе, после чего группы были разделены на подгруппы согласно положительному или отрицательному исходу оперативного лечения. Критериями

оценки эффективности проведенного хирургического лечения были отсутствие рецидива СНМ в сочетании с цистоцеле в течение 6 месяцев после оперативного лечения и удовлетворенность оперативным лечением женщинами на основании опросника –International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF).

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., PaloAlto, CA, USA). Для количественных показателей с нормальным распределением (таких, как возраст, рост, масса тела, ИМТ) указывали среднее значение и стандартное отклонение. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для дихотомических показателей (таких, как частота экстрагенитальных заболеваний) указывали относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат.

Результаты исследования

На первом этапе при изучении анамнеза обследованных групп женщин со СНМ в сочетании с цистоцеле, прошедших оперативное лечение, были выявлены следующие особенности. Группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток в группе А составил $60,33 \pm 5,64$ лет, в группе Б $63,60 \pm 5,18$ лет, $p > 0,05$.

В исследуемых группах наблюдения пациентки не имели значимых различий в антропометрических показателях. При статистическом анализе акушерского анамнеза и материнского травматизма пациенток в обеих группах, значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Значения возраста наступления менопаузы и длительности постменопаузального периода были также сопоставимы. При анализе анамнестических данных о занятии спортом пациентками или указаний на тяжелые физические нагрузки значимых различий по частоте встречаемости вышеуказанных факторов выявлено не было ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте экстрагенитальных заболеваний у пациенток в группах наблюдения не выявлено. Значимых различий в анатомо-топографических измерениях тазового дна и показателях, полученных при проведении уродинамического исследования на первом этапе исследования обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, группы пациенток 1 и 2 с различными методами оперативного лечения

были сопоставимы по всем основным показателям.

Далее пациентки обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от исходов оперативного лечения. «Положительным» считался исход, если пациентки удовлетворены оперативным лечением. «Отрицательный» исход оперативного лечения подразумевал под собой сохранение жалоб у пациентки и отсутствие улучшений качества жизни женщины.

С целью объективной оценки исхода оперативного лечения применялось анкетирование ICIQ-SF.

В обеих исследуемых группах до оперативного лечения НМ было оценено как НМ тяжелой степени, что соответствует 13-18 баллам согласно анкетированию. Количество баллов после оперативного лечения в обеих группах соответствовало незначительной или легкой степени недержания мочи. Данные, демонстрирующие исход оперативного лечения, представлены на рисунке 1.

Далее был проведен анализ показателей ультразвукового исследования тазового дна и нижних мочевых путей у пациенток, которые удовлетворены и не удовлетворены исходом оперативного лечения для каждого типа операции отдельно.

При исследовании показателей, полученных в ходе УЗИ ТД и НМП у пациенток, прошедших оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией свободной синтетической петлей, выявлены следующие особенности, представленные в таблице 1.

Результаты комплексного уродинамического исследования пациенток, которым была проведена передняя кольпоррафия



Рисунок 1. Исходы оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле в постменопаузе

Figure 1. Outcomes of surgical treatment of stress urinary incontinence in combination with cystocele in postmenopause

Таблица 1. Показатели ультразвукового исследования тазового дна и нижних мочевых путей у женщин, прошедших оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией свободной синтетической петлей

Table 1. Indicators of ultrasound examination of the pelvic floor and lower urinary tract in women who underwent surgical treatment involving anterior colporrhaphy in combination with urethropexy with a free synthetic loop

Показатели	Положительный исход	Отрицательный исход	Уровень значимости различий, р
Длина уретры, см	3,45±0,46	3,06±0,53	0,0467
Ширина уретры в проксимальном отделе в покое, см	1,04±0,42	1,01±0,26	0,8868
Ширина уретры в проксимальном отделе при натуживании, см	0,86±0,36	1,14±0,20	0,0419
Разность ширины уретры, см	0,18 ±0,10	-0,13±0,01	0,0001
Объем остаточной мочи, мл	141,25± 39,99	142,75±53,34	0,9297
Угол α, °	28,50±7,31	27,50±7,05	0,7296
Отклонение угла α, °	41,06±11,09	50,36±10,54	0,0386
Угол β, °	109,16±7,18	114,75±5,68	0,0479
Отклонение угла β, °	25,28±7,45	22,38±6,67	0,3208

в сочетании с уретропексией свободной синтетической петлей, представлены в таблице 2.

Объединяя данные таблиц, можно сделать следующие выводы. Положительный исход оперативного лечения в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией свободной синтетической петлей значимо чаще встречался у пациенток с большими значениями анатомической и функциональной длины уретры, а также с меньшими значениями ширины уретры при натуживании, максимальной и средней скоростей потока, количества потерянной мочи при проведении провокационных проб.

Далее представлен сравнительный анализ показателей пациенток второй группы, которым было проведено оперативное лечение в объеме паруретрального введения объемообразующего геля в сочетании с передней кольпоррафией (таблица 3,4).

В группе женщин с положительным исходом после оперативного лечения в объеме передней кольпоррафии в сочетании с паруретральным введением объемообразующего геля обнаружены значимо меньшие значения длины уретры и разности ширины уретры, $p<0,05$. Напротив, значимо больше был средний показатель ширины уретры в проксимальном отделе при натуживании, в группе женщин с положительным исходом в группе женщин с неудовлетворительным исходом ($p<0,05$).

Таким образом, положительный исход оперативного лечения с применением объемообразующего геля значимо чаще встречалась у пациенток с меньшими значениями анатомической и функциональной длин уретры, а также с большими значениями ширины уретры при натуживании, большими показателями количества потерянной мочи при пробе Вальсальвы, максимальной и средней скоростей потока мочи по данным урофлоуметрии.

Выявление критериев прогнозирования исхода оперативного лечения было продолжено с использованием методов дискриминантного анализа, которые позволяют найти комплекс показателей, наиболее надежно разделяющих удовлетворенных и неудовлетворенных пациенток для каждого типа операции. На основании дискриминантного анализа были определены наиболее информативные критерии эффективности уретропексии свободной синтетической петлей в сочетании с пластикой цистоцеле собственными тканями, к которым относятся показатели разности ширины уретры в покое и при натуживании по данным УЗИ ТД и НМП, средней скорости потока мочи по данным уродинамического исследования.

Прогностические критерии, определяющие положительный исход оперативного лечения с применением уретропексии свободной синтетической петлей:

Таблица 2. Показатели уродинамического исследования у женщин, прошедших оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с уретропексией свободной синтетической петлей
Table 2. Indicators of urodynamic study in women who underwent surgical treatment in the scope of anterior colporrhaphy in combination with urethropexy with a free synthetic loop

Показатели	Положительный исход	Отрицательный исход	Уровень значимости различий, р
Объем жидкости в мочевом пузыре, сопровождающийся первым позывом к мочеиспусканию, мл	77,53± 10,52	63,88± 13,44	0,003557
Объем жидкости в мочевом пузыре, сопровождающийся средним позывом к мочеиспусканию, мл	173,00±18,33	164,38±17,74	0,238448
Максимальная цистометрическая емкость, мл	380,22±22,92	375,25±23,06	0,587056
Объем потерянной мочи при проведении провокационной пробы, мл	13,69±5,34	26,88±6,33	<0,0001
Максимальная скорость потока мочи, мл/сек	24,66±4,89	35,13±2,49	<0,0001
Средняя скорость потока мочи, мл/сек	12,50±2,45	17,63±1,69	<0,0001
Функциональная длина уретры, см	3,03±0,45	2,47±0,49	0,003279
Максимальное давление закрытия уретры, см H ₂ O	33,28±7,27	36,13±4,64	0,301078
Пузырное давление, см H ₂ O	17,19±3,49	19,88±2,29	0,046250
Максимальное уретральное давление, см H ₂ O	52,06±5,75	54,25±5,97	0,345122

Таблица 3. Показатели ультразвукового исследования тазового дна и нижних мочевых путей у женщин, прошедших оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с парауретральным введением объемообразующего геля

Table 3. Indicators of ultrasound examination of the pelvic floor and lower urinary tract in women who underwent surgical treatment involving anterior colporrhaphy in combination with paraurethral injection of a volume-forming gel

Показатели	Положительный исход	Отрицательный исход	Уровень значимости различий, р
Длина уретры, см	2,74±0,314	3,33±0,36	<0,0001
Ширина уретры в проксимальном отделе в покое, см	1,09±0,23	0,98±0,16	0,139464
Ширина уретры в проксимальном отделе при натуживании, см	1,25±0,24	0,96±0,14	0,000359
Разность ширины уретры, см	-0,16±0,16	0,02±0,16	0,002241
Объем остаточной мочи, мл	140,21± 21,01	143,50± 15,22	0,629476
Угол α, °	25,61±3,46	24,67±5,14	0,501589
Отклонение угла α, °	32,61±6,19	27,83±9,48	0,065506
Угол β, °	109,21± 7,54	105,17±12,63	0,214970
Отклонение угла β, °	13,57±2,64	12,09±1,93	0,065506

Таблица 4. Показатели уродинамического исследования у женщин, прошедших оперативное лечение в объеме передней кольпоррафии в сочетании с парауретральным введением объемообразующего геля
Table 4. Indicators of urodynamic study in women who underwent surgical treatment with anterior colporrhaphy in combination with paraurethral injection of a volume-forming gel

Показатели	Положительный исход	Отрицательный исход	Уровень значимости различий, р
Объем жидкости в мочевом пузыре, сопровождающийся первым позывом к мочеиспусканию, мл	90,04±18,78	76,75±13,76	0,033702
Объем жидкости в мочевом пузыре, сопровождающийся средним позывом к мочеиспусканию, мл	173,64± 19,99	171,17±17,59	0,712550
Максимальная цистометрическая емкость, мл	373,60±55,73	364,42±49,51	0,624698
Объем потерянной мочи при проведении провокационной пробы, мл	22,79±5,01	13,33±4,83	<0,0001
Максимальная скорость потока мочи, мл/сек	37,29±2,54	26,17±3,29	<0,0001
Средняя скорость потока мочи, мл/сек	18,46±2,24	13,00±2,34	<0,0001
Функциональная длина уретры, см	2,39±0,38	3,13±0,39	<0,0001
Максимальное давление закрытия уретры, см H ₂ O	36,96±6,11	36,67±6,63	0,891295
Пузырное давление, см H ₂ O	14,82±4,04	15,83±3,29	0,449511
Максимальное уретральное давление, см H ₂ O	51,04±5,95	51,00±6,27	0,351976

1. Длина анатомической уретры >3,06 см
2. Функциональная длина уретры >2,46 см
3. Ширина уретры <1,14 см
4. Положительное значение разности ширины уретры в покое и при натуживании
5. Максимальная <25 мл/сек и средняя <12,5 мл/сек скорости потока
6. Количество потерянной мочи при проведении пробы Вальсальвы < 14 мл

Аналогичным образом наиболее информативные критерии эффективности были определены и для метода парауретрального введения объемообразующего геля в сочетании с пластикой цистоцеле собственными тканями, к которым относятся показатели длины уретры по данным УЗИ ТД и НМП, максимальной скорости потока мочи по данным уродинамического исследования. В результате определены прогностические критерии, определяющие положительный исход оперативного лечения с применением парауретрального введения объемообразующего геля:

1. Длина анатомической уретры <2, 7 см
2. Функциональная длина уретры <2,38 см
3. Ширина уретры <1,14 см
4. Отрицательное значение разности ширины уретры в покое и при натуживании

5. Максимальная >37,3 мл/сек и средняя >18,5 мл/сек скорости потока

6. Количество потерянной мочи при проведении пробы Вальсальвы > 22,8 мл

Таким образом, разработанные критерии прогнозирования исхода оперативного лечения позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток со СНМ в сочетании с цистоцеле в постменопаузальном периоде, тем самым повысить эффективность хирургических вмешательств, проводимых по поводу СНМ в сочетании с цистоцеле.

Обсуждение

В результате исследования с использованием статистического анализа показателей комплексного предоперационного обследования сформированы критерии эффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле в постменопаузе.

Нами были получены клинически значимые результаты при анализе урофлоуметрических данных. Большее количество потерянной мочи при проведении кашлевой пробы, а также большие значения максимальной и средней скоростей потока предопределяет

удовлетворенность пациенткой операцией в объеме передней кольпоррафии в сочетании с парауретральным введением объемообразующего геля. В то время как меньшие значения вышеуказанных параметров предопределяет успех операции с использованием свободной синтетической петли. Результаты исследования, включившего 168 женщин, прооперированных с использованием среднеуретрального слинга, свидетельствуют об отсутствии неблагоприятных послеоперационных исходов у женщин с исходно низкими значениями максимальной скорости потока мочи [7]. По данным Данилова В.В., урофлоуметрический мониторинг позволяет объективно, адекватно и неинвазивно выявить уродинамические нарушения у пациенток с недержанием мочи [8].

Ранее группой авторов была описана лишь важность проведения урофлоуметрического исследования у женщин со стрессовым недержанием мочи, так как оно позволяет графически зафиксировать эпизоды

непроизвольной потери мочи [9]. Однако значения показателей, которые могут являться прогностическими критериями эффективности оперативного лечения СНМ в сочетании с цистоцеле впервые описаны лишь в настоящем исследовании.

Полученные данные позволили разработать прогностические критерии, определяющие исход оперативного лечения у женщин со СНМ в сочетании с цистоцеле в постменопаузе, используя клинично-анамнестические данные, показатели ультразвукового, уродинамического и молекулярно-генетических методов исследования.

Заключение

Благодаря критериям прогнозирования исхода хирургического лечения оптимизирован персонифицированный подход к выбору метода оперативного лечения стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле у женщин в постменопаузе.

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 № 17 от 25.12.2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.В. Луговых, А.А. Михельсон, М.В. Лазукина — разработка концепции и дизайна исследования; *Е.В. Луговых* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; *А.А. Михельсон, М.В. Лазукина* — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; *А.Н. Вараксин, Е.Д. Константинова, Т.А. Маслакова* — статистическая обработка.

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 Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 17 from 25/12/2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Evgenia V. Lugovykh, Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina — development of the concept and design of the study; *Evgenia V. Lugovykh* — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting the manuscript; *Anna A. Mikhelson, Maria V. Lazukina* — critical revision of the draft manuscript and formation of its final version; *Anatoly N. Varaksin, Ekaterina D. Konstantinova, Tatyana A. Maslakova* — statistical processing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Организация объединённых наций. Доклад о народонаселении мира: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.un.org/ru/>, свободный. [Organizaciya ob"edinyonnyh nacij. World Population Report: [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.un.org/ru/>, svobodnyj]
2. Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. 2017; 5-6 [Tkacheva O.N., Dobrohotova Yu.E., Dudinskaya E.N.. Prevention of premature aging in women. Metodicheskie rekomendacii. 2017; 5-6 (In Russ.)]
3. Гвоздев М.Ю., Баранова Е.О. Оценка качества жизни, психического здоровья и сексуальных расстройств у женщин с недержанием мочи. Consilium Medicum. 2019; 7:72-74. [Gvozdev M.Yu., Baranova E.O. Assessing quality of life, mental health and sexual dysfunction in women with urinary incontinence. Consilium Medicum. 2019; 7: 72-74(In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.190459>
4. Ниткин Д.М., Куликов А.А. Стрессовое недержание мочи у женщин: учебно — методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2016. 39 с. [Nitkin D.M., Kulikov A.A. Stress urinary incontinence in women: educational and methodological manual. Minsk: BelMAPO; 2016. 39 s. (In Russ.)] ISBN 978-985-584-026-9
5. Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А., Геворкян Р.Р., Румянцева З.С., Майлян Э.А., Ткаченко К.Е. Уровни витамина D у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022; 3: 28-34. [Ignatenko G.A., Reznichenko N.A., Gevorkyan R.R., Rumyantseva Z.S., Majlyan E.A., Tkachenko K.E. Vitamin D levels in postmenopausal women with stress urinary incontinence. Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2022; 3: 28-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2022-12-3-28-34>
6. Wein A.J. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. J. Urology. 2017;198: 988-989. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2896-1>
7. Chae J.Y., Bae J.H., Lee J.G., Park H.S., Moon D.G., Oh M.M. Effect of Preoperative Low Maximal Flow Rate on Postoperative Voiding Trials after the Midurethral Sling Procedure in Women with Stress Urinary Incontinence. Low Urin Tract Symptoms. 2018; 10(3):237-241. <https://doi.org/10.1111/luts.12170>
8. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Елисеева Е.В. Петлевые операции у женщин с недержанием мочи и уродинамика нижних мочевых путей. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022; 2: 60-66. [Danilov V.V., Vol'nyh I. Yu., Eliseeva E.V. Loop operations in women with urinary incontinence and urodynamics of the lower urinary tract. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2022; 2: 60-66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-60-65>
9. Нечипоренко А.С. МРТ-диагностика осложнений, связанных с мочеполювыми протезами. Вестник ВГМУ. 2020; 5: 87-93 [Nechiporenko A.S. MRI diagnosis of complications associated with genitourinary prostheses. Vestnik VGMU. 2020; 5: 87-93. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.5.87>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела сохранения репродуктивной функции, заведующая гинекологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ann_lukach@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7-900-198-67-26

Луговых Евгения Владимировна — кандидат медицинских наук, аспирант, акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: usovaev94@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-6764>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7-922-124-46-08

Anna A. Mikhelson — Doctor of Medical Science, assistant professor, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Gynecological Department, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: ann_lukach@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7-900-198-67-26

Evgenia V. Lugovykh — Ph.D. in Medicine, graduate student, obstetrician — gynecologist, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: usovaev94@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-6764>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7-922-124-46-08

Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7-904-388-83-24

Вараксин Анатолий Николаевич — доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук»
E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-3006>
Адрес: ул. Софьи Ковалевской, д. 20, г. Екатеринбург, 620219, Россия
Телефон: +7-922-156-30-69

Константинова Екатерина Даниловна — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, заведующий Лабораторией математического моделирования в экологии и медицине Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук»
E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2260-744X>
Адрес: ул. Софьи Ковалевской, д. 20, г. Екатеринбург, 620219, Россия
Телефон: +7-912-246-35-43

Маслакова Татьяна Анатольевна — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории математического моделирования в экологии и медицине Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук»
E-mail: t9126141139@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6642-9027>
Адрес: ул. Софьи Ковалевской, д. 20, г. Екатеринбург, 620219, Россия
Телефон: +7-912-614-11-39

Maria V. Lazukina — Ph.D. in Medicine, Researcher, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: masha_balueva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7-904-388-83-24

Anatoly N. Varaksin — Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences"
E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-3006>
Address: st. Sofia Kovalevskoy, 20, Ekaterinburg, 620219, Russia
Phone: +7-922-156-30-69

Ekaterina D. Konstantinova — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Head. Laboratory of Mathematical Modeling in Ecology and Medicine of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences"
E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2260-744X>
Address: st. Sofia Kovalevskoy, 20, Ekaterinburg, 620219, Russia
Phone: +7-912-246-35-43

Tatyana A. Maslakova — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Researcher of the Laboratory of Mathematical Modeling in Ecology and Medicine of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences"
E-mail: t9126141139@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6642-9027>
Address: st. Sofia Kovalevskoy, 20, Ekaterinburg, 620219, Russia
Phone: +7-912-614-11-39

