



ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ТЕМА НОМЕРА: АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ
И РЕПРОДУКТОЛОГИЯ**

Тактика клинициста при ведении пациенток с аденомиозом

Влияние дефицита железа на репродуктивное здоровье женщин

Гемостазиологическая безопасность комбинированных оральных контрацептивов

Самооценка девушек-подростков с заболеваниями репродуктивной сферы

Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности

Эффективность фоллитропина дельта в протоколах стимуляции яичников

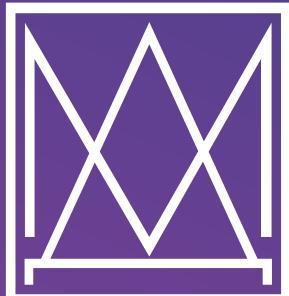
№2

том 6
2025



портал
CON-MED.RU





МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2025

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

27–29 МАЯ 2025 ГОДА

ТЕХНОПАРК СКОЛКОВО
Г. МОСКВА, ТЕР. СКОЛКОВО ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА,
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностиров и терапевтов «Радиология – 2025»
- XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2025»
- XVIII Научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов
- XVII Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДиагностика – 2025»



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях:
 РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2025 / Том 6 / №2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
 ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ТЕМА НОМЕРА: АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Мекан Рахимбердыевич Оразов,
 д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,
 Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
 127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:
 125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 31.03.2025

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCE PROCEEDINGS

Press Release

Современные тренды в акушерстве, гинекологии и педиатрии: итоги Второго Сеченовского международного форума материнства и детства

6

ГИНЕКОЛОГИЯ

GYNECOLOGY

Lecture

Аденомиоз: тактика клинициста сквозь призму отечественных и международных рекомендаций

10

Lecture

Гемостазиологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиронона

16

Лекция

Original Article

Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты

21

G.D. Matrizueva, G.A. Ikhtiyarova, N.K. Dustova, Kh.S. Ikramova

21

Обзор

Review

«Железные оковы» сексуальной дисфункции: клинический менеджмент в действии

29

M.R. Orazov, E.D. Dolgov

29

Оригинальная статья

Original Article

Особенности самооценки девушек-подростков с заболеваниями репродуктивной сферы

38

Zh.R. Gardanova, V.I. Yesaulov, A.K. Gardanov, V.V. Novikov, V.I. Ilgov

38

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

REPRODUCTION

Short Communication

Эффективность фоллитропина дельта в различных протоколах стимуляции яичников

46

E.D. Dolgov

46

Оригинальная статья

Original Article

BEYOND: randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle

47

R. Lobo, T. Soerdal, E. Ekerhovd, B. Cohen, E. Porcu, M. Schenk, Y. Shufaro, J. Smeenk, M.B. Suerdieck, Ph. Pinton, A. Pinborg

47

Обзор

Review

«Ренессанс reproductive losses», или Новые возможности преодоления неудач имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом

66

M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, L.M. Mikhaleva, E.S. Silantieva, E.D. Dolgov

66

Оригинальная статья

Original Article

BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle

47

R. Lobo, T. Soerdal, E. Ekerhovd, B. Cohen, E. Porcu, M. Schenk, Y. Shufaro, J. Smeenk, M.B. Suerdieck, Ph. Pinton, A. Pinborg

47

АКУШЕРСТВО

OBSTETRICS

Original Article

Новые методы ранней диагностики эмбриохориальной недостаточности

73

D.K. Rozikova, G.A. Ikhtiyarova, G.K. Karimova, N.O. Navruzova, N.R. Abdiyeva, O.I. Radjabova

73

Оригинальная статья

Original Article

Гестационные осложнения и характеристика морфофункциональной структуры плацентарного комплекса у женщин с многогодовой беременностью

81

T.Yu. Pestrikova, S.L. Bachalдин, O.I. Sorochinskaya, A.V. Fomenko

81

Оригинальная статья

Original Article

Самоотношение и мотивация на родительство у женщин старшего репродуктивного возраста

89

M.A. Miliutina, Zh.R. Gardanova, E.A. Volodarskaya

89

МАММОЛОГИЯ

MAMMOLOGY

Review

Патогенез и патогенетическая терапия доброкачественной дисплазии молочной железы в реальной клинической практике

96

M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, E.D. Dolgov

96

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

Original Article

Анализ состояния новорожденных при активном ведении беременных с высоким риском развития задержки роста плода

102

N.F. Kuneshko, A.V. Ershov, A.V. Lazarchuk

102

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Балян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Санा» (Одесса, Украина)
Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)
Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)
Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)
Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)
Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Иктиирова Гульчехра Акмаловна,
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт
им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)
Локшин Вячеслав Нотанович,
акад. НАН РК, проф., Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
(Алматы, Казахстан)
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН
(Москва, Россия)
Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батыrbеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Казахстан)
Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Петров Владимир Александрович,
д-р мед. наук, проф., Обнинский институт атомной энергетики –
филиал ФГАОУ ВО «НИИУ МИФИ» (Обнинск, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Камчатников Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталья Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Шавловская Ольга Александровна

д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)
Левон Андреевич Ашрафян,
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)
Свищушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ НН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнストович,
канд. мед. наук, доц., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)
Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)
Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)
Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГАОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Eugenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Gulchereh A. Ikhtiyarova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Vyacheslav N. Lokshin,

Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., International Clinical Centre of Reproductology PERSONA (Almaty, Kazakhstan)

Mekan R. Orarov,

Dr. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunkaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

INFECTIOUS DISEASES

Vladimir A. Petrov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the Moscow Engineering and Physics Institute (Obninsk, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yuri A. Karпов,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostromova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhertman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Membr. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

Levon A. Ashrafyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Elена N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Membr. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Пресс-релиз

Современные тренды в акушерстве, гинекологии и педиатрии: итоги Второго Сеченовского международного форума материнства и детства

Аннотация

В статье представлен обзор материалов II Сеченовского международного форума материнства и детства, состоявшегося 6–7 февраля 2025 г. на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Данное мероприятие проходило в рамках президентской программы «Приоритет-2030», которая призвана создать Исследовательский медицинский университет мирового уровня к 2030 г. Лекторами были представлены результаты оригинальных исследований, посвященных проблеме преждевременных родов и невынашивания беременности, сохранения репродуктивного потенциала, ранней диагностике преэклампсии и истмико-цervикальной недостаточности, новым методикам хирургического лечения в гинекологии, а также роли малоинвазивных технологий в диагностике внутриматочной патологии.

Ключевые слова: акушерство, гинекология, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, преэклампсия, задержка роста плода, послеродовая реабилитация.

Для цитирования: Современные тренды в акушерстве, гинекологии и педиатрии: итоги Второго Сеченовского международного форума материнства и детства. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 6–9. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00563

Press Release

Current trends in obstetrics, gynecology and pediatrics: results of the Second Sechenov International Motherhood and Childhood Forum

Abstract

The paper provides the review of materials of the 1st Sechenov International Motherhood and Childhood Forum that took place on February 6–7 at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The event was held within the framework of the PRIORITY 2030 presidential program that was intended to create the world-class research medical university by the year 2030. Lectors presented the results of original research focused on the issues of preterm birth and miscarriage, preservation of fertility, early diagnosis of preeclampsia and isthmico-cervical incompetence, new methods for surgical treatment in gynecology, as well as the role of minimally invasive techniques in the diagnosis of intrauterine abnormalities.

Keywords: obstetrics, gynecology, in vitro fertilization, pregnancy, preeclampsia, fetal growth retardation, postpartum rehabilitation.

For citation: Current trends in obstetrics, gynecology and pediatrics: results of the Second Sechenov International Motherhood and Childhood Forum. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 6–9 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00563

Современная медицина активно развивается, и научные конференции становятся важной платформой для обмена знаниями и опытом. Второй Сеченовский форум материнства и детства, прошедший 6–7 февраля 2025 г. в онлайн- и офлайн-формате, объединил ведущих специалистов в области акушерства, гинекологии и педиатрии. Столь значимое событие для профессионального сообщества предоставляет уникальную возможность обсудить актуальные проблемы, представить новые исследования и поделиться практическими решениями.

В ходе мероприятия прозвучали доклады экспертов, таких как Г.Т. Сухих, И.А. Аполихина, А.Г. Румянцев, С.И. Куцев, Е.И. Алексеева, А.В. Карапулов, А.Д. Макацария, Л.А. Ашрафян, И.В. Решетов, Т.А. Джигладзе и др., посвященные современным подходам к лечению гинекологических заболеваний, ведению беременности высокого риска, а также здоровью детей. В данном обзоре представлены основные идеи наиболее значимых выступлений, их научная ценность и возможное влияние на клиническую практику.

Одним из наиболее значимых выступлений первого дня форума стал доклад директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии, перинатоло-

гии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовского Университета), заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Г.Т. Сухих «Репродуктивная медицина: настоящее и будущее». В своем выступлении он рассмотрел ключевые тенденции в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), внедрение клеточных методов лечения, применение искусственного интеллекта для повышения эффективности процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также но-



вые подходы к генетическому тестированию и редактированию генома.

В докладе была представлена статистика роста объемов медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. В 2025 г. число циклов ЭКО увеличилось на 15% по сравнению с 2024 г., составив 92 605 случаев. Программа диспансеризации охватила 19,4 млн посещений, а средние нормативы финансирования медицинских услуг в этой области продолжают расти.

Особое внимание было уделено деятельности НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, который проводит регулярный мониторинг качества медицинской помощи. В 2019–2024 гг. специалисты центра осуществили 396 выездных проверок в 79 субъектах РФ, внедряя современные стандарты оказания акушерско-гинекологической помощи.

Одним из наиболее значимых направлений развития ВРТ является внедрение искусственного интеллекта. В НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова разработана платформа на основе машинного обучения, которая позволяет прогнозировать исход ЭКО на основе клинико-анамнестических данных. Эта технология помогает правильно маршрутизировать пациента, а также определять эмбрион с наибольшим имплантационным потенциалом по спектральному анализу биологических жидкостей.

Программный продукт персонализированного прогнозирования исходов ЭКО получил международное признание, удостоившись награды на конкурсе лучших медицинских проектов стран БРИКС. Данный метод открывает перспективы для повышения эффективности репродуктивных технологий и индивидуального подхода к лечению бесплодия.

Важной частью доклада стало обсуждение клеточных технологий, направленных на улучшение репродуктивного здоровья. Особый акцент был сделан на применение перинатальных мезенхимальных стромальных клеток, обладающих высокой терапевтической активностью. Их использование перспективно для восстановления овариального резерва, улучшения сперматогенеза и повышения успешности ЭКО.

Кроме того, были представлены исследования по применению экзосом (внеклеточных везикул), выделенных из фолликулярной жидкости. Эти структуры могут использоваться для увеличения подвижности сперматозоидов, селекции наиболее перспективных сперматозоидов для оплодотворения, улучшения качества эмбрионов в программах ВРТ.

Доклад включал анализ новейших разработок в области генетического тестирования и редактирования генома. В НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова успешно применяются технологии CRISPR, позволяющие корректировать мутации, связанные с наследственными заболеваниями.

Передовые методики, представленные в докладе, включали неинвазивный анализ генетического материала эмбрионов на основе piwi-РНК, расширенный неонатальный скрининг, включающий диагностику 36 наследственных заболеваний, проект «ЭКЗАМЕН», в рамках которого выполнено более 12 500 экзомных секвенирований новорожденных.

Эти технологии позволяют не только выявлять генетические патологии на ранних стадиях, но и разрабаты-



вать персонализированные стратегии лечения наследственных болезней.

Доклад Г.Т. Сухих продемонстрировал, что репродуктивная медицина переживает качественный скачок в своем развитии. Внедрение новых технологий – от искусственного интеллекта и клеточных методов до генетического редактирования – открывает широкие возможности для эффективного лечения бесплодия, повышения успешности ВРТ и профилактики наследственных заболеваний. Представленные разработки закладывают основу для персонализированной медицины будущего, ориентированной на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья.

Доклад заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Сеченовского Университета, вице-президента Российского общества акушеров-гинекологов, заслуженного врача РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора **А.Д. Макацарии** был посвящен роли тромбозов в перинатальной медицине, репродуктивному здоровью и онкологическим заболеваниям женщин. Обсуждалась роль венозной и артериальной тромбоэмболии как основной причины материнской смертности во время беременности, послеродовом периоде, а также тех пациенток, беременность которых наступила с помощью ВРТ. В докладе также были рассмотрены современные стратегии профилактики с акцентом на персонализированную оценку риска и важность антикоагулантной терапии.

Заслуженный врач РФ, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Сеченовского Университета, доктор медицинских наук, профессор **И.А. Аполихина** осветила актуальные тенденции в послеродовой реабилитации у женщин. В докладе подчеркивалась важность мультидисциплинарного подхода в медико-социальной реабилитации, который требует координации и согласованности действий различных специалистов. Выделено несколько ключевых принципов реабилитации, среди которых раннее начало реабилитационных мероприятий, непрерывность процесса, комплексный характер вмешательств, индивидуальный подход к каждому пациенту и работа в группах с одинаковыми заболеваниями. Также акцентируется внимание на необходимости воз-



вращения женщин к активному образу жизни после родов.

Реабилитация после родов особенно важна, поскольку различные проблемы, такие как бесплодие (до 24%), невынашивание беременности (20%), эндометриоз (10%), оперативные вмешательства (14%) и урогинекологические заболевания (30–40%), могут значительно влиять на здоровье женщин в репродуктивном возрасте. И.А. Аполихина выделила 7 шагов послеродовой реабилитации, включая консультации специалистов, нормализацию обмена веществ и психологического статуса, восстановление мышечного каркаса, тренировку мышц тазового дна, работу с локальными жировыми отложениями, лифтинг тканей и коррекцию различных проблем, таких как рубцы и растяжки.

Доклад также обращает внимание на недостаточное внимание гинекологов к интимной гигиене: около 65% специалистов уделяют этому вопросу время, но лишь треть проводит прицельный осмотр вульвы. В России и в мире отсутствуют доказательные данные и клинические рекомендации по интимной гигиене, что подчеркивает необходимость междисциплинарного консенсуса, так как микробиом вульвы формируется на стыке анатомических зон.

Для женщин с атрофическими изменениями в области гениталий рекомендуется использовать увлажняющие и смягчающие средства как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить–намазать» ("soak and seal"). Проведение просветительной работы среди врачей амбулаторного звена, таких как врачи акушеры-гинекологи и врачи-дерматовенерологи, поможет сформировать правильные гигиенические навыки у пациенток.

Профессор И.А. Аполихина подчеркнула важность использования должным образом разработанных и протестированных продуктов для интимной гигиены с ключевыми характеристиками: гипоаллергенностью, отсутствием мыла и раздражающих веществ, pH-безопасностью и защитой от сухости. Экстракт корня репейника выделяется как эффективная и безопасная основа для средств интимной гигиены, что может значительно улучшить качество жизни женщин после родов.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского, заведующая отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства Сеченовского Университета Т.А. Джибладзе рассмотрела ключевые аспекты диагностики и лечения женщин с бесплодием, акцентируя внимание на маточном факторе, который составляет, согласно научным данным, около 15% всех случаев бесплодия. Она подчеркнула, что распространенность синдрома Ашермана, являющегося одним из маточных факторов бесплодия, значительно возросла в последние годы, достигнув 24–62% из-за увеличения частоты внутриматочных вмешательств.

Среди причин, по которым беременность не наступает, выделяют нарушения крово- и лимфообращения в мио- и эндометрии, а также хроническую гипоксию эндометрия, вызванную недостаточным содержанием кислорода в тканях матки. Эти факторы приводят к повреждению нейроструктур и нарушению нейрогенных регуляторных процессов, необходимых для подготовки матки к беременности. Также подчеркивается, что нарушения в процессах деления клеток эндометрия затрудняют имплантацию эмбриона. Тэя Амирлановна акцентировала внимание на важности продуктивного рецепторного взаимодействия эмбриона и бластоциты, необходимых для успешной имплантации, и заключила, что многие вопросы в этой области остаются до конца не изученными.

Важным аспектом диагностики, по мнению докладчицы, является офисная гистероскопия, которая позволяет с высокой эффективностью выявлять внутриматочную патологию с минимальными осложнениями.

Доклад также акцентирует внимание на использовании иммуногистохимического исследования для оценки уровня экспрессии рецепторов и маркеров, указывающих на пролиферативную активность эндометрия. Лазерная спектральная диагностика представлена в докладе как эффективный метод мониторинга клеточных и тканевых изменений, отражающих морфологические, метаболические и функциональные изменения в эндометрии.

Таким образом, профессор Т.А. Джибладзе подчеркивает необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению женщин с бесплодием, включая генетические методы, офисную гистероскопию и иммуногистохимию, что может значительно повысить шансы на успешную беременность.

Доктор медицинских наук, акушер-гинеколог, автор проекта TrueGyn К.Р. Бондаренко осветила актуальные вопросы контроля тошноты и рвоты у беременных, основываясь на последних результатах научных исследований и клинических рекомендаций. Доклад включает данные проспективного исследования, в котором участвовали 160 женщин, и показывает, что тяжесть тошноты у беременных может сопоставляться с той, что испытывают пациенты во время химиотерапии. Статистика подтверждает, что в первом триместре (1–13-я недели) тошнота и рвота наблюдаются у 50–80% беременных начиная со 2–4-й недели от зачатия. В большинстве случаев (90%) эти симптомы имеют физиологическое течение. Во втором триместре (14–26-я недели) симптомы исчезают самопроизвольно у 80–90% жен-

щин к 16–20 неделям. Однако в третьем триместре (27–40-я недели) симптомы могут сохраняться у 13–20% женщин, а рецидивы в последующих беременности отмечаются в 8–81% случаев.

Важным аспектом доклада является патогенез, связанный с фактором дифференцировки роста (GDF15), который секретируется плацентой и другими органами под воздействием различных стрессоров. Этот фактор, согласно данным Карины Рустамовны, регулирует плацентацию, а также физиологическую массу тела и аппетит, активируя нейроны в гипоталамусе и рвотном центре ствола мозга. Более высокие уровни GDF15 ассоциируются с более тяжелой тошнотой и рвотой, а также с повышенным риском возникновения тяжелой тошноты и рвоты беременных.

Лектор подчеркнула, что раннее назначение современного этиотропного лечения с помощью комбинированного препарата доксициклина и пиридоксина является ключевым для предотвращения прогрессирования симптомов до возникновения возможных осложнений, включая госпитализацию. Раннее вмешательство может значительно улучшить качество жизни беременных женщин и снизить риск серьезных последствий.

Научный руководитель ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, вице-президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата» академик РАН, доктор медицинских наук **А.Г. Румянцев** в своем докладе осветил ключевые аспекты развития иммунной системы плода и новорожденного, а также взаимодействия между матерью и плодом. Согласно современным научным данным, внутриутробное развитие иммунной системы плода происходит в стерильной среде, и его формирование обеспечивается клетками врожденного иммунитета, такими как нейтрофилы, макрофаги и NK-клетки. Открытие Toll- и NOD-подобных рецепторов, играющих важную роль в развитии адаптивного иммунитета к микробиотам и инфекциям, значительно изменило представления об иммунном ответе у ребенка. Иммунная система плода функционирует не только благодаря нейтрофилам и макрофагам, но и за счет врожденных лимфоидных клеток. Этот процесс формирования иммунной системы приводит к фетоматеринскому микрохимеризму и развитию толерантности к микробиотам и инфекциям матери. Докладчик также рассмотрел факторы, способствующие передаче иммунных компонентов от матери к ребенку, включая влияние экзосом и нуклеиновых кислот. Присутствие аллергенов в пуповинной крови и околоплодных водах подчеркивает необходимость дальнейшего изучения питания как ребенка, так и матери. Важным аспектом современных исследований является формирование микробиома плода, которое происходит под влиянием влагалищной микробиоты матери в процессе естественных родов и грудного вскармливания. Ученый отметил, что колонизация кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного может быть нарушена при кесаревом сечении.

В заключение Александр Георгиевич выделил тенденцию в области перинатальной медицины к проведению пренатальных и интранатальных тестов генетической диагностики, что позволяет контролировать им-

мунологические реакции в системе «мать–плод» и в неонатальном периоде.

В своем докладе директор Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета, заведующая ревматологическим отделением ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Е.И. Алексеева** акцентировала внимание на важности цифровизации в педиатрии как значимого аспекта современного здравоохранения. Создание индивидуальной электронной медицинской карты больного, помочь искусственного интеллекта и телемедицинские технологии, по ее мнению, являются особенно актуальными трендами современного здравоохранения. Профессор также акцентирует внимание на важности индивидуального подхода в медицинской практике. Цифровизация позволяет адаптировать медицинские вмешательства с учетом уникальных особенностей каждого ребенка, что способствует более эффективному лечению. В своем докладе профессор Е.И. Алексеева обсуждает и аспекты мониторинга состояния здоровья. Она указывает на преимущества дистанционного наблюдения за детьми с использованием мобильных медицинских устройств, которые позволяют родителям и врачам оперативно реагировать на любые изменения в состоянии здоровья.

В заключение профессор Е.И. Алексеева подчеркивает, что цифровизация в педиатрии открывает новые горизонты для трансформации медицинской практики, создавая более безопасную и эффективную среду для оказания помощи детям. Она также отмечает, что с дальнейшим развитием технологий можно ожидать внедрения все более сложных решений, что приведет к улучшению качества медицинской помощи и повышению уровня здоровья будущих поколений.

Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий лабораторией иммунопатологии Института молекулярной медицины Сеченовского Университета, академик РАН, профессор **А.В. Карапулов** в своем докладе подчеркнул важность мукозального иммунитета репродуктивного тракта, который не только защищает организм от патогенных факторов внешней среды, но и способствует поддержанию физиологической толерантности. Академик отметил, что функционирование системы мукозального иммунитета основывается на таких принципах, как строгая иерархия, гормональная регуляция и колонизационная резистентность.

Представленные доклады отражают акцент форума на передовых исследованиях и их прямое отношение к клинической практике в области охраны здоровья матери и ребенка. Форум призван стать ключевой площадкой для определения приоритетных направлений развития медицины материнства и детства, создания эффективных механизмов внедрения инноваций в практическое здравоохранение, а также укрепления взаимодействия между наукой и клинической практикой и формирования новых научных и практических коллабораций.



Лекция

Аденомиоз: тактика клинициста сквозь призму отечественных и международных рекомендаций

М.Р. Оразов✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время как adenомиоз, так и эндометриоз находятся на острие научных дискуссий. «Родственная» связь между adenомиозом и эндометриозом на первый взгляд не вызывает сомнений и сегодня, поскольку существуют убедительные научные доказательства того, что патогенез указанных нозологий чрезвычайно похож. Тем не менее, несмотря на сохранившееся сходство, adenomиоз сегодня рассматривают как самостоятельное заболевание и в обновленной Международной классификации болезней 11-го пересмотра adenомиоз не включен в раздел эндометриоза (GA10 Эндометриоз), а выделен в отдельную рубрику (GA11 Аденомиоз). И косвенным подтверждением этого стала разработка в 2023 г. рекомендаций по диагностике и лечению adenomиоза сразу двумя организациями – Азиатским обществом эндометриоза и adenомиоза и Канадским обществом акушеров-гинекологов. Одним из наиболее приемлемых вариантов для длительного и эффективного менеджмента симптомов adenomиоза является использование 2 мг диеногеста в монорежиме или диеногест-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (для пациенток, нуждающихся в надежной контрацепции).

Ключевые слова: adenомиоз, патогенез, медикаментозная терапия, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы.

Для цитирования: Оразов М.Р. Аденомиоз: тактика клинициста сквозь призму отечественных и международных рекомендаций. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (2): 10–15. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00564

Lecture

Adenomyosis: clinician's tactics through the prism of domestic and international guidelines

Mekan R. Orazov✉

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

Today, both adenomyosis and endometriosis are at the forefront of scientific debate. The kinship of adenomyosis and endometriosis at first glance still raise no doubts, since there is reliable scientific evidence of the fact that the pathogenesis of these disease entities has much in common. However, despite the continuing similarity, adenomyosis is currently considered as a separate disorder; in the updated International Classification of Diseases 11th Revision adenomyosis is not included in the endometriosis section (GA10 Endometriosis), but allocated to a separate category (GA11 Adenomyosis). The development of the guidelines on the diagnosis and treatment of adenomyosis by two organizations at once, the Asian Society of Endometriosis and Adenomyosis and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, in 2023 is an indirect evidence of that. Using dienogest 2 mg as monotherapy or dienogest-based combined oral contraceptives (for patients in need of reliable contraception) is one of the most suitable options for the long-term effective adenomyosis symptom management.

Keywords: adenomyosis, pathogenesis, drug therapy, dienogest, combined oral contraceptives.

For citation: Orazov M.R. Adenomyosis: clinician's tactics through the prism of domestic and international guidelines. Clinical review for general practice. 2025; 6 (2): 10–15 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00564

Aденомиоз – распространенное воспалительное дис-
гормональное гиперпролиферативное заболевание
матки, обусловленное наличием эпителиальных клеток
эндометрия и стромальных фибробластов в миометрии,
где они могут вызывать гиперплазию и гипертрофию
окружающих гладкомышечных клеток [1]. Аденомиоз с
присущими злокачественным процессам характеристиками (инфилтративный рост, рецидивирование, воз-
можность инвазии) относят тем не менее к доброкачес-
твенным гиперпролиферативным заболеваниям
матки [2, 3]. Клинически adenомиоз проявляется ано-
мальными маточными кровотечениями, дисменореей,
хронической тазовой болью, диспареунией, дисхезией

и нарушением fertильности (бесплодие, выкидыши, неблагоприятные перинатальные исходы), но может иметь стертую, маловыраженную симптоматику [1–3].

По разным источникам распространенность заболе-
вания варьирует от 5 до 70%, что связано, вероятнее всего, с различиями используемых диагностических критерииев и исследуемой популяции [4]. Кроме того, adenомиоз – очень распространенная случайная находка при исследовании удаленной матки после гистерэктомии в ходе морфологического исследования [4, 5].

Справедливости ради следует констатировать, что от-
сутствие консенсуса в отношении критерииев диагно-
стики adenомиоза по результатам методов визуализа-

ции также может исказить оценку распространенности. Кроме того, применение гормональных методов лечения может повлиять на диагностические возможности этих методов визуализации, а выявление adenомиоза с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) во многом зависит от врача-сонографиста.

Тяжелые симптомы вынуждают женщин идти на гистерэктомию, что подтверждает существенное влияние adenомиоза на качество жизни женщин. Однако к настоящему времени только в одном исследовании оценен опыт женщин с этим заболеванием. L. Nelsen и соавт. [6] показали значительное влияние заболевания на многие аспекты жизни, включая повседневную деятельность, физическую активность, сон, работу/учебу и личные отношения, женщин с adenомиозом, диагностированным с помощью ТВУЗИ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6]. Участницы сообщали об обременительной гигиене, связанной с обильными менструальными кровотечениями, а также об усталости и упадке сил из-за боли.

Несмотря на полтора века, прошедшие с момента описания «внутреннего эндометриоза», наши знания о патогенезе adenомиоза до сих пор ограничены. К настоящему времени предложены разные теории развития заболевания, например:

- о микротравмах границы эндометрия и миометрия;
- инфильтрации клеток эндометрия ретроградными менструальными выделениями в стенку матки с серозной стороны;
- усиленной инвазии эндометрия в миометрий;
- метаплазии стволовых клеток в миометрий;
- индукции adenомиотических поражений под действием стероидных и гипофизарных гормонов;
- аномальном развитии матки под влиянием генетических и эпигенетических изменений [7–10].

Каждая из этих гипотез имеет свои сильные и слабые стороны.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра adenомиозу, отнесеному к классу «Невоспалительные болезни женских половых органов», подклассу «Эндометриоз», присвоен код N80.0 «Эндометриоз матки».

Существуют различные варианты классификации adenомиоза. Авторы большинства из них заявляют о необходимости выделения очагового и диффузного заболевания, а также adenомиоза внутреннего и наружного миометрия. В настоящее время наиболее распространенной в клинической практике является классификация, предложенная в 2012 г. Y. Kishi и соавт. [11].

Согласно данной классификации выделяют:

- подтип I – внутренний adenомиоз, поражающий единительную маточную зону;
- подтип II – внешний adenомиоз, инфильтрирующий серозный покров матки;
- подтип III – интрамуральный adenомиоз, инкапсулировавшийся в интактных мышечных структурах матки;

- подтип IV – неопределенный adenомиоз, представляющий собой диффузный тип, который не вписывается в другие три подтипа, в связи с чем его классификация затруднена.

В Российской Федерации используют классификацию adenомиоза, основанную на распространенности патологического процесса [5]:

- I стадия – ограничен подслизистой оболочкой тела матки;
- II стадия – переходит на мышечные слои;
- III стадия – на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;
- IV стадия – вовлечение в патологический процесс помимо матки париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Тазовые боли, дисменорея, диспареуния, аномальные маточные кровотечения и нарушение fertильности – самые распространенные (но неспецифичные) клинические симптомы adenомиоза [1–5]. Однако каждая третья пациентка никаких жалоб не предъявляет [3–6]. В этой связи в основе диагностики лежит не клиническая картина, а результаты объективных методов исследований.

По данным S. Sinha и соавт. (2023 г.) [12], к наиболее распространенным симптомам у пациенток с adenомиозом, перенесших гистерэктомию, относятся:

- обильные менструальные кровотечения (100%);
- хронические боли в области таза (46,67%);
- дисменорея (36,67%).

Диагноз adenомиоза устанавливается на основании совокупности данных жалоб и анамнеза пациенток, физического обследования, результатов инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, МРТ малого таза) [5].

В настоящее время можно составить индивидуальный план лечения для любой пациентки с использованием медикаментозных средств, хирургических методов и ВРТ [1–3]. При выборе правильной терапевтической стратегии следует учитывать возраст пациентки, репродуктивные планы, симптомы и сопутствующие заболевания органов малого таза [1–4].

Российские клинические рекомендации не содержат конкретных предписаний для лечения adenомиоза. В них упомянуты лишь группы средств для лечения эндометриоза в целом [5]:

- Нестероидные противовоспалительные препараты – при выраженному болевому синдроме курсом до 3 мес.
- Нейромодуляторы – при наличии нейропатической боли.
- Гестагены в виде монотерапии – в качестве первой линии.
- Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза.
- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – для контрацепции у пациенток с эндометриозом, в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения.
- Левоноргестрельвыделяющая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) – для пациенток с эндометриозом и

аномальными маточными кровотечениями, не планирующих беременность.

• Даназол (применение ограничено высокой частотой побочных эффектов – гепатотоксического, андрогенного, анаболического, гипоэстрогенного).

Долгое время не существовало клинических руководств по ведению аденомиоза: как правило, это заболевание рассматривали в рамках лечебных протоколов по эндометриозу [5]. Поскольку эти два состояния, имея общие черты, все же не идентичны по происхождению, патогенезу, требующимся лечебным подходам, создание клинического протокола по аденомиозу имело важнейшее значение в совершенствования планов ведения пациенток и достижении целей терапии – купирование боли и кровотечения, сохранение или восстановление fertильности и улучшение исходов беременности [1–3].

В 2023 г. в мире были разработаны сразу два клинических протокола по ведению женщин с аденомиозом [13, 14]. Однако следует признать, что заключения экспертов по ряду применяемых методик расходятся.

Первый из документов был разработан и опубликован в июне 2023 г. Обществом акушеров-гинекологов Канады [13]. Эксперты общества представили следующие рекомендации:

1. ТВУЗИ – диагностический метод первой линии при подозрении на аденомиоз у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, тазовыми болями, бесплодием и субфертильностью – выкидышем и неблагоприятными исходами беременности (сильная рекомендация/высокий уровень доказательности).

2. Данные ТВУЗИ у пациенток с подозрением на аденомиоз необходимо оценивать по следующим критериям:

- наличие ультразвуковых признаков, типичных для аденомиоза;
- локализация;
- очаговое или диффузное заболевание;
- кистозное или некистозное заболевание;
- поражение оболочек матки;
- степень заболевания;
- размер самого большого поражения или пораженной зоны (сильная рекомендация/высокий уровень доказательности).

3. Следует рассмотреть возможность проведения МРТ при наличии неубедительной сонографической оценки аденомиоза или подозрении на значительную сопутствующую патологию органов малого таза (средняя рекомендация/средний уровень доказательности).

4. КОК, ЛНГ-ВМС и диеногест следует использовать в качестве препаратов первой линии при болях и обильных менструальных кровотечениях, вызванных аденомиозом (сильная рекомендация/умеренный уровень доказательности);

5. Агонисты ГнРГ можно рассматривать как средство второй линии для лечения боли и меноррагии при аденомиозе; гормоны прикрытия следует начинать, если агонисты ГнРГ используются дольше 6 мес (сильная рекомендация/низкий уровень доказательности).

6. Эмболизация маточных артерий – эффективный вариант лечения сильного кровотечения и боли, связанной с аденомиозом; вмешательство можно предлагать пациенткам, не планирующим беременность, но желающим сохранить матку (сильная рекомендация/умеренный уровень доказательности).

7. Минимально инвазивные процедуры термической абляции, такие как высокointенсивный сфокусированный ультразвук (High Intensity Focused Ultrasound – HIFU), радиочастотная абляция и чрескожная микроволновая абляция, могут быть выбраны для лечения симптоматического аденомиоза, однако прежде чем они получат широкое распространение в клинической практике, необходимо больше доказательных данных (условная рекомендация/низкий уровень доказательности).

8. Аденомиомэктомия – эффективный вариант лечения симптоматического аденомиоза (сильная рекомендация/умеренный уровень доказательности).

9. Аденомиомэктомия может быть сложной хирургической процедурой с риском значительных periоперационных осложнений, в связи с чем она должна выполняться опытным хирургом (сильная рекомендация/низкий уровень доказательности).

10. Очаговый аденомиоз можно удалить хирургическим путем с использованием минимально инвазивных методов (лапароскопия, роботизированный метод); однако при диффузном аденомиозе лучше всего лучше всего получить открытый (лапаротомный) доступ (условная рекомендация/низкий уровень доказательности).

11. Поскольку существует значительный риск интраоперационного кровотечения, перед аденомиомэктомией следует провести коррекцию анемии – гемоглобин <120 г/л (сильная рекомендация/низкий уровень доказательности).

12. При выборе аденомиомэктомии пациенток следует проинформировать о неопределенном влиянии этих вмешательств на fertильность и беременность – о повышенном риске разрыва матки во время беременности и необходимости кесарева сечения (сильная рекомендация/низкий уровень доказательности).

13. Тотальная гистерэктомия – эффективный вариант лечения симптоматического аденомиоза для женщин, реализовавших репродуктивные планы и/или не планирующих новую беременность; перед вмешательством требуется консультирование о рисках, преимуществах и альтернативных методах лечения (сильная рекомендация/низкий уровень доказательности).

14. Пациенткам с дисменореей, которым предстоит хирургическое лечение аденомиоза, следует рекомендовать одновременное иссечение любого сопутствующего эндометриоза для более полного купирования симптомов (сильная рекомендация/слабый уровень доказательности).

15. Влияние аденомиоза на исходы беременности у пациенток с бесплодием является неопределенным (условная рекомендация/низкий уровень доказательности).

Чуть позже, в сентябре 2023 г., были опубликованы рекомендации по ведению аденомиоза от Азиатского общества эндометриоза и аденомиоза [14].

Диагностика аденомиоза

1. ТВУЗИ и МРТ – хорошие неинвазивные методы диагностики аденомиоза (уровень достоверности доказательств – УДД 1а; уровень убедительности рекомендаций – УУР А).

2. ТВУЗИ следует рассматривать как диагностический метод первой линии, тогда как МРТ – как метод второй линии, когда ТВУЗИ не дает результатов (УДД 1а; УУР А).

3. Большинство диагностических признаков аденомиоза можно продемонстрировать с помощью двумерного (2D) ТВУЗИ, а добавление трехмерного (3D) ТВУЗИ не приведет к существенному повышению точности диагностики (УДД 1а; УУР А).

4. Трансабдоминальное УЗИ имеет ограниченную ценность, но может быть полезно, когда ТВУЗИ невозможно, или при сильно увеличенной матке. Метод имеет низкую специфичность (30%) по сравнению с ТВУЗИ – до 100% (УДД 4; УУР С).

5. Требуются дальнейшие исследования места эластографии в диагностике аденомиоза (УДД 3b; УУР С).

Лечение аденомиоза в рамках международных рекомендаций

Тактика при боли, ассоциированной с аденомиозом:

1. В целом медикаментозная терапия эффективна при лечении болевых симптомов, связанных с аденомиозом (УДД 1b; УУР В).

2. Агонисты ГнРГ эффективны в уменьшении боли, связанной с эндометриозом (УДД 1b; УУР В).

3. Диеногест эффективен в уменьшении боли, связанной с аденомиозом (УДД 1b; УУР В).

4. Диеногест может задерживать рецидив симптомов, связанных с аденомиозом, на срок до 12 мес после применения агонистов ГнРГ (УДД 2b; УУР В).

5. Лечение диеногестом может быть связано с аномальным маточным кровотечением у женщин с большим размером матки (УДД 2b; УУР В).

6. ЛНГ-ВМС эффективна при боли, связанной с аденомиозом (УДД 2b; УУР В).

7. На данный момент недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование антагонистов ГнРГ при болевых симптомах, связанных с аденомиозом (УДД 4; УУР С).

9. Норэтистерона ацетат может быть эффективен у женщин с аденомиозом (УДД 3b; УУР С).

**ВЕРНИ
ЖИЗНИ
КРАСКИ**

Силум[®]
2 мг + 0,03 мг
диеногест + этинилэстрадиол



Зафриміліа[®]
2 мг диеногест



 ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия

10. Органосохраняющая операция уменьшает дисменорею (УДД 1б; УУР В).

11. Нет разницы между лапароскопическим и лапаротомным подходами в уменьшении боли (УДД 2б; УУР С).

12. Гистерэктомия уменьшает боль, связанную с аденомиозом (УДД 1б; УУР В).

13. Эмболизация маточных артерий – эффективный консервативный вариант лечения аденомиоза (УДД 2б; УУР В).

14. HIFU является безопасным и эффективным нехирургическим методом лечения аденомиоза (УДД 2б; УУР В).

15. Термическая абляция, включая радиочастотную или микроволновую, является безопасным и эффективным вариантом нехирургического лечения аденомиоза (УДД 3б; УУР С).

Долгосрочная медикаментозная терапия аденомиоза

Несмотря на широкий спектр гестагенов в лечебном арсенале современного клинициста, в настоящее время единственным прогестионом, обладающим патогенетически обоснованными свойствами в коррекции эндометриоза и аденомиоза, является диеногест 2 мг, который относится к группе гестагенов IV поколения и является производным 19-нортестостерона (объединяет все фармакологические свойства группы гибридного гестагена) [15].

Диеногест обладает выраженным антиангигененным, проапоптотическим, антипролиферативным и противовоспалительным эффектами [15].

В настоящее время на фармакологическом рынке диеногест представлен как в моноварианте (например, известный препарат Зафрилла таблетки 2 мг), так и в комбинации с этинилэстрадиолом в составе КОК (например, препарат Силует – диеногест 2 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг), что предоставляет клиницисту возможность индивидуализации терапии аденомиоза.

Следует помнить, что диеногест является наиболее перспективным, эффективным и безопасным гестагеном, используемым для лечения пациенток не только с наружным генитальным и экстратазовым эндометриозом, но и аденомиозом [16].

Доказаны эффективность и безопасность долгосрочной терапии диеногестом. Так, по данным А. Маиграна и соавт. (2024 г.), у пациенток после 9 лет использования диеногеста отмечалось значимое и прогрессирующее снижение алгологической симптоматики – дисменореи, диспареунии, дисхезии и хронической тазовой боли ($p<0,05$) [16].

Согласно систематическому обзору и метаанализу данных 2024 г., использование диеногеста 2 мг приводило к статистически значимому снижению интенсивности хронической тазовой боли, дисменореи,

уменьшению объема/интенсивности менструальных кровотечений при аденомиозе [17]. Экспертами был сделан вывод о том, что диеногест в дозе 2 мг является высокэффективным средством контроля боли при аденомиозе как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. В систематическом обзоре и метаанализе данных 2024 г. другой степени доказательности (результаты 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 707 пациенток) было установлено, что диеногест является более эффективным в сравнении с ЛНГ-ВМС в лечении симптомов аденомиоза, так как он лучше снижает выраженность тазовой боли и значительно уменьшает объем матки.

Согласно обновленному обзору (2025 г.), посвященному современным тенденциям и будущим стратегиям диагностики и лечения аденомиоза, указанную нозологию рассматривают как доброкачественное гиперпролиферативное заболевание, которое требует пожизненного лечения симптомов в зависимости от возраста (аномальные маточные кровотечения, тазовая боль, дисменорея, диспареуния и дисхезия) медикаментозными (диеногест или КОК) или хирургическими методами [18].

Важно отметить, что наиболее удачным КОК в контексте контрацепции и одновременной патогенетической терапии аденомиоза является контрацептив на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует), в котором эстрогеновый компонент потенцирует доказанные преимущества диеногеста в дозе 2 мг [19, 20].

Заключение

В настоящее время точная этиология аденомиоза неизвестна; факторы риска доподлинно не определены; наиболее распространенные теории патогенеза имеют как сильные, так и слабые стороны. Есть только предположения, но они, увы, не позволяют четко выделить потенциальные терапевтические цели и разработать основу для успешного лечения различных клинических фенотипов аденомиоза. В то же время научное сообщество согласно с тем, что длительное воздействие высоких уровней эстрогена (короткие менструальные циклы, раннее менархе и различные фенотипы расстройств менструального цикла в анамнезе), паритет родов и предшествующие операции на матке (например, раздельные диагностические выскабливания слизистой оболочки стенок полости матки и кесарево сечение) являются ключевыми факторами риска. Вне всякого сомнения, одним из наиболее приемлемых вариантов для длительного и эффективного менеджмента симптомов аденомиоза является использование диеногеста 2 мг в монорежиме или диеногест-содержащих КОК (для пациенток, нуждающихся в надежной контрацепции).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. и др. Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019;63(2):99-107.
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Lokshin V.N. et al. The role of oxytocin and vasopressin receptors in the pathogenesis of pelvic pain caused by adenomyosis. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2019;63(2):99-107 (in Russian).
2. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Семенов П.А. Тазовая боль и аденомиоз – опасный tandem. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):110-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116
Orazov M.R., Toktar L.R., Semenov P.A. Pelvic pain and adenomyosis - a dangerous tandem. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2020;19(3):110-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116 (in Russian).
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б. и др. Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(3):34-40. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219
Orazov MR, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, et al. Infertility associated with adenomyosis. Literature review. *Clinical review for general practice.* 2023;4(3):34-40. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219 (in Russian).
4. Habiba M, Benagiano G. Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(23):12386.
5. Клинические рекомендации «Эндометриоз». Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/259_1210
Clinical guidelines "Endometriosis". Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/259_1210 (in Russian).
6. Nelsen LM, Lenderking WR, Pokrzynski R et al. Experience of Symptoms and Disease Impact in Patients with Adenomyosis. *Patient* 2018;11(3):319-28.
7. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018;109(3):371-9.
8. Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017;32(7):1393-401.
9. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010;25(3):642-53.
10. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med* 2020;9(2):485.
11. Kishi Y, Sugimoto H, Kuramori R et al. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):114.e1-7.
12. Sinha S, Agarwal M, Bhadani PP et al. Development and validation of sonological classification and scoring system for uterine adenomyosis: A pilot study. *F1000Res* 2023;(11):1138.
13. Dason ES, Maxim M, Sanders A et al. Guideline No. 437: Diagnosis and Management of Adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2023;45(6):417-429.e1.
14. Harada T, Taniguchi F, Guo SW et al. The Asian Society of Endometriosis and Adenomyosis guidelines for managing adenomyosis. *Reprod Med Biol* 2023;22(1):e12535.
15. Lin SC, Wang XY, Fu XL et al. Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of dienogest in treatment of endometriosis. *World J Meta-Anal* 2021;9(4):377-88. DOI: 10.13105/wjma.v9.i4.377
16. Maiorana A, Maranto M, Restivo V et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2024;309(2):589-97.
17. Ali MK, Hussein RS, Abdallah KS, Mohamed AA. The use of dienogest in treatment of symptomatic adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2024;53(7):102795. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102795. Epub 2024 May 8. PMID: 38729430.
18. Bee R et al. Current Trends and Future Strategies on Diagnosis and Management of Adenomyosis: An Updated Review. *Current Womens Health Reviews* 2025;21(3):e110324227857.
19. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids* 2011;76(6):531-9.
20. Bono Y, Kyo S, Kiyono T et al. Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives. *Fertil Steril* 2014;101(5):

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 04.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Received: 24.01.2025

Revised: 04.02.2025

Accepted: 06.02.2025



Гемостазиологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время одним из контраперсональных вопросов современной гинекологии остается реализация тромботических событий на фоне использования гормональных контрацептивов. Имеющиеся научные данные демонстрируют значимое повышение рисков реализации гиперкоагуляционных состояний у пациенток, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) на основе синтетических эстрогенов (в частности, этинилэстрадиола). Доподлинно известно, что оральные контрацептивы на основе биоидентичных эстрогенов обладают менее выраженным влиянием на систему коагуляции/фибринолиза. В Российской Федерации в 2022 г. появился КОК на основе уникального биоидентичного эстрогена – эстетрола, обладающего рядом персонифицированных фармакологических преимуществ перед другими представителями линейки эстрогенов. В статье рассмотрены доказательные данные о гемостазиологической безопасности КОК на основе эстетрола и дроспиренона.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболии, гормональная контрацепция, эстетрол, дроспиренон.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Гемостазиологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 16–19. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00565

Hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone combined oral contraceptive

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Currently, realization of thrombotic events against the background of using hormonal contraception remains one of the controversial issues of today's gynecology. The available research data demonstrate a significantly increased risk of realization of hypercoagulable states in patients using COCs based on synthetic estrogens (in particular, ethynodiol). It is well known that oral contraceptives based on bioidentical estrogens have a less prominent effect on the coagulation/fibrinolysis system. In 2022, a COC based on the unique bioidentical estrogen, estetrol, emerged in the Russian Federation, having certain personalized pharmacological advantages over other representatives of the estrogen "family". The paper reports evidence-based data on hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone COC.

Keywords: venous thromboembolism, hormonal contraception, estetrol, drospirenone.

For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. Hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone combined oral contraceptive. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 16–19 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00565

Риски гемостазиологических нарушений на фоне использования гормональной контрацепции

Современные тенденции развития медицины в XXI в. привели к разработке и активному внедрению инновационной концепции медицины «5П»*. При этом базисом данной концепции служат предикция и профилактика, поскольку очевидно, что предотвращать проще и эффективнее, чем лечить последствия. Предикция имеет прямое отношение не только к прогнозированию и предотвращению различных нозологий, но и к модификации фармакологических свойств лекарственных препаратов с целью минимизации рисков реализации побочных/нежелательных эффектов. Развитие фармакологической отрасли идет по хорошо известному и не утратившему своей актуальности принципу: повышение эффективности на минимальной терапевтической

дозировке и снижение вероятности негативных побочных реакций. Однако несмотря на колossalный скачок в развитии медицинской науки, и в частности фармакологии, нам не удалось достичь главного – найти отклик и осознание важности и необходимости использования гормонотерапии и гормональной контрацепции среди пациенток. К сожалению, следует признать, что «гормонофобия» продолжает набирать обороты в обществе, а развитие интернет-ресурсов, позволяющих высказывать нередко неверные и порой опасные мнения, создает перед клиницистами ряд непростых задач. Однако, несмотря на все крайне неубедительные тезисы «гормонофобии», здравый смысл и данные evidence-based-медицины, к счастью, на нашей стороне.

Согласно глобальной стратегии ООН в сфере здравоохранения, сохранение репродуктивного и сексуального здоровья женщин fertильного возраста, не состоящих в

*Концепция медицины «5П» – персонализированная, предиктивная, превентивная, партисипативная, позитивная (прим. ред.).

браке, является глобальной проблемой XXI в. [1]. По данным крупного метаанализа M. Wang и соавт. (2020 г.), включавшего более 123 тыс. незамужних женщин, после незапланиченного полового акта к прерыванию беременности прибегали до 57% женщин (при этом немалое число женщин, вошедших в исследование, использовали методы контрацепции, и самым распространенным оказался барьерный) [2]. В этой связи особую актуальность приобретают современные стратегии снижения распространенности прерывания незапланированных беременностей, являющиеся основой сохранения женского репродуктивного здоровья. В настоящее время в мире разработаны меры по сохранению репродуктивного потенциала женщин, отмеченные в рамках современной концепции планирования семьи, в основе которой лежит надежная контрацепция. Неоспоримым фактом современной гинекологии остаются высокая эффективность и безопасность методов гормональной контрацепции, с которой другие доступные возможности так называемой «обратимой» контрацепции сравняться, увы, не могут. При этом, безусловно, наиболее распространенным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Пероральный способ использования, крайне высокая эффективность и доступность, а также ряд экстраcontraцептивных преимуществ, обеспечиваемых входящим в состав гестагеном, обуславливают столь высокий уровень признания данного метода среди пациенток в XXI в. Вместе с тем важно отметить, что ко всем гормональным контрацептивам выдвигаются требования к наличию [3]:

- прочной биологической основы препарата;
- протокола, регламентирующего режим использования препарата и его дозирования;
- данных, свидетельствующих о высоком профиле эффективности и безопасности препарата, основанных на результатах клинических испытаний.

При этом принципиально важно понимать, что высокая контрацептивная эффективность препарата не должна «компенсировать» его недостатки, в частности высокие риски негативных побочных и/или нежелательных эффектов, одним из которых являются венозные тромбоэмболические события (венозная тромбоэмболия – ВТЭ). В действующих отечественных клинических рекомендациях (2024 г.) указано, что «прием КОК связан с повышенным риском ВТЭ (в 3–3,5 раз выше по сравнению с женщинами, не принимающими комбинированные гормональные контрацептивы – КГК), однако абсолютный риск остается небольшим (от 5 до 12 на 10 000 женщин в год по сравнению с 2 на 10 000 женщин, не принимающих КГК) [4].

При использовании КОК с дозировкой эстрогена менее 50 мкг частота развития венозных тромбозов не превышает 4,2 случая на 10 тыс. пациенток. Снижение дозы эстрогена, в частности этинилэстрадиола, в составе КОК позволило значимо снизить частоту венозных тромбозов, однако радикально решить эту проблему, увы, данная мера не помогла. По данным исследования O. Heikinheimo и соавт. (2022 г.), включавшего

более 587 тыс. женщин, было выявлено, что использование всех изучаемых КОК (этинилэстрадиол/гестоден, этинилэстрадиол/дроспиренон, этинилэстрадиол/дезогестрол) было ассоциировано с повышением риска реализации ВТЭ (относительный риск – ОР 1,42; 95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,58) [5]. При этом, по данным британских коллег (2024 г.), показатель риска максимальен в течение первых 2 лет после начала использования КОК (ОР 3,09; 95% ДИ 3,00–3,20), а при дальнейшем использовании он прогрессирующе снижается (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,05) [6]. Замена этинилэстрадиола на биоидентичные эстрогены (микронизированная форма эстрадиола гемигидрат и этиерифицированная форма эстрадиола валерат) в составе КОК в 2010 г. позволила значимо снизить риск развития ВТЭ, но, к сожалению, остается неизменной частота других нежелательных эффектов (аменорея, ациклические кровяные выделения, ассоциированные с нарушением контроля цикла на фоне приема КОК).

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024 г.) **абсолютными противопоказаниями к использованию КОК с позиций гемостазиологической безопасности являются [4]:**

- ВТЭ, в том числе тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии в настоящее время или в анамнезе;
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе инфаркт миокарда и инсульт;
- транзиторная ишемическая атака, стенокардия;
- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или артериальной тромбоэмболии, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит анти thromбина III, протеина С, протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), выявленные тромбогенные мутации высокого риска.

Таким образом, важно резюмировать, что в настоящее время риски ВТЭ на фоне использования КОК до сих пор остаются дискутируемой проблемой современной гинекологии. Это послужило причиной прогрессивного поиска принципиально нового «тромбонейтрального» эстрогена, который был идентифицирован в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами в Стокгольмском Каролинском институте. В этот год произошла «ретроспективная» революция, результаты которой мы наблюдаем лишь сейчас. Уникальный и инновационный биоидентичный эстетрол стремительно вошел в современную гинекологию и начал использоваться в составе КОК в сочетании с дроспиреноном, основные фармакологические и клинические характеристики которого описаны ниже.

Влияние КОК на основе эстетрола/дроспиренона на показатели гемостаза: что принципиально нового?

Эстетрол является самым инновационным представителем линейки эстрогенов, поскольку имеет четвер-

тую фармаколимитирующую гидроксильную группу. Уникальность данного эстрогена прежде всего заключается в особенностях его синтеза, поскольку эстетрол способен синтезироваться только печенью плода (фетальный эстроген!) в связи с повышенной активностью 15 α - и 16 α -гидроксилаз [7–9]. Биодоступность эстетрола при пероральном введении является весьма высокой и достигает 70–90%, при этом дальнейшей метаболизации в печени данный эстроген не подвергается, а лишь инактивируется с образованием конъюгатов путем прямого сульфатирования и глукuronизации [9–12]. Однако в рамках данной статьи нам необходимо рассмотреть конкретные таргетные эффекты уникального эстрогена в составе КОК на прокоагуляционный потенциал крови и состояние сосудистой стенки.

По данным исследования A. Abot и соавт. (2014 г.), было доказано, что эстетрол реализует прямой атеропротективный эффект и на 80% снижает риск атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки (механизм профилактики неонитимальной гиперплазии) за счет избирательного связывания с внутриклеточными ядерными эстрогеновыми рецепторами [13]. При этом дополнительное вазопротективное свойство эстетрола было продемонстрировано уже в результатах исследования M. Montt-Guevara и соавт. (2015 г.), согласно которым было выявлено, что он индуцирует активность нескольких классов синтаз эндогенного оксида азота, являющегося естественным вазодилататором, что предотвращает избыточный спазм сосудов, повреждение эндотелия и опосредованно профилактирует образование пристеночных тромбов [14].

Однако наиболее интересными являются результаты использования эстетрола в клинической практике, которые также демонстрируют его крайне благоприятный эффект на коагуляционный потенциал крови.

Так, согласно результатам исследования J. Douxfils и соавт. (2023 г.), включавшего 180 пациенток в возрасте старше 43 лет, было доказано, что использование эстетрола в различных дозировках не сопровождалось изменениями показателей гемостаза, за исключением минимального влияния на коэффициент чувствительности к активированному протеину C (естественный антикоагулянт) [15].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в ходе недавнего исследования L. Morimont и соавт. (2024 г.), в котором было доказано, что эстетрол в разных дозах не способен оказывать негативное влияние на показатели тромбограммы и синтез тромбина у пациенток изучаемой когорты [16].

Еще одним дополнительным клинически доказанным свойством эстетрола, доказывающим его «тромбогенный нейтралитет», является отсутствие его влияния на выработку тромбина. В этой связи необходимо отметить результаты исследования T. Kobayashi и соавт. (2024 г.), доказавшие, что использование КОК на основе эстетрола и дроспиренона оказывает минимальное и незначимое влияние на концентрацию тромбина и активность других маркеров гемокоагуляции, в отли-

чие от КОК на основе этинилэстрадиола и дроспиренона, повышающих содержание тромбина в 4 раза [17].

Вместе с тем необходимо отметить выводы, сделанные в ходе недавнего исследования M. Laure и соавт. (2024 г.), согласно которым использование КОК на основе эстетрола и дроспиренона напрямую коррелирует со снижением риска тромбоэмбологических осложнений, в отличие от КОК на основе синтетических эстрогенов (в частности, этинилэстрадиола) или других комбинаций [18].

В заключение необходимо рассмотреть результаты масштабных клинических исследований КОК на основе эстетрола/дроспиренона. Так, согласно результатам исследований I и II фазы было выявлено, что КОК на основе эстетрола/дроспиренона обладает минимальным влиянием на ключевые звенья коагуляционного каскада: саму систему гемостаза, элементы фибринолитической системы, ингибиторы свертывания, факторы свертываемости, а также на липидный спектр крови и ангиотензиноген [19]. При этом в ходе клинических исследований III фазы в Северной Америке и Европе/Российской Федерации, суммарно включавших более 3 тыс. пациенток, был зафиксирован лишь один эпизод тромбоза глубоких вен нижних конечностей, однако он не был классифицирован как побочный эффект использования данного КОК, поскольку участница также принимала препарат эсциталопрам, для которого характерны высокая протромботическая активность и повышенный риск ВТЭ [20, 21]. Справедливости ради следует констатировать, что риск ВТЭ на фоне использования КОК на основе эстетрола/дроспиренона практически не отличается от частоты возникновения венозного тромбоза среди популяции, не принимающей КОК (от 5 до 10 на 10 тыс. женщин в год) [20, 21].

Заключение

Таким образом, необходимо резюмировать, что в настоящее время, по данным ряда исследований, риски реализации венозных тромбоэмбологических событий на фоне использования гормональной контрацепции сохраняются. При этом внедрение современных фармакологических принципов в разработку новых препаратов (в частности, КОК), включая снижение дозы эстрогенового компонента и замену этинилэстрадиола на биоидентичные эстрогены, за последние 20 лет позволило значимо снизить вероятность реализации гиперкоагуляционных состояний. Но несмотря на это проблема повышенного риска ВТЭ обосновывает поиск инновационного эстрогена с минимальным или нейтральным прокоагуляционным профилем.

Совсем недавно в РФ (2022 г.) в широком доступе появился КОК на основе уникального эстрогена – эстетрола – и дроспиренона (Эстеретта). В настоящее время доказано, что эстетрол обладает тромбонейтральным профилем, реализует ангиопротективный эффект и не способствует значимым изменениям показателей гемостаза крови. В свою очередь, клинические испытания эстетролсодержащего КОК также подтвердили данные

тезисы и продемонстрировали уникальный и крайне благоприятный профиль безопасности препарата с системой гемостаза. Исходя из этого важно резюмировать, что КОК на основе эстетрола/дроспиренона является первым препаратом данной группы с доказан-

ным нейтральным профилем в отношении гемостаза и рисков тромбоэмбологических событий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Kuruvilla S, Bustreo F, Kuo T et al. The Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030): a roadmap based on evidence and country experience. *Bull World Health Organ* 2016;(94):398-400.
- Wang MY, Temmerman M, Zhang WH et al. Contraceptive and reproductive health practices of unmarried women globally, 1999 to 2018: Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99(49):e23368.
- Festin MPR. Overview of modern contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;(66):4-14.
- Клинические рекомендации «Контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных средств». М., 2024; с. 47. Clinical guidelines "Contraception. Monitoring the use of contraceptives." Moscow, 2024; p. 47 (in Russian).
- Heikinheimo O, Toffol E, Partonen T et al. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecolog Scandinavica* 2022;101(8):846-55.
- Faro VL, Johansson T, Johansson Å. The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: the role of genetic factors – a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank. *Am J Obstet Gynecol* 2024;230(3):360-e1.
- Schwers J, Eriksson G, Wiqvist N, Diczfalussy E. 15a-hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochim Biophys Acta* 1965;(100):313-6.
- Schwers J, Govaerts-Videtsky M, Wiqvist N, Diczfalussy E. Metabolism of oestrone sulphate by the preivable human foetus. *Acta Endocrinol* 1965;(50):597-610.
- Mancuso S, Benagiano G, Dell'Acqua S et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foetoplacental unit. *Acta Endocrinol* 1968;(57):208-2.
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric* 2008;(11):69-72.
- Gérard C, Arnal J-F, Jost M et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2022;15(2):121-37. DOI: 10.1080/17512433.2022.2054413
- Fruzzetti F, Fideicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* 2021;10(23):5625. DOI: 10.3390/jcm10235625
- Abot A, Fontaine C, Buscato M et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO molecular medicine* 2014;6(10):1328-46.
- Montt Guevara MM et al. Estetrol modulates endothelial nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Frontiers Endocrinol* 2015;6:111.
- Douxflis J, Gaspard U, Taziaux M et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric* 2023;26(1):55-63.
- Morimont L, Didembourg M, Bouvy C et al. Low thrombin generation in postmenopausal women using estetrol. *Climacteric* 2024;p.1-9.
- Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M et al. Impact of estetrol combined with drosipronone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2024;(30):10760296241286514.
- Laure M, Creinin MD, Dogné JM et al. Prediction of venous thromboembolism risk associated with combined oral contraceptives: an exploratory model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024;(293):125.
- Geraghty P, Taylor HS. The next generation of oral contraception: advances in estrogens. *Ob Gyn Management* 2021.
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J et al. Estetrol-Drosipronone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* 2022;129(1):63-71.
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C et al. Estetrol-drosipronone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021;104(3):222-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 23.01.2025

Поступила после рецензирования: 03.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 23.01.2025

Revised: 03.02.2025

Accepted: 06.02.2025

9-10 июня 2025 г.

Гостиница «Славянская»
г. Москва, пл. Евразии, д. 2

XVII Международный конгресс
нейрореабилитация

2025



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

Официальный
сайт Конгресса
neurorehab.pro

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЗАЛ «МАНЕЖ»

19-21
июня
2025



пятый юбилейный
ЕВРАЗИЙСКИЙ
ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ
ФОРУМ EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM



На форуме будут
рассмотрены следующие
научные вопросы:

ХИРУРГИЯ СТОПЫ И
ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА
ВОЕННО-ПОЛЕВАЯ ХИРУРГИЯ
ХИРУРГИЯ КИСТИ
И КИСТЕВОГО СУСТАВА
ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ
РЕАБИЛИТАЦИЯ
СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ
СУСТАВОВ

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ
ХИРУРГИЯ ПОЗВОНОЧНИКА
АРТРОСКОПИЯ
ТРАВМАТОЛОГИЯ
ДЕТСКАЯ ТРАВМА
ПОЛИТРАВМА
ОРТОБИОЛОГИЯ
ОНКООРТОПЕДИЯ



2025.eoforum.ru
г.Москва,
Манежная пл., д. 1



Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты

Г.Д. Матризаева^{✉1}, Г.А. Ихтиярова², Н.К. Дустова², Х.С. Икрамова¹

¹Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан;

²Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

[✉]gmatrizayeva@gmail.com

Аннотация

Во всем мире одной из ключевых проблем современной медицины является невынашивание беременности на ранних сроках, которое может быть обусловлено множеством факторов. В последние годы наблюдается рост интереса к этой проблеме, что связано с развитием новых технологий, позволяющих более точно выявлять причины и пересматривать механизмы патогенеза ранних репродуктивных потерь. В данной статье представлены современные методы прогнозирования, основанные на данных собственных исследований.

Цель. Охарактеризовать иммуногистохимические аспекты эндометрия, а также определить связь иммунологических процессов, сосудистых и гормональных нарушений в формировании привычного невынашивания беременности у женщин, проживающих в Приаральской зоне, для разработки методов диагностики и прегравидарной подготовки. Дизайн исследования: открытное независимое проспективное исследование.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни. Сравнительное проспективное контролируемое исследование было выполнено у 258 женщин с привычным выкидышем. В 1-ю группу вошли 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Контрольную группу составили 60 здоровых fertильных женщин.

Результаты. При определении в крови антител к хорионическому гонадотропину было выявлено повышение антител в 1-й группе, что достоверно резко отличалось от контрольной ($p \leq 0,001$). Внутригрупповой корреляционный анализ при неосложненной беременности показал достоверную ($p < 0,05$) высокоположительную корреляционную связь между показателем Ki-67, ответственным за пролиферацию стромы эндометрия, и размерами дифференцирующихся клеток стромы у женщин контрольной группы. Децидуальный индекс основной группы эстрогеновых рецепторов в мемbrane при экспрессии снижен в 2,1 раза. Мембранный уровень прогестерона в клетках 3 и 11 по сравнению с неосложненными беременными у децидуальных рецепторов иммунной экспрессии в 3 раза снижен.

Заключение. Успешная беременность требует правильного взаимодействия между отдельными гормонами и их соответствующими рецепторами. Нарушение регуляции или неадекватное выражение в одном из этих трех отделов может привести к неудачной имплантации или потере беременности.

Ключевые слова: эндометрий, антитела на хорионический гонадотропин человека, гормональные рецепторы, иммуногистохимия, невынашивание беременности.

Для цитирования: Матризаева Г.Д., Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Икрамова Х.С. Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 21–28. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00566

The role of the endometrium in the pathogenesis of pregnancy loss: immunohistochemical and clinical aspects

Gulnara D. Matrizaeva^{✉1}, Gulchekhra A. Ikhtiyarova², Nigora K. Dustova², Kholidajon S. Ikramova¹

¹Urgench Branch of Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan;

²Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

[✉]gmatrizayeva@gmail.com

Abstract

One of the key problems of modern medicine in the world is miscarriage in the early stages, which can be caused by many factors. In recent years, there has been a growing interest in this problem, which is associated with the development of new technologies that allow more accurately identifying the causes and revising the mechanisms of pathogenesis of frequent miscarriages. This article presents modern forecasting methods based on our own research data.

Aim. To characterize the immunohistochemical aspects of the endometrium, as well as to determine the relationship between immunological processes, vascular and hormonal disorders in the formation of habitual miscarriage in women living in the Aral Sea zone for the development of diagnostic methods and pregravid preparation. Study design: an open independent prospective study.

Material and methods. To achieve this goal, a retrospective analysis of 382 patient histories was conducted. A comparative prospective controlled study was performed in 258 women with habitual miscarriage. The first group included 198 women with habitual miscarriage. The control group consisted of 60 healthy fertile women with no history of miscarriages.

Results. When determining antibodies to chorionic gonadotropin in the blood, an increase in antibodies was found in the first group, which was significantly different from the control ($p \leq 0,001$). Intragroup correlation analysis in uncomplicated pregnancy showed a reliable ($p < 0,05$) highly positive correlation between the Ki-67 index responsible for the proliferation of the endometrial stroma and the sizes of differentiating stromal cells in women in the control group. The decidual index of the main group of estrogen receptors in the membrane during expression is reduced by 2.1 times. The membrane level of progesterone in cells 3 and 11, respectively, compared with uncomplicated pregnancies, in decidual receptors of immune expression is reduced by 3 times.

Conclusion. Successful pregnancy requires the correct interaction between individual hormones and their corresponding receptors. Dysregulation or inadequate expression in one of these three compartments can lead to unsuccessful implantation or pregnancy loss.

Keywords: endometrium, hCG antibodies, hormonal receptors, immunohistochemistry, miscarriage.

For citation: Matrizaeva G.D., Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Ikramova Kh.S. The role of the endometrium in the pathogenesis of pregnancy loss: immunohistochemical and clinical aspects. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 21–28 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00566

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно число выкидышей увеличивается на 15%. При этом по статистике каждый год около 20% всех желанных беременностей заканчиваются самоизъязвленным абортом. Потеря беременности затрагивает 15–20% всех желанных беременностей, из которых 75–80% случаются до 12 нед, и не наблюдается тенденции к снижению этой цифры. Причины потерь включают генетические и гормональные нарушения, иммунологические факторы и инфекционные заболевания [1, 2], а также внешние факторы, такие как стресс и образ жизни (В.Е. Радзинский, 2017).

Эндометрий играет ключевую роль в имплантации эмбриона, обеспечивая оптимальные условия для прикрепления, роста и развития плодного яйца. Рецептивность эндометрия – это способность слизистой оболочки матки принять эмбрион. Этот период (окно имплантации) длится обычно с 6 по 10-й день после овуляции. Эндометрий становится более восприимчивым благодаря изменениям в гормональном фоне (повышение уровня прогестерона и эстрогенов). Рецептивность эндометрия – ключевой фактор успешной имплантации эмбриона, и его нарушение может привести к привычному невынашиванию беременности (ПНБ). Диагностика рецептивности эндометрия включает оценку экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновых – ER и прогестероновых – PR), маркеров воспаления (CD20, CD60), клеточной пролиферации (Ki-67) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Эндометрий выделяет молекулы адгезии (например, интегрины, селектины), которые помогают эмбриону прикрепиться к его поверхности. Также активируются факторы роста, такие как VEGF, способствующие формированию сосудистой сети и активно участвующие в ангиогенезе, обеспечивая необходимый кровоток для развития эмбриона.

Также исследования указывают на значимость окислительного стресса в патогенезе потерь беременности, так как чрезмерное образование свободных радикалов может повреждать клетки плаценты, снижая ее функциональность и приводя к фетоплацентарной недостаточности.

Современные исследования невынашивания беременности на ранних сроках подчеркивают его мультифакторную природу, в которой ключевую роль играют иммунологические, генетические, эндокринные и инфекционные факторы. Молекулярные и иммунологические методы, включая иммуногистохимию, тесты на маркеры рецептивности и молекулярное тестирование, играют ключевую роль в выявлении нарушений имплантации и оптимизации лечения. Разработка эффективных алгоритмов ведения беременности с учетом принципов здорового образа жизни и профилактиче-

ских мер становится важной задачей для специалистов [3, 4].

Цель исследования – охарактеризовать иммуногистохимические (ИГХ)-аспекты эндометрия, определить связь воспалительных процессов и гормонального нарушения в формировании невынашивания беременности у женщин, проживающих в зоне Приаралья, для разработки методов диагностики и прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2021 по 2023 г. на кафедре акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. Клинический материал для исследования собирался на базе Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и частной клиники «Дилором Медикал». Клинические и лабораторные анализы проводились в частных клиниках «Дилором Медикал» и «Альфа Медсервис».

В исследовании участвовали 258 женщин fertильного возраста. Все участницы исследования являлись постоянными жительницами городских и сельских районов Хорезмской области и Республики Каракалпакстан.

Для разработки более эффективных диагностических и лечебных подходов были определены этапы исследования, охватывающие комплексные обследования.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ, включающий изучение медицинской истории женщин репродуктивного возраста с двумя и более случаями потери беременности в период с 2019 по 2022 г. На этом этапе были проанализированы акушерско-гинекологический и соматический анамнез, клинические данные, результаты ультразвукового исследования органов малого таза, данные хирургических вмешательств и результаты лечения.

На втором этапе проведено проспективное исследование, в рамках которого изучены гормональный фон, иммунная система, микробиота влагалищной флоры, проведены ИГХ-исследование децидуальной оболочки, ультразвуковая допплерография органов малого таза и оценено общее соматическое состояние пациенток с ПНБ.

Контингент обследованных женщин был разделен на две группы:

1. Основная группа (ОГ) – 198 женщин с ПНБ. По состоянию женщин ОГ была разделена на три подгруппы: 1-я подгруппа – женщины с развивающейся беременностью с ПНБ в анамнезе ($n=40$); 2-я подгруппа – женщины с неполным выкидышем беременности и абортом в ходе с ПНБ в анамнезе ($n=40$); 3-я подгруппа – небеременные женщины с ПНБ в анамнезе ($n=118$).

2. Контрольную группу (КГ) составили клинически здоровые беременные женщины, обратившиеся для проведения медицинского аборта по личным показаниям ($n=60$). Повторное полное обследование проведено через 6 нормальных менструаций.

Для выявления биохимических, гомеостатических, гормональных, нутриентных, иммунологических изменений во время развивающейся беременности с невынашиванием в анамнезе и нормально текущей беременностью была проведена сравнительная характеристика женщин из 1-й подгруппы ОГ с клинически здоровыми беременными женщинами КГ.

Сравнительный ИГХ-анализ децидуальной оболочки был проведен у женщин 2-й подгруппы ОГ с женщинами КГ.

Был проведен сопоставительный анализ показателей гормональных, иммунологических, микробиологических исследований и ПЦР-диагностики между женщинами 3-й подгруппы ОГ ($n=118$) и клинически здоровыми небеременными женщинами КГ ($n=60$).

Такое распределение групп позволило провести сравнительный анализ между пациентками с ПНБ и здоровыми женщинами для выявления ключевых различий в клинических показателях и установления причин патологии.

Третий этап – проспективное исследование ($n=158$), в котором группы получают персонализированную прегравидарную подготовку ($n=80$) или традиционное лечение ($n=78$). В рамках этого этапа проведены сбор жалоб, анализ анамнеза, общеклинических обследований, антибактериальная терапия при выявлении инфекций влагалища и цервикального канала, гормональная терапия и физиотерапия (при отсутствии противопоказаний). Проведенное исследование поможет оценить эффективность разработанных диагностических и терапевтических подходов по восстановлению здоровья женщин.

Биохимические показатели крови исследовались на аппарате Mindray BA-88A. Для выполнения анализов использовались реагенты компании Human (Германия). Концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определялась натощак на 2–3-й день менструального цикла (МЦ) в период с 08:00 до 09:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа на гормональном анализаторе Mindray MR-96A. Анализ данных проводился в соответствии с целями исследования для каждой клинической группы.

ИГХ-исследование проводилось в патоморфологической лаборатории FBC NGS MEDICAL (Ташкент).

Для исследования были отобраны образцы выскабливаний матки у 40 женщин с невынашиванием беременности (два и более самопроизвольных выкидыша или остановка развития плода) и у 20 женщин, сделавших медицинский аборт при нормально развивающейся беременности по собственному желанию. Были оценены гистологические особенности тканей, полученных из выскабливаний матки женщин, обратившихся в отделение

гинекологии Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, а также комплекса акушерства и гинекологии Ургенчского городского медицинского объединения и частной клиники «Дилором Медикал». Срезы тканей, полученные методом кюретажа или аспирации матки, были сделаны в тот же день. Обработка материалов проводилась с использованием унифицированных методов гистологического исследования биопсийного и операционного материала с применением гистопроцессора Thermo Fisher Scientific в течение 16 ч в соответствии с инструкцией. Окрашивание клеточных ядер оценивается следующим образом:

- менее 10% – низкая активность;
- 10–20% – средняя активность;
- более 20% – высокая активность.

Мы изучали следующие ИГХ-маркеры: CD34, Ki-67, CD20, ER, PR и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).

В данном исследовании с помощью ИГХ-анализа нам удалось выявить причины невынашивания беременности на ранних сроках на клеточном уровне. Мы изучили соответствие количества ER, PR и ХГЧ, степень пролиферации клеток, признаки воспаления и состояние молекулярной адгезии в сосудах.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 45 лет;
- два или более случая потери беременности в анамнезе;
- беременность на момент исследования.

Критерии исключения:

- возраст за пределами установленного диапазона;
- мужской фактор бесплодия;
- аллоиммунный аборт;
- патологии матки;
- высокий индекс массы тела и др.

После полного обследования и установления имеющихся нарушений проводилась прегравидарная подготовка (три МЦ):

1. С 5 по 21-й день МЦ назначаются препараты 17 β -этинилэстрadiола (Лензетто, Дивигель, Прогинова и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально.

2. С 16 по 25-й день МЦ – препараты прогестерона (Прогестерон, Утроместан).

3. Триггер овуляции – ХГЧ 5000–10 000 Ед однократно.

4. Внутриматочный плазмолифтинг (каждую неделю 1 раз в течение 3 мес).

5. Вагинальная озонотерапия (5 дней каждый месяц с 9-го дня МЦ в течение 3 мес).

6. Гепатопротекторы в течение 1 мес перорально.

7. Аминокислоты при низком содержании общего белка в крови.

При наступлении беременности в зависимости от степени заболевания применялись патогенетическая терапия, антикоагулянт, антиагрегант, эстроген, гепатопротекторы, аминокислоты, метилпреднизолон.

Результаты

Средний возраст обследуемых женщин составил $28,6 \pm 0,39$ года с диапазоном от 19 до 43 лет. Достоверно чаще у женщин в ОГ по сравнению с КГ были заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит (62,6% против 6,66%; $\chi^2=3600$; $p<0,0001$) и хронический холецистит (51,5% против 25%; $\chi^2=504,6$; $p<0,001$). Мы эти состояния связали с долгим применением лекарственных средств для лечения бесплодия и невынашивания беременности. Заболевания желудочно-кишечного тракта влияют на пищеварительную систему, что может ухудшить усвоение необходимых для беременности питательных веществ, таких как железо, фолиевая кислота и витамины. Это особенно важно, так как недостаток микроэлементов может негативно повлиять на здоровье как матери, так и плода.

Варикозное расширение вен достоверно чаще выявлялось в ОГ (47%) по сравнению с КГ (30%); $\chi^2=312,5$; $p<0,001$. Варикозное расширение вен может вызывать застой крови в нижних конечностях, что приводит к повышенному риску тромбоза. Нарушение венозного оттока также может косвенно влиять на плацентарное кровообращение, что может увеличивать риск осложнений.

По общему числу беременностей преимущество было у пациенток с невынашиванием беременности – 758 ($3,83 \pm 0,01$) по сравнению с женщин КГ – 173 ($2,88 \pm 0,01$); $p<0,001$. В то же время в КГ большинство беременностей завершились срочными (доношенными) родами – 157 случаев ($2,6 \pm 0,01$), в то время как в ОГ таких родов было всего 108 ($0,55 \pm 0,01$); $p<0,01$. Число выкидышей в ОГ чрезвычайно высоко – 624 ($3,15 \pm 0,01$) случая, что значительно отличается от КГ, где зафиксировано всего 2 ($0,03 \pm 0,01$) выкидыша ($p<0,0001$).

Преждевременные роды зарегистрированы только в ОГ – 18 случаев ($0,09 \pm 0,01$). И с этим связано увеличение числа случаев анте- и постнатальной смертности плода. В ОГ наблюдаются случаи антенатальной – 20 случаев ($0,1 \pm 0,01$) – и постнатальной – 22 случая ($0,11 \pm 0,01$) гибели плода. В КГ таких случаев нет. Число медицинских абортов в ОГ значительно ниже, чем в КГ ($p<0,01$): 5 ($0,025 \pm 0,01$) против 14 ($0,23 \pm 0,01$). Это может быть связано с тем, что женщины ОГ, вероятно, стремятся сохранить беременность, несмотря на осложнения, тогда как в КГ аборты могли быть проведены по желанию женщины.

Большинство обследованных женщин (почти две трети) имели 2 или 3 выкидыша (63,6%). Доля женщин с 4 или 5 выкидышами также значительна (36,4%). Это может указывать на прогрессирующую неспособность выносить беременность по мере увеличения числа выкидышей и на высокий риск повторного выкидыша у женщин с историей невынашивания беременности.

При оценке гормонального профиля обследуемых женщин не во время беременности (на 3-й день МЦ) выявлено, что фолликулостимулирующий гормон и

прогестерон в обеих группах находился в пределах нормы и различия между группами не являются статистически значимыми ($\chi^2=0,014$, $p>0,05$; $\chi^2=0,01$; $p>0,05$). Повышение пролактина встречалось достоверно чаще у женщин с невынашиванием беременности по сравнению с КГ ($21,093 \pm 0,427$ против $13,232 \pm 0,5225$ нг/мл; $\chi^2=4,67$; $p<0,05$). Может быть, снижение эстрадиола в крови у женщин ОГ по сравнению с КГ ($44,896 \pm 0,4924$ против $67,946 \pm 2,142$ нг/мл) связано с повышением уровня пролактина ($\chi^2=7,819$; $p<0,01$). Уровень лютеинизирующего гормона был в 1,9 раза выше в ОГ – $9,931 \pm 0,097$ МЕ/л против $5,2847 \pm 0,148$ МЕ/л ($\chi^2=4,08$; $p<0,05$). Повышение уровня лютеинизирующего гормона может указывать на нарушение овуляторной функции. Также наблюдалось повышение общего тестостерона в ОГ по сравнению с женщинами группы контроля ($3,90132 \pm 0,0504$ нг/мл против $1,4851 \pm 0,09051$ нг/мл, $\chi^2=3,93$; $p<0,05$), что указывает на гиперанддрогению, которую мы связали с выявленным синдромом поликистозных яичников у женщин с невынашиванием беременности (23,2%).

При анализе концентрации витамина D выявлено, что в ОГ только 20,2% женщин имеют нормальный уровень витамина D по сравнению с 80% в КГ. Недостаточность витамина D гораздо чаще встречалась в ОГ по сравнению с КГ (42,4% против 16,7%). Различия статистически значимы ($\chi^2=547,6$; $p<0,001$), что указывает на связь между недостатком витамина D и повышенным риском невынашивания. Дефицит данного витамина наблюдался у 37,4% женщин ОГ и только у 3,3% женщин КГ. Это значительное различие статистически значимо ($\chi^2=2592$; $p<0,0001$).

В ОГ нормальный уровень фолиевой кислоты наблюдался у 68,7% женщин, что значительно ниже, чем у женщин в КГ (90%). Эти различия статистически значимы ($\chi^2=124,5$; $p<0,001$). Недостаток фолиевой кислоты гораздо чаще встречался в ОГ (31,3%), чем в КГ (10%); $\chi^2=522,6$; $p<0,001$. Недостаток витамина D и фолиевой кислоты является важным фактором риска для женщин с невынашиванием беременности.

Общий белок у женщин ОГ был в 1,3 раза меньше, чем в КГ – $50,3804 \pm 0,42098$ ммоль/л против $66,793 \pm 0,3747$ ммоль/л ($\chi^2=4,03$; $p<0,05$). Уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы в ОГ значительно выше по сравнению с КГ – $29,5201 \pm 0,55982$ Ед/л против $16,8 \pm 0,472$ Ед/л и $29,3638 \pm 0,64101$ Ед/л против $16,542 \pm 0,4886$ Ед/л ($\chi^2=5,74$; $p<0,001$) соответственно. Хотя эти показатели не превышают нормальных значений, они выше показателей КГ в 1,8 раза.

Известно, что белки составляют основу и структуру, а также выполняют различные функции в организме людей. Наследственная информация сосредоточена в молекуле ДНК, и только белки являются тем молекулярным инструментом, при помощи которых реализуется генетическая информация. Общий белок является важным показателем нутритивного статуса и может быть связан с состоянием тканей, влияющим на развитие плода. Недостаток белка во время беременности может

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у пациенток в группах сравнения во время развивающейся беременности ($M \pm m$ [min-max])Table 1. Immune status indicators in patients in comparison groups $M \pm m$ (during progressive pregnancy)

СРБ	3,8 [1,5–18,4]	4,8 [3,5–7]	$p>0,05; \chi^2=0,208$
ИЛ-18 (104–650 пг/мл)	99,14±9,07 [85–450]	210 [125–580]	$p<0,001; \chi^2=57,4$
IGF-1	115,7±2,59 [80,3–153,3]	213,3±9,76 [129–284]	$p<0,001; \chi^2=44,6$
VEGF (0–691 МЕ/мл)	134,09±19,9 [25,8–286]	279,2±13 [120,8–354]	$p<0,001; \chi^2=94,98$

способствовать фетоплацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода.

Результаты коагулограммы у женщин с невынашиванием беременности демонстрируют выраженные признаки гиперкоагуляции. Это состояние характеризуется повышенной свертываемостью крови, что проявляется в укорочении протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, повышенном уровне фибриногена и тромбоцитов. Эти изменения могут способствовать тромбообразованию, что в условиях беременности является серьезным фактором риска плацентарной недостаточности, ишемии плода и других осложнений, включая преждевременные роды или выкидыши.

Уровень С-реактивного белка (СРБ), являющегося маркером воспаления, не показал значимых различий между группами ($\chi^2=0,01, p>0,05$). Отсутствие изменений в уровне СРБ подтверждает, что системное воспаление не является значимым компонентом патогенеза невынашивания беременности. Однако диапазон значений СРБ в ОГ (1,5–18,4) заслуживает внимания.

Интерлейкин (ИЛ)-18 – плейотропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, обеспечивающих Т-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, кератиноцитами, мезенхимальными клетками. Цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности в I триместре. В норме с увеличением срока беременности он начинается снижаться. Уровень ИЛ-18 значительно выше в КГ (210 пг/мл) по сравнению с ОГ (96 пг/мл). Это различие также статистически значимо ($\chi^2=5,74, p<0,001$). ИЛ-18 является важным модулятором воспалительного ответа, и его снижение может указывать на недостаточную активацию материнской иммунной системы, необходимой для поддержания беременности. Более высокие уровни ИЛ-18 в КГ могут указывать на нормальную активацию иммунного ответа при беременности, тогда как пониженные уровни у женщин с невынашиванием могут свидетельствовать о нарушении иммунной регуляции и воспалительных механизмов, что может увеличивать риск прерывания беременности.

Уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) значительно ниже у пациенток с невынашиванием (115,7±2,59) по сравнению с КГ (213,3±9,76), что указывает на недостаточную стимуляцию клеточной проли-

ферации и ангиогенеза, критически важных для формирования функциональной плаценты ($\chi^2=44,6; p<0,001$). IGF-1 играет ключевую роль в процессе имплантации эмбриона и поддержании роста плода. Его снижение может быть связано с нарушениями рецепторности эндометрия и патологией трофобlasta.

Значительное снижение уровня VEGF у пациенток с невынашиванием беременности (134,09±19,9) свидетельствует о нарушении ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов) в плаценте в данной группе. Напротив, в КГ этот показатель был в 2,1 раза больше (279,2±13), чем в ОГ, и это статистически значимо ($\chi^2=94,98; p<0,001$); табл. 1. VEGF критически важен для формирования и васкуляризации плаценты. Недостаточная экспрессия VEGF может быть одним из патогенетических факторов, приводящих к гипоплазии плаценты и нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Антитела к ХГЧ (анти-ХГЧ) класса IgM в ОГ значительно выше по сравнению с КГ – соответственно 0,98431±0,01361 мкл (95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,5) и 0,168±0,0054 мкл (95% ДИ 0,16–0,27). Данный показатель имеет высокую статистическую значимость ($\chi^2=3,966; p<0,05$). Высокие уровни анти-ХГЧ класса IgG в ОГ (1,706331±0,0617 мкл против 0,4175±0,0518) в 4 раза выше, чем в КГ, что указывает на нарушения гормональной поддержки беременности. Статистически значимые различия ($\chi^2=3,97, p<0,05$) подтверждают клиническую важность этого показателя. Самый высокий уровень анти-ХГЧ класса IgG был равен 4,66 мкл, что в 11,7 раза выше нормальных показателей. Эти антитела могут блокировать действие ХГЧ, что приведет к нарушению имплантации и развития плода.

На основании проведенного исследования нами установлено, что имеются значительные различия между группами по ряду иммунологических показателей. Повышенные уровни антифосфолипидных антител, анти-ХГЧ и антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) у женщин с невынашиванием беременности свидетельствуют о наличии аутоиммунных нарушений, которые могут способствовать выкидышам. Это подчеркивает важность проведения иммунологических исследований на этапе подготовки к беременности для своевременной диагностики и снижения риска повторных случаев невынашивания.

Одним из привлекших наше внимание признаков было повышение температуры тела выше 37,2°C у жен-

Рис. 1. Корреляционные связи между анти-ХГЧ и анти-ТПО.
Fig. 1. Correlations between Anti-hCG and Anti-TPO.

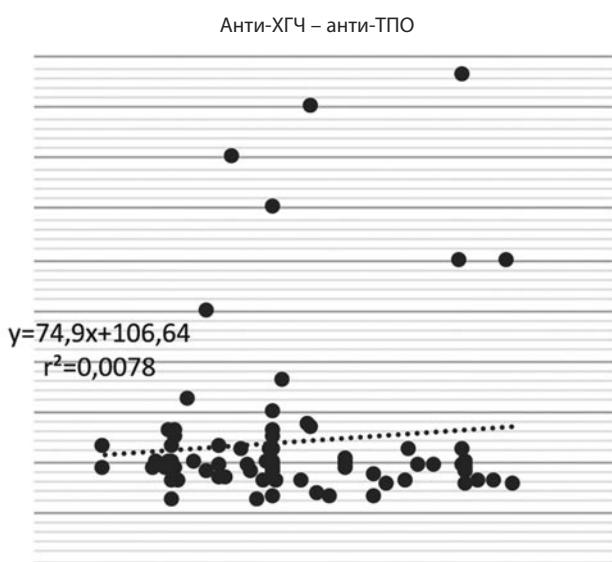


Рис. 2. Корреляционные связи между анти-ХГЧ и волчаночным антикоагулянтом.
Fig. 2. Correlations between Anti-hCG and lupus anticoagulant.

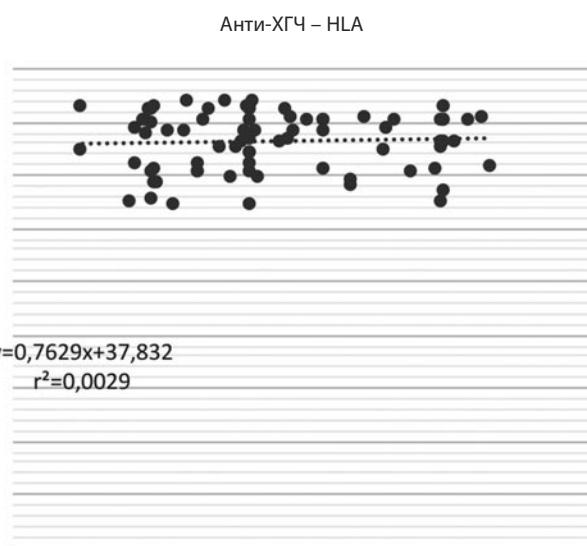


Таблица 2. ИГХ-показатели децидуальной оболочки во время медицинского аборта у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с группой сравнения ($M \pm m$ [max-min])
Table 2. Immunohistochemical indicators of the decidua during medical abortion in patients with miscarriage compared to the comparison group $M \pm m$

Показатели	ОГ (n=40)	КГ (n=20)	p-value, χ^2
Эстроген	$7,525 \pm 0,2259$ [2–15]	$15,15 \pm 0,538$ [10–20]	$p < 0,05$; $\chi^2 = 3,83$
Прогестерон	$10,025 \pm 0,172$ [5–15]	$18,95 \pm 0,4258$ [14–20]	$p < 0,05$; $\chi^2 = 4,2$
ХГЧ	$16,6 \pm 0,1265$ [11–20]	$18,8 \pm 0,1785$ [16–20]	$p > 0,05$; $\chi^2 = 0,25$
CD34	$8,525 \pm 0,1625$ [7–15]	$15,5 \pm 0,349$ [10–18]	$p < 0,05$; $\chi^2 = 3,85$
Ki-67	$10,275 \pm 0,1421$ [8–15]	$16,2 \pm 0,3703$ [10–19]	$p > 0,05$; $\chi^2 = 2,16$
CD20	$20,675 \pm 0,169$ [16–25]	$9,9 \pm 0,5257$ [6–15]	$p < 0,001$; $\chi^2 = 11,7$

щин ОГ во время беременности, что достоверно отличалось от КГ. Интересно, что при внутриутробной гибели плода температура тела падает непроизвольно.

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высокодостоверные прямые корреляционные изменения между анти-ХГЧ и анти-ТПО (коэффициент корреляции 0,0886), что указывает на связь между этими двумя показателями у женщин с невынашиванием беременности. Значение $\chi^2 = 640,3757784$ указывает на сильную статистическую значимость этих данных ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции 0,0534 указывает на положительную корреляцию между анти-ХГЧ и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Значение $\chi^2 = 3,997645516$ указывает на статистическую значимость ($p = 0,0456$).

Связь между анти-ХГЧ и антифосфолипидными антителами показывает положительную корреляцию ($r = 0,0199$). Уровень значимости $p = 0,028$, $\chi^2 = 4,82518528$ свидетельствует о наличии статистически значимой связи между этими показателями. Корреляционные связи между антифосфолипидными антителами и анти-ХГЧ, анти-ТПО и HLA у женщин с невынашиванием беременности указывают на сложные механизмы взаимодействия между иммунной системой и гормональной регуляцией (рис. 1, 2).

В табл. 2 представлены ключевые ИГХ-маркеры в децидуальной оболочке, которые помогают оценить уровень экспрессии различных гормонов и белков, связанных с клеточной пролиферацией и сосудистым развитием в тканях, что важно для успешного вынашивания беременности. Экспрессия ER в децидуальной оболочке в 2 раза ниже в ОГ по сравнению с КГ ($7,525 \pm 0,2259$ против $15,15 \pm 0,538$; $\chi^2 = 3,83$; $p < 0,05$). Экспрессия PR также значительно ниже в ОГ ($10,025 \pm 0,172$ против $18,8 \pm 0,1785$; $\chi^2 = 4,2$; $p < 0,05$). По результатам исследования значимых различий в уровнях экспрессии ХГЧ между ОГ ($16,6 \pm 0,1265$) и КГ ($18,8 \pm 0,1785$) не выявлено ($\chi^2 = 0,25$; $p > 0,05$).

Экспрессия CD34, маркераangiогенеза, в 2 раза снижена в ОГ по сравнению с КГ – соответственно $8,525 \pm 0,1625$ против $15,5 \pm 0,349$ ($\chi^2 = 3,85$; $p < 0,05$). CD34 – это показатель васкуляризации и роста новых кровеносных сосудов, что критически важно для развития и поддержания беременности. Снижение уровня этого маркера в ОГ может свидетельствовать о недостаточности кровоснабжения тканей и привести к нарушениям плацентации или васкуляризации. Ki-67, маркер клеточной пролиферации, показывает повышенную активность в КГ ($6,2 \pm 0,3703$) по сравнению с ОГ ($10,275 \pm 0,1421$), что указывает на повышенное деление

Таблица 3. Экспрессия рецепторов в эндометрии после проведенного лечения
Table 3. Receptor expression in the endometrium after treatment

Реакция	ER		P	PR		P	CD20		P
	группа 1а (n=20)	группа 1б (n=20)		группа 1а (n=20)	группа 1б (n=20)		группа 1а (n=20)	группа 1б (n=20)	
Негативная	–	–	–	–	–		12 (60%)	7 (35%)	<0,05
<10% – низкая позитивная	–	8 (40%)	<0,05	–	–	–	8 (40%)	3 (10%)	<0,05
10–20% – средняя позитивная	5 (25%)	10 (50%)	<0,05	4 (20%)	12 (60%)	<0,05	–	8 (40%)	<0,05
>20% – высокая позитивная	15 (75%)	2 (10%)	<0,05	16 (70%)	8 (40%)	<0,05	–	2 (10%)	–

клеток в децидуальной оболочке при нормальной беременности, но при этом этот показатель был статистически недостоверным ($\chi^2=2,16$; $p>0,05$).

Выявлено достоверно значимое повышение экспрессии CD20, маркера В-лимфоцитов, – в 2 раза выше в ОГ ($20,675\pm0,169$ против $9,9\pm0,5257$), что указывает на усиление иммунной активности в децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$).

После проведенного лечения достоверно значимо увеличился уровень экспрессии рецепторов к эстрдиолу в строме и железах в обеих группах, но имелось межгрупповая разница. У женщин, не получавших прегравидарную подготовку, в эндометрии еще имелась низкая позитивная реакция в 40% случаев. В группе 1а эстрогеновая экспрессия с высокой позитивной реакцией выявлена у 75% женщин, что имело статистическую значимость ($p<0,05$); табл. 3.

После лечения уровень экспрессии PR в группе комплексного лечения был достоверно выше в сравнении с группой стандартной терапии ($p<0,05$). Целенаправленная коррекция уровня воспалительных факторов привела к резкому снижению экспрессии CD20 в группе 1а, где отмечается негативная реакция у 60% и низкая позитивная – у 40% ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, исследование экспрессии эстрогенов и прогестерона в биоптатах эндометрия исследуемых групп выявило достоверное уменьшение показателей у женщин, страдающих ПНБ, в отличие от пациенток с неосложненной беременностью. Анти-ХГЧ – это антитела, которые могут препятствовать нормальному функционированию ХГЧ, что нарушает гормональную поддержку беременности и может привести к ее прерыванию. Гипертермия может сопровождаться активизацией иммунной системы, что может привести к повышению уровня анти-ХГЧ. Это может быть маркером аутоиммунных процессов, влияющих на развитие беременности.

Прегравидарная подготовка оказывает значительное влияние на снижение частоты осложнений во время беременности, таких как ретрохориальная гематома, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт. Угроза прерывания и рвота беременных также встречаются реже у женщин, прошедших подготовку. Подготовка организма к беременности, в том числе гормональная коррекция, улучшение состояния здоровья, может быть ключевым фактором успешного вынашивания.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The study had no sponsorship.

Литература / References

- Айламазян Э.К., Радзинский В.Е. Профилактика осложнений в ранние сроки беременности. 2020. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti>
Ailamazyan E.K., Radzinsky V.E. Prevention in early pregnancy. 2020. Accessed at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
- Дорохотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1
Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Habitual miscarriage. Relevant today (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Habitual Miscarriage" 2021, Proceedings of the ESHRE World Congress 2023). RMJ. Mother and Child. 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1 (in Russian).
- Friedler S et al. Ultrasonography in Endometrial Receptivity Evaluation Post-ART. Hum Reprod Update 1996. DOI: 10.1093/humupd/2.4.323
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Kudratova RR et al. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis. Ann Romanian Soc Cell Biol 2021;25(1):6219-26.
- Гриушкина Е.В., Малышкина А.И. Патогенетические аспекты привычного невынашивания. 2020. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti>
Grigushkina E.V., Malyshkina A.I. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. 2020. Accessed at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
- Матризаева Г.Д. Иммуногистохимический метод обследования эндометрия при привычном невынашивании беременности в первом триместре. J Humanities Nat Sci 2023;1:93.
Matryzaeva G.D. Immunohistochemical method for examining the endometrium in habitual miscarriage in the first trimester. J Humanities Nat Sci 2023;1:93 (in Russian).
- Михалев С.А., Радзинский В.Е., Масалимова Д.Н. Риск привычного невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25

- Mikhailov S.A., Radzinsky V.E., Masalimova D.N. Risk of habitual miscarriage. *Obstetrics and Gynecology.* 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25 (in Russian).
8. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема и медицинские решения. 2021. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> Radzinsky V.E. Habitual miscarriage: a social problem and medical solutions. 2021. Access at: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> (in Russian).
9. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023;2023(1):hoad002. DOI: 10.1093/hropen/hoad002
10. Marini MG et al. Effects of Platelet-Rich Plasma in a Model of Bovine Endometrial Inflammation In Vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2016. DOI: 10.1186/s12958-016-0195-4
11. Matrizayeva GD, Ikhtiyarova GA. Immunohistochemical features of the endometrium in miscarriage. *World Bulletin Public Health* 2022;17.
12. Van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99(1):188-92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.002
13. Ikhtiyarova GA, Aslonova MZh, Kurbanova ZSh, Kalimatova DM. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors. *Russian J Woman Child* 2021;4(1):12-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матризаева Гулнара Джуманиязовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала ТМА. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии БухГосМИ. E-mail: ixtiyaro-va7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Дустова Нигора Каҳрамановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии БухГосМИ

Икрамова Холидажон Сахибовна – PhD, ст. преподаватель каф. акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала ТМА. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Поступила в редакцию: 31.01.2025

Поступила после рецензирования: 07.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulnara D. Matrizaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Gulchekhra A. Ikhtiyarova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Nigora K. Dustova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute

Kholidajon S. Ikramova – PhD, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Received: 31.01.2025

Revised: 07.02.2025

Accepted: 13.02.2025



«Железные оковы» сексуальной дисфункции: клинический менеджмент в действии

М.Р. Оразов[✉], Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время доказано негативное полигенное влияние дефицита железа на репродуктивное здоровье пациенток, включая как ухудшение общесоматического состояния, так и неблагоприятные акушерские и гинекологические исходы. Вместе с тем не менее актуальной проблемой современной гинекологии остается сексуальная дисфункция, также имеющая поразительную распространенность. Проблемой внутри проблемы является сексуальная дисфункция на фоне железодефицита. В настоящем обзоре обсуждаются патогенетические ассоциации двух полярно разных нозологий и представлены конкретные клинические алгоритмы на основе имеющихся отечественных и международных рекомендаций.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция, дефицит железа, железодефицитная анемия, протеин сукцинилат железа.

Для цитирования: Оразов М.Р., Долгов Е.Д. «Железные оковы» сексуальной дисфункции: клинический менеджмент в действии. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (2): 29–36. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00567

"Iron fetters" of sexual dysfunction: clinical management afoot

Мекан Р. Оразов[✉], Евгений Д. Долгов

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[✉]omekan@mail.ru

Abstract

To date, negative polygenic influence of iron deficiency on reproductive health of female patients, including both general somatic condition deterioration and adverse obstetric and gynecologic outcomes, has been proven. At the same time, sexual dysfunction also showing remarkable prevalence remains a pressing issue of today's gynecology. However, the "challenge within the challenge" is still sexual dysfunction against the background of iron deficiency. The review discusses pathogenetic associations of two "polarizing" disease entities and presents certain clinical algorithms based on the available domestic and international guidelines.

Keywords: sexual dysfunction, iron deficiency, iron deficiency anemia, iron protein succinylate.

For citation: Orazov M.R., Dolgov E.D. "Iron fetters" of sexual dysfunction: clinical management afoot. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 29–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00567

«Горизонт железодефицита»: дальше, чем кажется

За последнее столетие парадигма развития медицинской науки кардинально изменилась. Еще несколько столетий назад основной целью медицины было недопущение летальности от самых страшных (с точки зрения последствий для здоровья) и социально значимых заболеваний, а уже сегодня наравне с поиском эффективных методов лечения различных нозологий стоит поддержание высокого уровня качества жизни, достижение которого является, пожалуй, одним из наиболее значимых этапов клинического менеджмента. Данный принцип лег в основу создания принципиально нового целеполагания современной медицины «5П», в рамках которой главенствующие роли играют превенция, персонификация, предикция, партисипативность, а также прецизионность. В этой связи особую актуальность приобрели современные стратегии прогнозирования клинических исходов в зависимости от клинико-анамнестических особенностей конкретной пациентки. Можно ли «с порога» с высокой долей вероятности предугадать наличие того или иного нарушения, основываясь на данных осмотра и опроса и на результатах ограниченного спектра инстру-

ментально-лабораторных обследований? Вопрос не из легких, и ответ на него едва ли очевиден. В этой связи мы предлагаем рассмотреть конкретный клинический случай пациентки, обратившейся к нам за консультацией.

Клинический случай

На прием обратилась пациентка Н. 28 лет, замужем, с жалобами на обильные и болезненные менструации, слабость, апатию, сонливость, а также снижение сексуального влечения и либидо. В ближайшие 2 года беременность не планирует.

В ходе анкетирования/специального опроса (согласно концепции HELP, рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании, 2018) у пациентки верифицированы обильные менструальные кровотечения (ОМК), при этом, указанные изменения пациентка «считала нормой», к врачу ранее не обращалась. Обследования, необходимые согласно действующим рекомендациям, ранее не проводились.

Общий осмотр: кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие, отмечаются трещины в уголках рта, продольная исчерченность ногтей.

На основании жалоб, данных акушерско-гинекологического анамнеза, результатов инструментальных (трансвагинальная сонография + система PALM-COEIN) и лабораторных методов исследования был сформирован предварительный диагноз: «№92.0 Обильные и частые менструации при регулярном цикле: ОМК. Сопутствующие заболевания: D50 Железодефицитная анемия (ЖДА). F52.0 Отсутствие или потеря сексуального влечения».

Какова тактика дальнейшего клинического менеджмента данной пациентки на основе современных доказательных данных?

Железодефицит – очередная пандемия?

Глобальной проблемой мировой системы здравоохранения по-прежнему остаются железодефицитные состояния (ЖДС), которые стратифицируются на ЖДА и латентный железодефицит («преданемию»). Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, ЖДА затрагивает более 1,2 млрд людей по всему миру, при этом латентный дефицит железа встречается как минимум в 2 раза чаще [1, 2]. Таким образом, проблема дефицита железа касается практически каждого второго человека в мире. При этом распространенность ЖДА достигает 30% в когорте пациенток репродуктивного возраста, которая, в свою очередь, наиболее уязвима для развития латентного дефицита железа [3]. Это связано с тем, что каждая пациентка репродуктивного возраста теряет (в норме) до 80 мл крови ежемесячно, при этом увеличивающие кровопотерю ОМК встречаются у каждой 5-й женщины [4]. Таким образом, пациентка репродуктивного возраста в течение года теряет практически 1 л крови. Вместе с ней ежемесячно теряется в среднем 15–30 мг железа из депо (при ОМК – еще больше), запасы которого не восполняются, что и обуславливает чрезвычайную распространенность ЖДС. Глобальная распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста составляет примерно от 18% до 38%, при этом следует подчеркнуть, что при прицельном анкетировании согласно системе HELP (рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании, 2018) может достигать до 52% [4]. Частота встречаемости аномальных маточных кровотечений (АМК) составляет примерно 30% среди пациенток репродуктивного возраста и может достигать 70% в перименопаузальный период [29]. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения, согласно которым женщине репродуктивного возраста необходимо принимать 30–60 мг перорального железа ежедневно в течение 3 мес каждый год, существенно ситуацию не изменили, и пандемия железодефицита продолжает набирать обороты [5].

Вместе с тем, согласно результатам фундаментального исследования «Глобальное бремя болезней», опубликованным в журнале «The Lancet», было доказано, что ЖДА является первой причиной потери трудоспособности среди женского населения [6]. Таким образом, в настоящее время общепризнанной является

чрезвычайная социальная значимость проблемы ЖДА среди женщин fertильного возраста и в период менопаузального перехода, однако медицинских проблем – еще больше. В настоящее время доказано, что железодефицит негативно влияет на перинатальные и акушерские исходы и может вызвать [7]:

- повышенные риски реализации инфекционных заболеваний;
- высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- высокий риск эклампсии;
- высокий риск развития геморрагического шока;
- повышение риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты;
- нарушение маточно-плацентарного кровотока;
- повышение суммарных показателей материнской заболеваемости и смертности.

Исходя из сказанного очевидно, что наличие железодефицита для пациентки, планирующей гестацию, является критичной проблемой, требующей незамедлительного решения. Главная задача акушера-гинеколога при ведении пациенток с ОМК – нормализация объема менструальной кровопотери и восполнение потерь железа. Выбор терапии ОМК зависит от конкретной клинической ситуации, а также от потребностей и индивидуальных предпочтений женщины, при этом важно учитывать ее репродуктивные планы. Если пациентка решила отложить реализацию детородной функции и не имеет возражений против гормонотерапии, то в мировой практике чаще всего используют комбинированные оральные контрацептивы на основе эстетрола и дроспиренона. Доказано, что комбинация эстетрола и дроспиренона лучше, чем другие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с биоидентичными эстрогенами (за счет уникальных фармакологических характеристик молекулы), контролирует менструальный цикл: нормализует объем менструальной кровопотери, снижает частоту ациклических межменструальных кровяных выделений и повышает качество жизни пациенток, страдающих ОМК.

Это подтверждают результаты самого крупного отечественного многоцентрового проспективного исследования, включившего 1402 женщин в возрасте 18–49 лет, использовавших инновационный КОК на основе эстетрола и дроспиренона. Спустя 3 цикла приема 80,5% женщин отмечали, что больше не нуждаются в смене гигиенических средств ночью, причем число таких женщин к 6-му циклу приема препарата достигло 94,7%. Доказано, что использование данного КОК в течение 3 циклов приводило к отсутствию необходимости в частой смене гигиенических средств в течение дня у 53,73%, а к 6-му циклу – у 66% женщин. Суммарно за время исследования отмечалось снижение числа женщин с ОМК на 20% (29,6% до исследования против 10% к концу исследования). Таким образом, в ходе исследования было доказано, что к концу исследования у 90% женщин с ранее выявленным ОМК объем менструальной кровопотери достиг физиологической нормы [30].

Следует подчеркнуть, что при наличии АМК и органической нозологии (миома матки, эндометриоз, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия и др.) тактика ведения пациенток определяется на основании соответствующих клинических рекомендаций.

Между тем именно в этих клинических рекомендациях указано после исключения беременности (исследование уровня хорионического гонадотропина в крови) у женщин с АМК, живущих половой жизнью, оценить влияние кровопотери на уровень гемоглобина, запасы железа (сывороточный уровень ферритина вне воспалительного процесса отражает запасы железа в организме) с целью назначения патогенетически оправданной ферротерапии [29].

Вместе с тем проблема ЖДС касается не только женщин, планирующих беременность, поскольку железодефицит ассоциирован не только с неблагоприятными акушерскими исходами, но и со здоровьем женщин в целом. Так, в настоящее время доказано, что наличие железодефицита ассоциировано с развитием ряда неблагоприятных последствий, включая [8]:

- хроническую усталость;
- когнитивные нарушения;
- снижение физического функционирования;
- снижение общего качества жизни.

Однако что же мы подразумеваем под качеством жизни? Согласно классическому определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. В свою очередь, само понятие качества жизни учитывает ряд критерии [9]:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (эмоции, уровень когнитивных функций, самооценка);
- уровень независимости (повседневная активность, работоспособность);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность);
- окружающая среда (безопасность, экология, обеспеченность, доступность и качество медицинской помощи, информация, возможность обучения, быт).

Таким образом, суммарный показатель качества жизни женщины является крайне многогранным и подразумевает благополучие во всех основных сферах жизни, включая здоровье. И, безусловно, ЖДС не могут являться отражением высокого качества жизни не только напрямую (за счет развития анемического и сидеропенического синдромов), но и опосредованно.

К неочевидным и нередко упускаемым последствиям железодефицита у женщин относится и сексуальная дисфункция. В этой связи необходимо комплексно рассмотреть проблему сексуальной дисфункции, отметить ее ассоциации с ЖДС и осветить современные подходы к ее коррекции.

Сексуальная дисфункция: от очевидных причин к неочевидным

Согласно общепринятыму определению, сексуальная дисфункция – это клинически значимое нарушение способности человека испытывать ключевые паттерны сексуальности или неспособность испытывать сексуальное удовольствие. При этом наиболее значимым условием для развития сексуальной дисфункции является развитие психоэмоционального дистресса у пациентки [10]. В настоящее время, согласно имеющимся эпидемиологическим данным, проблема сексуальной дисфункции затрагивает каждую 4-ю пациентку репродуктивного возраста (25%) во всем мире, а с возрастом данный показатель экспоненциально растет [11].

К доказанным факторам риска развития сексуальной дисфункции у пациенток относятся [12]:

- старший возраст;
- депрессия;
- хронические заболевания;
- низкий уровень образования.

Необходимо упомянуть, что ЖДА не является классическим фактором риска сексуальной дисфункции и нередко недооценивается клиницистом, однако в рамках представленного перечня ЖДС легитимно классифицируются как хроническое заболевание.

Интересны особенности формулирования диагноза сексуальной дисфункции, которые были «разъяснены» совсем недавно. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра впервые была представлена официальная классификация сексуальной дисфункции, которая включает три основных типа [13]:

- расстройства сексуального желания и фригидность;
- оргазмическая дисфункция;
- расстройства, связанные с болью во время секса.

Исходя из данной классификации, важно отметить, что ЖДС могут напрямую или опосредованно способствовать развитию первых двух типов сексуальной дисфункции. Так, в настоящее время доказано, что патогенетическая палитра сексуальной дисфункции на фоне железодефицита является мультифакториальной и включает ряд причин [14]:

- Нейромедиаторные: дефицит железа провоцирует увеличение внеклеточной концентрации дофамина и снижение экспрессии его переносчика и рецепторов (D₁ и D₂), а также угнетает его поглощение полосатым телом головного мозга. Кроме того, дофамин может влиять на экспрессию церебральных рецепторов прогестерона, отвечающих за сексуальное влечение. Снижение функциональности дофаминергической системы может быть главной причиной сексуальной дисфункции на фоне железодефицита.

- Эндокринные: дефицит железа ассоциирован с изменением экспрессии рецепторов пролактина в тканях, а также с развитием гиперпролактинемии. Доказано, что пролактин является ингибитором сексуального влечения. Дефицит железа способствует снижению выработки тиреотропного гормона за счет ингибирования экспрессии тиреопероксидазы и дейодиназы печени,

Таблица 1. Критерии анемического и сидеропенического синдромов [16]

Table 1. Criteria for anemic and sideropenic syndromes (based on the current CG of the RF issued in 2024) [16]

Анемический синдром	Сидеропенический синдром
Изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта)	Слабость, головная боль, головокружение
Изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость)	Плохая переносимость физических нагрузок
Изменения волос (ломкость, тусклость, раздавливание кончиков, алопеция)	Снижение аппетита
Гипотония (мышечная, артериальная)	Снижение работоспособности, внимания, обучаемости
Изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля)	Бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек
Изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырьим продуктам)	Тахикардия, систолический шум

Таблица 2. Отечественные и международные критерии диагностики ЖДА на основе концентрации сывороточного ферритина [16–18].

Table 2. Domestic and international for IDA diagnosis based on serum ferritin levels [16–18]

Федеральные клинические рекомендации, 2024	Рекомендации AGA, 2021	Рекомендации Национального гематологического общества, 2022
<11 нг/мл	<45 нг/мл (85% чувствительности и 92% специфичности)	<30 нг/мл

из-за чего нарушаются соотношения дофамина, пролактина и тиреотропного гормона. В этой связи ферро-дефицит также может провоцировать развитие манифестного гипотиреоза и, как следствие, сексуальной дисфункции.

- Психосоциальные: доказано, что железодефицит достоверно ассоциирован с более высокой распространностью тревожных и депрессивных расстройств, а также с более низкими показателями общего психического здоровья, жизнеспособности и качества жизни. В настоящее время выявлено, что тревога и депрессивное состояние являются значимой причиной женской сексуальной дисфункции и даже могут провоцировать так называемое сексуальное отвращение.

- Социо-поведенческие нарушения: доказано, что ферро-дефицит ассоциирован с более высокой частотой социальных проблем, агрессии, чувства отчужденности и негативных эмоций и, как следствие, сексуальной дисфункции.

Интересными являются данные клинических исследований, демонстрирующих связь ЖДС и сексуальной дисфункции. Так, по данным исследования M. Serati и соавт. (2019 г.), было доказано, что более низкий уровень ферритина (<50 мкг/л) коррелировал со снижением сексуального влечения и развитием дисгармонии во взаимоотношениях с партнером [10]. В то же время применение препаратов железа у женщин репродуктивного возраста показало статистически значимое улучшение показателей сексуальной функции у женщин после лечения ЖДА ($p<0,001$) [15].

Таким образом, сексуальная дисфункция на фоне ЖДС является крайне актуальной и вместе с тем недооцененной проблемой современной медицины. В этой связи, будут рассмотрены конкретные подходы к клиническому менеджменту пациенток данной когорты с

учетом патогенетических и клинических особенностей данного состояния.

Клинический менеджмент ЖДС

Важно отметить, что клинический менеджмент пациенток с сексуальной дисфункцией на фоне ЖДС имеет ряд особенностей. Безусловно, первым этапом является диагностирование обоих состояний с выстраиванием потенциальных ассоциаций между ними. В этой связи важно рассмотреть современные подходы к диагностике ЖДС и сексуальной дисфункции на основе современных отечественных и международных рекомендаций.

Диагностика

Согласно отечественным рекомендациям (2024 г.) необходимо проведение физикального осмотра у всех пациенток с целью определения критериев анемического и сидеропенического синдромов для верификации диагноза (табл. 1) [16]. При этом важно помнить, что изолированно физикальный осмотр обладает низкой диагностической ценностью и должен дополняться результатами лабораторно-инструментальных обследований. Однако мы обращаем внимание на повышение диагностической ценности данного метода у пациенток репродуктивного возраста, особенно с ОМК в анамнезе, наличие которых позволяет с высокой вероятностью заподозрить диагноз. Но несмотря на это, дальнейшие диагностические шаги также не могут быть исключены.

Согласно отечественным рекомендациям (2024 г.) всем пациенткам с анемическим синдромом рекомендовано выполнение общего анализа крови: оценка гематокрита, исследование уровня эритроцитов и ретикулоцитов крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, а также определение размеров эритроцитов [16].

Согласно отечественным рекомендациям (2024 г.) и международным данным (2023 г.) всем пациенткам с подозрением на ЖДА рекомендованы определение уровня ферритина, а также общей железосвязывающей способности сыворотки, исследование сывороточного уровня железа и коэффициента насыщения трансферрина железом [16, 17].

Основными лабораторными критериями ЖДА у женщин являются:

- снижение уровня гемоглобина <120 г/л;
- снижение среднего объема эритроцита;
- снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах;
- снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки;
- снижение коэффициента насыщения трансферрина железом;
- снижение концентрации сывороточного железа;
- снижение концентрации ферритина.

Вместе с тем наиболее значимым лабораторным критерием ЖДС является снижение концентрации ферритина сыворотки крови, отражающее истощение тканевых запасов железа. Однако в настоящее время имеются расхождения между показателями ферритина, необходимыми для диагностики ЖДА, представленные в табл. 2.

Важно отметить, что в действующем отечественном протоколе отсутствует упоминание о конкретном уровне ферритина сыворотки, необходимом для постановки диагноза, а лишь указан референтный интервал показателя (11,0–306,8 нг/мл) с важной пометкой о том, что показатели нормы в различных лабораториях могут различаться [16]. В этой связи необходимо упомянуть, что данные Американского гастроэнтерологического общества (AGA) и Национального гематологического общества практически сходятся. По данным последнего, верификация абсолютного дефицита железа возможна при концентрации сывороточного ферритина уже ниже 40 нг/мл, а критерием ЖДА можно считать снижение данного показателя менее 30 нг/мл [18]. В свою очередь, AGA рекомендует показатель ферритина менее 45 нг/мл в качестве критерия диагноза ЖДА, что является наиболее обтекаемым и «либеральным» подходом к верификации железодефицита [19]. Следует резюмировать, что показатель ферритина сыворотки необходимо оценивать персонифицировано и соотнося его с данными физикального осмотра.

Согласно отечественным рекомендациям (2024 г.) всем пациенткам с верифицированной ЖДА рекомендовано проводить комплексное обследование с целью уточнения причины развития заболевания: биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, аспартат-, аланинаминотрансфераза, креатинин, мочевина, щелочная фосфатаза, гамма-глютаминтранспептидаза) и общий анализ мочи [16].

Согласно отечественным рекомендациям (2024 г.) всем пациенткам с впервые установленной ЖДА рекомендовано проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующих заболеваний: рентгенография/компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы, электрокардиография [16].

Согласно отечественным (2024 г.) и международным рекомендациям (2021 г.) всем пациенткам в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в желудочно-кишечном тракте либо его исключения [16, 18].

Диагностика сексуальной дисфункции

После успешной верификации ЖДА у пациентки репродуктивного возраста необходимо подтверждение наличия сексуальной дисфункции, которое проводится на основе ряда критерии. Принципиально важно помнить, что сексуальная дисфункция (за исключением некоторых причин коитальной боли) не может иметь морфологического субстрата и диагностируется на основе клинико-анамнестических данных. В этой связи особую актуальность приобретает использование унифицированного опросника из 6 вопросов, который позволит быстро и эффективно заподозрить наличие сексуальной дисфункции у пациентки (диагноз может быть верифицирован при 3 положительных ответах из 6) [20]:

- отсутствует или снижен интерес к сексуальной активности;
- отсутствуют или уменьшены сексуальные или эротические мысли или фантазии;
- отсутствует или снижается желание инициировать сексуальную активность и, как правило, имеется невосприимчивость к попыткам партнера начать половой акт;
- отсутствует или снижено сексуальное возбуждение или удовольствие во время сексуальной активности во всех или почти во всех (от 75 до 100%) сексуальных контактах;
- отсутствует или снижен сексуальный интерес или возбуждение в ответ на любые внутренние или внешние сексуальные или эротические стимулы или сигналы;
- отсутствуют или снижены генитальные или экстрагенитальные ощущения во время сексуальной активности почти при всех (от 75 до 100 %) сексуальных контактах.

Кроме того, в качестве дополнительных инструментов клиницист может использовать специфические опросники для более комплексной оценки качества сексуальной жизни, в частности шкалу для оценки индекса женской сексуальности. Однако мы полагаем, что

описанный выше опросник будет наиболее удобным в рутинной клинической практике ввиду своей краткости и удобства.

Таким образом, подтверждение наличия сексуальной дисфункции у пациентки с наличием железодефицита позволяет нам легитимно связать данные состояния с целью их дальнейшего эффективного лечения.

Лечение сексуальной дисфункции на фоне ЖДА

Согласно имеющимся международным данным (2024 г.), лечение сексуальной дисфункции должно быть многокомпонентным и подразумевать мультидисциплинарный подход. В настоящее время к современным стратегиям коррекции сексуальной дисфункции относятся [20]:

- лечение первопричины сексуальной дисфункции – основа терапии;
- когнитивно-поведенческая терапия;
- базовое психосексуальное консультирование;
- медитация;
- консультирование по взаимоотношениям;
- фармакологическая поддержка.

Важно отметить, что психотерапевтическая поддержка (равная по значимости с коррекцией первопричины) должна осуществляться профильным специалистом-сексологом. В свою очередь, отсутствие органической причины сексуальной дисфункции (не в случае ЖДА) наряду с психотерапией и рядом других методов позволяет прибегнуть к фармакологической коррекции. В настоящее время в мире (но не в Российской Федерации) зарегистрированы следующие препараты для лечения сексуальной дисфункции:

- Флибансерин – агонист 5-HT_{1A} и антагонист 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов. Одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2015 г. для лечения сексуальной дисфункции у женщин в пременопаузе.

- Бремеланотид – агонист меланокортина. В 2019 г. одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения сексуальной дисфункции у женщин в пременопаузе. Его следует с осторожностью использовать у женщин с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям, а также необходимо контролировать артериальное давление на фоне его использования.

При этом необходимо помнить, что основная роль акушера-гинеколога при ведении пациенток с сексуальной дисфункцией на фоне ферродефицита – эффективный скрининг ЖДС и их раннее диагностирование, которые позволяют предотвратить осложнения и неблагоприятные исходы более чем у 500 млн женщин [21, 22]. Кроме того, в компетенции акушера-гинеколога входит лечение доказанных причин ЖДА (в частности, ОМК или АМК), осуществляемое, согласно отечественному протоколу «Аномальные маточные кровотечения» от 2024 г. в зависимости от причины ОМК. Это и было сделано у пациентки из представленного клинического примера. При необходимости непосредственная кор-

рекция гематологических показателей должна также осуществляться командно с привлечением гематолога, который способен легитимно назначить пациентке персонифицированную терапию.

Важно помнить, что идеальная современная стратегия менеджмента ЖДС – их раннее выявление и недопущение развития ЖДА [23]. Однако даже в те моменты, когда «все уже случилось», клиницист обязан прибегнуть к назначению эффективной и безопасной ферротерапии в как можно более короткие сроки. При этом не следует останавливаться на лечебных стратегиях и необходимо заранее обдумать схему последующей профилактической дотации железа [24]. Следует отметить, что при хорошей переносимости препарата пациентка также может продолжить его использование с целью последующей профилактики железодефицита. В этой связи основными критериями для назначаемого препарата в равной степени являются как высокая эффективность, так и благоприятный профиль безопасности.

Согласно действующим клиническим рекомендациям (2024 г.) и международным данным (2023 г.), целью лечения ЖДА и латентного дефицита железа является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120–140 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки >40–60 нг/мл). Рекомендовано использование пероральных препаратов железа с индивидуальным подбором дозы, при этом вопреки расхожему мнению о более высокой эффективности препаратов трехвалентного железа, согласно имеющимся данным, как двух-, так и трехвалентные препараты перорального железа обладают сопоставимой эффективностью. Рекомендованная оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день [16, 17].

В настоящее время в РФ представлен широкий спектр «классических» препаратов железа, отличающихся показателями всасываемости и переносимости. Следует отметить, что использование устаревших форм железа I поколения, таких как неорганические сульфат, хлорид, гидроксид, характеризуется значительными побочными эффектами. Более совершенные препараты основаны на органических соединениях, обладающих более высокой усвоемостью и лучшей переносимостью. Уникальными примерами органического препарата железа являются жидкие формы трехвалентного железа на белковой матрице – железа протеин сукцинилат (Ферлатум®) и его обогащенная фолиновой кислотой форма (Ферлатум® Фол). Ферлатум® Фол принципиально отличается содержанием фолината кальция пентагидрата в дозе 235 мкг, что позволяет не только корректировать недостаток железа, но и восполнить недостаток фолатов в организме. Доказано, что фолиновая кислота значимо стимулирует прирост гемоглобина и имеет лучший профиль переносимости благодаря уникальной белковой матрице. Эти препараты продемонстрировали наиболее «выгодные» фармакокинетические свойства [26]:

- более низкий показатель поверхностного натяжения раствора способствует лучшему проникновению препарата через мембранны клеток;
- более высокая прочность комплекса способствует постепенному и медленному высвобождению железа.

Следует констатировать, что именно протеин сукцинилат является специальной полусинтетической белковой матрицей, повышающей биодоступность Fe³⁺ в составе препаратов Ферлатум® и Ферлатум® Фол и модулирующей физиологичное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке.

В настоящее время имеется убедительное доказательное досье высокой эффективности протеина сукцинилата железа в коррекции ЖДА в реальной клинической практике, которое мы представили в формате краткой сводки.

По результатам исследования Martinez Frances A. и соавт. (2020 г.), включавшего результаты 38 рандомизированных контролируемых и 16 обсервационных исследований (n=8454), было доказано, что протеина сукцинилат железа (III) является одним из наиболее эффективных вариантов ферротерапии (на основе результатов прироста гемоглобина и ферритина сыворотки) с наиболее благоприятным профилем безопасности и переносимости [26].

По результатам исследования K. Urso и соавт. (2021 г.) было доказано, что сульфат железа (II) и протеина сукцинилат железа (III) являются эквивалентными по эффективности вариантами ферротерапии, однако последний также обладал наиболее благоприятным профилем безопасности, а также не был ассоциирован с повышенением концентрации гепсидина и отложением железа в стенке кишечника [27].

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования E. McDonald и соавт. (2023 г.), которые также продемонстрировали наиболее благоприятный профиль безопасности протеина сукцинилата железа (III), использование которого ассоциировано с наименьшим риском реализации негативных побочных

эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, в сравнении с другими препаратами [28].

Таким образом, нам удалось продемонстрировать комплексный персонифицированный подход к ведению пациентки сексуальной дисфункцией на фоне ЖДА. Однако последним вопросом осталась эффективность лечения ферродефицита в отношении коррекции именно сексуальной дисфункции. В этой связи важно отметить результаты исследования H. Gulmez и соавт., согласно которым было доказано, что лечение ЖДА способствовало статистически значимому увеличению индекса женской сексуальности – 29,8 против 24,1 ($p<0,001$) – и снижению распространенности сексуальной дисфункции в изучаемой когорте (19% против 76%) [15].

Заключение

Проблема железодефицита остается острой как у пациенток репродуктивного возраста, так и у пациенток в периоде менопаузального перехода, затрагивая каждую третью женщину, и, к сожалению, не имеет радикальных решений в ближайшей перспективе. Аналогичную актуальность имеет проблема сексуальной дисфункции, распространенность которой в той же когорте пациенток достигает 25%. Однако наиболее интересным вопросом является клинический менеджмент пациенток с сексуальной дисфункцией на фоне ЖДА, который нередко остается «за кулисами». Принципиально важно понимать, что ведение пациенток с сочетанными нозологиями должно осуществляться комплексно с привлечением гематолога, акушера-гинеколога и психиатра-сексолога. Вместе с тем в основе лечения сексуальной дисфункции у данной когорты женщин, безусловно, лежит коррекция первопричины – железодефицита с назначением эффективной и, главное, безопасной ферротерапии.

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

Литература / References

1. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133(1):30-9.
2. Sawada T, Konomi A, Yokoi K. Iron deficiency without anemia is associated with anger and fatigue in young Japanese women. *Biol Trace Elem Res* 2014;159:22-31.
3. Muckenthaler MU et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017;168(3):344-61.
4. Wheeler AP, Hemingway CO. Quantifying menorrhagia and overview of nonsurgical management of heavy menstrual bleeding. *Hematology* 2014;2024(1):367-75.
5. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions.
6. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
7. Garzon S et al. Iron deficiency anemia in pregnancy: Novel approaches for an old problem. *Oman Med J* 2020;35(5):e166.
8. Tang GH, Sholzberg M. Iron deficiency anemia among women: An issue of health equity. *Blood Rev* 2024;64:101159.
9. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum* 1996;17(4): 354-6.
10. Serati M et al. Iron deficiency and sexual dysfunction in women. *Sexual Med Rev* 2023;11(4):342-8.
11. Ambler DR, Bieber EJ, Diamond MP. Sexual function in elderly women: a review of current literature. *Rev Obstet Gynecol* 2012;(5):16-27.
12. Alidost F et al. Sexual dysfunction among women of reproductive age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed* 2021;19(5):421.
13. Reed G et al. Sexual Disorders in ICD-11 World Psychiatry 2016 Russian. 2017.
14. Hartmann CJ et al. Impact of body iron store on sexual function: a comprehensive review and pilot cohort study in midlife women. *Arch Gynecol Obstet* 2019;(300):469-80.
15. Gulmez H, Akin Y, Savas M et al. Impact of iron supplementation on sexual dysfunction of women with iron deficiency anemia in short term: a preliminary study. *J Sex Med* 2014;11(4):1042-6.
16. Железодефицитная анемия. Федеральные клинические рекомендации. 2024. Iron Deficiency Anemia. Federal Guidelines. 2024 (in Russian).

17. Harper JL, Besa EC. Iron Deficiency Anemia Workup. Medscape. 2023.
18. Драпкина О.М. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Практическое руководство. 2022. Drapkina O.M. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care. Practical guide. 2022 (in Russian).
19. Sonoda K. Iron deficiency anemia: guidelines from the American Gastroenterological Association. *American Family Physician* 2021;104(2):211-2.
20. Adebisi OY, Carlson K. Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. [Updated 2024 Mar 20].
21. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019;133(1):40-50.
22. Bruno de Benoit EM, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. World Health Organization. 2008.
23. Cappellini MD et al. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril* 2022;118(4):607-14.
24. Lopez A et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.
25. Белоконова Н.А. и др. Исследование физико-химических свойств препаратов протеин сукцинилат железа (III) и гидроксид полимальтозат железа (III). *Вестник Томского государственного университета*. 2024.
- Belokonova N.A. et al. Study of physicochemical properties of preparations protein succinate iron (III) and hydroxide polymaltose iron (III). *Bulletin of Tomsk State University*. 2024 (in Russian).
- Martinez Frances A, Leal Martinez-Bujanda J. Efficacy and tolerability of oral iron protein succinate: a systematic review of three decades of research. *Curr Med Res Opin* 2020;36(4):613-23.
- Urso K et al. Iron protein succinate in the management of iron deficiency anemia: A comparative study with ferrous sulphate at low and high therapeutic doses. *Nutrients* 2021;13(3):968.
- McDonald EM, Mousa S, Ram FS. Iron supplementation for iron-deficiency anaemia. *J Prescrib Pract* 2023;5(3):118-21.
- Аномальные маточные кровотечения. Федеральные клинические рекомендации. 2024. Abnormal uterine bleeding. Federal clinical guidelines. 2024 (in Russian).
- Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом. *Гинекология*. 2024;26(3):210-21. Kuznetsova I.V., Evsyukova L.V. Characteristics of uterine bleeding occurring during the use of an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol. *Gynecology*. 2024;26(3):210-21 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 29.01.2025

Поступила после рецензирования: 11.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 29.01.2025

Revised: 11.02.2025

Accepted: 13.02.2025

ПРИРОДНАЯ СИЛА ЖЕЛЕЗА НА БЕЛКОВОМ НОСИТЕЛЕ



АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ЖЕЛЕЗОПРОТЕИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Протеин сукцинилат – специальная белковая матрица:

- ▶ Повышает биодоступность Fe⁽³⁺⁾¹
- ▶ Способствует лучшему проникновению железа через мембранны клеток¹
- ▶ Обеспечивает постепенное и медленное высвобождение железа в месте его лучшего всасывания – в тонком кишечнике^{1,2,3}
- ▶ Значимо стимулирует прирост гемоглобина⁴
- ▶ Способствует лучшей переносимости⁵

1. Portugal-Nunes C et al. Iron status is associated with mood, cognition, and functional ability in older adults: A cross-sectional study. Nutrients 2020;12(11):3594.
2. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум Фол
3. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум
4. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. BJOG. 2002; 109 (9):1009-14. 3
5. Cancelo-Hidalgo MJ et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2013; 29(4):291-303.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Свидетельства о государственной регистрации: ФЕРЛАТУМ ЛП-№(003723)-(РГ-РУ)-031024 от 17.11.2023; ФЕРЛАТУМ ФОЛ ЛСР-004031/07-211007 от 21.11.2007. Подробная информация содержится в листках-вкладышах. Если вы хотите сообщить о претензии к качеству продукции, пожалуйста, позвоните по тел. (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты: safety-ru@italfarmaco.ru
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ» 115114, Москва, ул. Летниковская д.10, стр.4, комн.56



Особенности самооценки девушек-подростков с заболеваниями репродуктивной сферы

Ж.Р. Гарданова^{✉1-3}, В.И. Есаулов¹, А.К. Гарданов¹, В.В. Новиков¹, В.И. Ильгов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³АНОО ВО «Медицинский университет МГИМО-МЕД» Москва, Россия

[✉]zanna7777@inbox.ru

Аннотация

Проблема выявления уровня самооценки у девушек-подростков с нарушением репродуктивной функции рассматривается в междисциплинарном аспекте на стыке психологии и гинекологии как состояние, которое требует психотерапевтического сопровождения. Порочный круг формируется у девушек-подростков после того, как выявляются нарушения менструального цикла, так как при наличии заболевания яичников или матки выявляются нарушения как внутривличностного, так и межличностного характера, связанные с самовосприятием и восприятием со стороны окружающих. Исследование, проведенное в отделении детской гинекологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, показало снижение уровня самооценки и самоуважения у девушек-подростков с выявленной патологией репродуктивных органов, что требует своевременного выявления изменений психологического реагирования и правильного формирования оптимального психологического состояния для взаимодействия с собой и окружающими.

Ключевые слова: девушки-подростки, нарушение менструального цикла, нарушение репродуктивной сферы, самооценка, самоуважение, гендерная идентичность.

Для цитирования: Гарданова Ж.Р., Есаулов В.И., Гарданов А.К., Новиков В.В., Ильгов В.И. Особенности самооценки девушек-подростков с заболеваниями репродуктивной сферы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 38–45. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00568

Features of self-esteem in adolescent girls with reproductive diseases

Zhanna R. Gardanova^{✉1-3}, Vladimir I. Yesaulov¹, Albert K. Gardanov¹, Viktor V. Novikov¹, Vyacheslav I. Ilgov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³ Medical University MGIMO-MED, Moscow, Russia

[✉]zanna7777@inbox.ru

Abstract

The problem of identifying the level of self-esteem in adolescent girls with impaired reproductive function is considered in an interdisciplinary aspect at the interface of psychology and gynecology as a condition that requires psychotherapeutic support after the detection of this condition. A vicious circle is formed in adolescent girls after menstrual irregularities are detected, while violations of both an intrapersonal and interpersonal nature are revealed, associated with self-perception and from others in the presence of ovarian or uterine diseases. A study conducted in the Department of Pediatric Gynecology at the Kulakov National Research Medical Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology showed a decrease in the level of self-esteem and self-esteem among adolescent girls with identified pathologies from the reproductive organs, which requires timely identification of changes in psychological response and the possibility of proper formation of an optimal psychological state of interaction with oneself and others.

Keywords: teenage girls, menstrual disorders, reproductive disorders, self-esteem, self-esteem, gender identity.

For citation: Gardanova Zh.R., Yesaulov V.I., Gardanov A.K., Novikov V.V., Ilgov V.I. Features of self-esteem in adolescent girls with reproductive diseases. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 38–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00568

В современном обществе наблюдается рост числа заболеваний репродуктивной системы среди подростков. Проблема заболеваний репродуктивной сферы (ЗРС) у подростков – это влияние на формирование их самооценки и гендерной идентичности.

Изучение особенностей самооценки девушек-подростков с ЗРС представляет собой значимую научно-практическую задачу, обусловленную высокой распространенностю нарушений и их влиянием на психоэмоциональное состояние и социальную адаптацию подростков. Самооценка – это представление личности о себе, которое складывается посредством общения с дру-

гими людьми. Основу самооценки закладывают родители. Выделяют адекватную, заниженную или повышенную самооценку, а также самооценку производительности, социальную самооценку и самооценку внешнего вида. На основе анализа исследований мы выявили, что самооценка включает представления о собственном внешнем виде, восприятие себя, положительное или отрицательное отношение к себе.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние десятилетия наблюдается рост числа заболеваний репродуктивной системы среди молодежи, что связано с изменением образа жизни, эко-

Таблица 1. Результаты оценки достоверности различий в показателях самоуважения и притязаний у девушек-подростков с ЗРС и без ЗРС

Table 1. Results of assessing significance of differences in indicators of self-esteem and ambitions in adolescent girls with reproductive system disorders

Параметр	Девушки-подростки с ЗРС		Девушки-подростки без ЗРС		U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости
	M	SD	M	SD		
Самоуважение	14,9	5,7	30,1	5,2	57	p≤0,01
Уровень притязаний	51,2	8,1	72,4	5,5	47,5	p≤0,01

Примечание. M – среднее, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Результаты оценки достоверности различий в показателях уровня самооценки девушек-подростков с ЗРС и без ЗРС

Параметр	Девушки-подростки с ЗРС		Девушки-подростки без ЗРС		U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости
	M	SD	M	SD		
Самооценка	76	8,4	53	11,1	46	p≤0,01

логическими факторами, стрессовыми нагрузками и недостаточной профилактикой [1]. Эти нарушения оказывают не только физиологическое, но и психологическое воздействие, вызывая изменения в восприятии себя, уровне уверенности и самооценке.

Подростковый возраст является критическим периодом формирования идентичности, в том числе гендерной. В этот период самооценка становится одним из ключевых факторов, влияющих на успешность социальной адаптации, на выбор жизненных стратегий и возможность формирования межличностных отношений [2, 3]. Заболевания репродуктивной системы могут провоцировать возникновение искажений в самооценке, что, в свою очередь, усиливает риск развития тревожных расстройств, депрессии и социальных трудностей [4].

Несмотря на значимость проблемы, в современной научной литературе недостаточно изучены вопросы взаимосвязи ЗРС с особенностями самооценки у девушек-подростков. Актуальность исследования обусловлена необходимостью углубленного изучения этих аспектов с целью минимизации негативных последствий заболеваний репродуктивной системы для личностного и социального развития подростков.

Цель исследования – выявить особенности самооценки у девушек-подростков с ЗРС.

Для достижения поставленных задач нами были использованы следующие методы:

- Эмпирические – психодиагностические методики:

- 1) шкала самоуважения Розенберга;

- 2) тест самооценки Дембо–Рубинштейн;

- 3) методика «Маскулинность–фемининность» С. Бем.

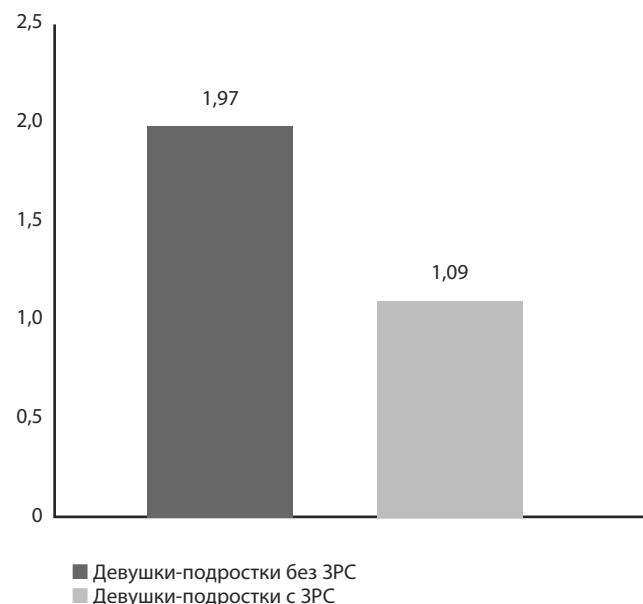
- Методы статистической обработки данных – U-критерий Манна–Уитни.

Характеристика группы: в исследовании приняли участие 30 девочек-подростков с нарушением менструального цикла и 30 репродуктивно здоровых. Средний возраст в экспериментальной группе сопоставим с контрольной – $13,2 \pm 2,4$ года.

Результаты диагностики гендерной идентичности

девушек-подростков без ЗРС и с ЗРС.

Results of the diagnosis of gender identity in adolescent girls not having and having reproductive system disorders.



База исследования: ГБОУ «Школа №1321 "Ковчег"» (девушки-подростки без ЗРС) и ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (девушки-подростки с ЗРС). Этический комитет: протокол №26 от 21.06.2023.

Результаты

Были выявлены достоверно значимые различия в показателях уровня самоуважения и притязаний у девушек-подростков с ЗРС и без ЗРС. При этом данные показатели выше у условно здоровых девушек (табл. 1), в то время как в экспериментальной группе уровень самоуважения в группе подростков с нарушением менструального цикла ($M=14,9$) почти в 2 раза ниже, чем у

Таблица 3. Результаты оценки достоверности различий в показателях гендерной идентичности девушек-подростков с ЗРС и без ЗРС
Table 3. Results of assessing significance of differences in indicators of gender identity in adolescent girls with reproductive system disorders

Параметр	Девушки-подростки с ЗРС		Девушки-подростки без ЗРС		U-критерий Манна–Уитни	Уровень значимости
	M	SD	M	SD		
Гендерная идентичность	1,09	1,3	1,97	0,9	279	p≤0,01

здоровых. Уровень притязаний в экспериментальной группе ($M=51,2$) ниже показателей ($M=72,4$) в группе условно здоровых.

Выявлены достоверные различия в показателях уровня самооценки в группах девушек-подростков: уровень самооценки ниже у девушек-подростков с ЗРС ($U=46$, $p\leq 0,01$); табл. 2.

Далее нами были изучены особенности гендерной идентичности, результаты представлены на рисунке.

В группе девушек-подростков без ЗРС средний балл составил 1,9, в группе с ЗРС – 1.

В табл. 3 представлены результаты оценки достоверности различий в показателях гендерной идентичности девушек-подростков без ЗРС и с ЗРС. Было выявлено, что существуют достоверно значимые различия в показателях гендерной идентичности у девушек-подростков с ЗРС и девушек-подростков без ЗРС ($U=279$, $p\leq 0,01$). Данные свидетельствуют о том, что у девушек без ЗРС более ярко выражены феминные характеристики, чем у девушек с ЗРС.

Обсуждение

Существуют особенности проявления самооценки у девушек-подростков с ЗРС. Самооценка девушек связана в первую очередь с представлениями о себе как о женщине с возможностью выполнения функций, которые предназначены женщине и связаны с материнством [5]. Занизенная самооценка у девушек-подростков с ЗРС может стать причиной появления комплексов, чувства неполноценности, приводить также к развитию психосоматических расстройств, связанных с неадекватной самооценкой, уровнем притязания и самоуважением. Данные проблемы во взрослом возрасте могут отразиться на взаимодействии с другими людьми, выстраивании взаимоотношением с противоположным полом и даже могут быть причиной развития гендерной дисфории [6].

В нашем исследовании было выявлено, что у девушек-подростков с ЗРС ниже показатели самооценки, самоуважения и уровня притязания, чем у девушек без ЗРС. Это может свидетельствовать о том, что они переживают насчет своего заболевания, могут считать себя в чем-то неполноценными, из-за чего и снижается их самооценка. Также они проходят лечение, тратят на это определенное время, но при этом в среде сверстников не всегда принято говорить о данного рода заболеваниях, что может вызывать некоторый дискомфорт и напряженность в отношениях со сверстниками.

Уровень притязаний у девушек с ЗРС также оказался существенно ниже ($M=51,2$, $SD=8,1$), чем у их здоровых сверстниц ($M=72,4$, $SD=5,5$). Значение критерия

Манна–Уитни ($U=47,5$, $p\leq 0,01$) подтверждает достоверность различий. Пониженный уровень притязаний может быть связан:

- с неуверенностью в собственных силах из-за сомнений в своих возможностях, обусловленных хроническими заболеваниями;
- со страхом неудачи и повышенной тревожностью, которые сдерживают проявления активности и стремления к достижению амбициозных целей;
- с пониженной социальной поддержкой или чувствительностью к мнению окружающих, что может вызывать опасения по поводу оценки своих действий.

Эти особенности указывают на тенденцию к избеганию сложных задач или ограничению амбиций, что связано с внутренними переживаниями.

Результаты демонстрируют, что ЗРС оказывают значительное влияние на самооценку и самоотношение у девушек-подростков. Низкие показатели самоуважения и уровня притязаний могут стать факторами риска, способствующими развитию психологических проблем, таких как депрессивные состояния, социальная тревожность и сниженная мотивация.

Важно отметить, что данные различия связаны с личностными переживаниями, социальным окружением и особенностями подросткового возраста. Девушки с ЗРС могут испытывать повышенные трудности в процессе самоутверждения, а также в установлении устойчивой позитивной самооценки.

Таким образом, ЗРС оказывают значительное влияние на внутренний мир девушек-подростков, снижая их самоуважение и уровень притязаний. Выявленные особенности требуют комплексного подхода в психологическом сопровождении данной категории подростков.

Необходимо отметить, что одним из параметров самооценки является оценка собственного здоровья, следовательно, девушки-подростки с ЗРС акцентируют на этом внимание, оценивают свое здоровье как неудовлетворительное. Низкий уровень притязания может быть связан с опасением относительно того, что в будущем из-за заболевания они не смогут выносить и родить детей, т.е. в некотором роде выполнить функцию, предназначенную им природой и социумом. Из-за этого девушки-подростки с ЗРС могут считать себя неполноценными, недостойными признания и одобрения со стороны других людей.

Было выявлено, что у девушек-подростков с ЗРС менее выражены феминные черты, при этом более высокие показатели альтруистичности и дружелюбия, чем у девушек без заболевания. Следовательно, можно говорить о некотором сдерживании собственной феминности, что также может быть связано с наличием ЗРС.

Женственность – характеристики, связанные с женским полом, или характерные формы поведения, ожидаемые от женщины в данном обществе [7]. Также под ней принято понимать набор телесных, психических и поведенческих признаков, отличающих женщину от мужчины. Традиционно считалось, что женщинам присущи пассивность, отзывчивость, мягкость, заботливость, эмоциональность, уступчивость, чувствительность, нежность, застенчивость, способность к сопереживанию и др. [8].

Утрата гендерной идентичности и женственности приводит к негативному эмоциональному состоянию, сложностям во взаимоотношениях с окружающими людьми,искаженному образу «Я» [9, 10]. У подростков с вторичной аменореей, имевших эпизоды соблюдения косметических диет в анамнезе, есть тенденция к преобладанию мужских паттернов в рассказах на некоторые карты тематического апперцептивного теста. То есть у них превалируют мужские аспекты гендерной идентичности, более соответствующие противоположному полу, с которыми связаны такие черты, как совершенствование, стеничность, лидерские качества, преобладание желания быть выделенной из многих [11]. В будущем данные проблемы могут отразиться на взаимодействии с другими людьми, выстраивании взаимоотношений с противоположным полом, стать причиной гендерной дисфории [12].

Влияние ЗРС на самооценку

ЗРС – это любые заболевания репродуктивного характера.

К ЗРС у девушек относятся:

- дисфункции яичников;
- миома матки;
- синдром поликистозных яичников;
- аденомиоз;
- эндометриоз;
- воспалительные процессы в придатках;
- эрозия шейки матки;
- колыптизм или вагинит;
- бартолинит;
- эндометрит;
- аменорея.

Необходимо отметить, что подростковый возраст – это сложный период как в физическом, так и психическом плане, поэтому ЗРС могут быть связаны с различными переживаниями, в то же время сам факт наличия заболевания может влиять на самооценку девушек-подростков [4, 13].

Нами был проведен анализ исследований, посвященных изучению особенностей самооценки у девушек с ЗРС.

Наличие соматической патологии или заболеваний гинекологической сферы, при которых идет сбой гормонального гомеостаза, существенно влияет на психоэмоциональный статус и когнитивные функции девочек-подростков с нарушением менструального цикла [14, 15]. Это обусловлено тем, что имеющийся дисбаланс гормонов, особенно усугубляемый при заболеваниях органов репродуктивной системы, коморбидно может сочетаться с проявлениями расстройств пищевого поведения и приводить к снижению резистентности организма к воздействию стрессовых факторов, что может проявляться в чрезмерном типе реагирования со стороны эмоциональной сферы [16]. Это, в свою очередь, является пусковым звеном в механизме формирования различных психических расстройств, к которым наиболее часто относятся аффективные расстройства [17]. Тревожно-депрессивные расстройства, гендерная дисфория, а также иные психоэмоциональные сдвиги сопровождают течение аменореи, эндометриоза, воспалительных рецидивирующих заболеваний половых органов, маточных кровотечений и предменструального синдрома [18, 19]. Поэтому крайне важно иметь представление об основных особенностях проявления расстройств психиатрического спектра, уметь их диагностировать и принимать соответствующие меры для их лечения и профилактики.

Так, Ю.В. Кацельсон и С.В. Нотова провели исследование особенностей самоотношения у девушек-подростков с ЗРС [20].

Корреляционный анализ показал, что для девушек с дисменореей такое понятие семантического пространства, как «боль», имеет актуальное значение и тесно взаимосвязано с самоотношением [19]. Анализ субъективного самовосприятия и понятий, косвенно связанных с заболеванием женской репродуктивной системы (дисменорея), посредством методики «семантический дифференциал» показал коннотативно-значимые понятия, а также понятия, способствующие развитию и усугублению данной патологии. У девушек с дисменореей коннотативное значение «Я» отличается большей волевой направленностью в сравнении со здоровыми девушками. Для девушек с дисменореей по субъективному и эмоциональному восприятию понятия «Мое прошлое» – «Болезнь», «Мое прошлое» – «Горе», «Мое прошлое» – «Печаль», «Мое прошлое» – «Боль» относительно близки, что может говорить о возможной психотравмирующей ситуации у девушек в прошлом [21].

Девушки с ЗРС отличаются неадекватной самооценкой, повышенной эмоциональностью, потребностью в любви, желанием нравиться противоположному полу, что способствует частой смене половых партнеров [5].

Было исследовано, что девушки-подростки с ЗРС демонстрируют негативное отношение к болезни, медицинскому персоналу и в целом госпитализации [22]. Ситуация болезни для них связана с болью и страхами, отрицательными переживаниями и страданием. Об этом свидетельствуют такие детали в рисунках, как шприцы, капельницы, изображение врача со спиной, негативный образ больницы, слезы, печальное выражение лица и т.д. Часто девочки изображали себя лежащими в постели в одноместной палате, что свидетельствует о пассивности и депрессивном настрое и ставит под сомнение наличие желания преодолеть болезнь.

В рисунках присутствует фиксация в области больного органа, отмечается соотношение «Я меньше болезни», что свидетельствует о доминировании депрессивного фона в субъективном восприятии болезни [23].

Исследователями было определено, что у подростков, страдающих дисфункциональными маточными кровотечениями, имеются предрасположенность к тревоге и повышенный уровень личностной тревожности, которая является стабильным характерологическим свойством их личности, что оказывает негативное влияние и на самооценку [24].

Проведенный анализ особенностей самооценки девушек-подростков с нарушениями менструального цикла выявил, что у них наблюдается неудовлетворенность собственным телом, выражены низкая самооценка, а также негативное самоотношение. Кроме того, у девушек-подростков с ЗРС отмечаются сложности в самовыражении в отношениях с окружающими [17, 25].

В исследовании 2002 г. Н.Е. Харламенкова и Т.С. Стодолова показали, что адаптивное развитие девочки в период пубертата определяется не только своевременными гормональными и телесными изменениями, но и развитием конструктивных отношений с противоположным полом, с собственной матерью и отцом [25]. Авторы указывают, что нормальное половое развитие подростков сопровождается контрастностью маскулинных и феминных признаков в Я-репрезентациях. Далее указывается, что половая идентификация девочки-подростка осуществляется путем перехода от недифференцированности маскулинных и феминных признаков в Я-репрезентациях к их гипердифференциации, а затем – к интеграции. При задержках полового развития или проблемах взаимоотношения с родителями наблюдается снижение уровня адаптации подростка (т.е. переживание негативных эмоций в сочетании с неустойчивым контролем поведения), недифференцированность мужской фигуры по гендерным признакам, слабая дифференциация женской фигуры или, наоборот, гипермаскулинизация мужской и женской фигур.

Я.А. Лещенко по результатам проведенного исследования акцентирует внимание на том, что девушки-подростки и девушки-студентки чаще юношей отмечали у себя морффункциональные нарушения со стороны различных органов и систем, что оказывало влияние на формирование их самооценки [26].

Е.П. Хашченко отмечает, что у девушек-подростков, страдающих аменореей, выражены чувствительность к мнению и оценкам со стороны окружающих людей, а также эмоциональная неустойчивость и алекситимия. Алекситимия выражена в том, что девушки затрудняются в вербализации как собственных эмоций, так и эмоционального состояния других людей. Из-за гормонального дисбаланса, вызванного выбросом катехоламинов, у девушек-подростков с ЗРС проявляются интенсивные колебания настроения, в результате чего часто возникает чувство одиночества и подавленности [27].

И.В. Кузнецова акцентирует внимание на том, что неблагоприятное психоэмоциональное состояние вместе с расстройствами менструального цикла приводит к возникновению тревожных и депрессивных расстройств. Необходимо отметить, что тревожное расстройство негативно влияет на развитие критического мышления, работоспособности и адаптации девушек-подростков с ЗРС [28].

Кроме того, часто аменорею сопровождает гендерная дисфория, которая представляет собой функциональное нарушение, проявляющееся в несоответствии пола при рождении и собственном гендерном самоощущении [29]. При этом особенности гендерной идентичности зависят от степени выраженности репродуктивных заболеваний. Так, у девушек-подростков со стойкой аменореей зачастую наблюдается гиперфеминизация, которая может быть связана с потребностью компенсировать заболевание через выраженную характерно женских черт в поведении. Однако девушки-подростки с гиперфеминизацией наиболее тревожны, ранимы, обладают меньшими адаптивными способностями и выносливостью. С другой стороны, многие девушки-подростки с аменореей не считают себя привлекательными и женственными, склонны к недовольству, не принятию собственного тела [30].

Таким образом, наличие ЗРС влияет на самооценку. Однако недостаточно исследований последних лет (2019–2023 гг.), в которых бы освещалась проблема изучения самооценки у девушек-подростков с ЗРС, что обуславливает необходимость проведения собственного исследования.

Анализ научной литературы по изучению особенностей самооценки девушек-подростков с ЗРС позволил сделать ряд соответствующих выводов.

В подростковом возрасте самооценка претерпевает изменения, на нее оказывают влияние как собственные убеждения и представления, так и внешние воздействия. В настоящее время актуальным является вопрос о рассмотрении влияния социальных сетей на структуру самооценки личности [30].

В рамках настоящего исследования были проанализированы научные работы, посвященные описанию особенностей самооценки девушек-подростков с ЗРС. Согласно полученным результатам, девушки с ЗРС имеют искаженное представление о самих себе, негативно воспринимают собственное тело. При этом могут наблюдаться симптомы невротизации, психоэмоциональные нарушения. Также у девушек с ЗРС может наблюдаться гиперфеминизация, которая выступает определенного рода компенсацией имеющегося заболевания. Кроме того, в структуре самоотношения у девушек с дисменореей отмечены особенности: сниженное самоуважение и аутосимпатия с тенденцией к самоуничижению.

Исходя из этого, важно разрабатывать образовательные и профилактические программы, направленные на формирование здорового самоотношения у всех подростков.

Выходы:

- У девушек-подростков с ЗРС ниже показатели самооценки, самоуважения и уровня притязания, чем у девушек без заболевания. Это может свидетельствовать о том, что они переживают на счет своего заболевания, могут считать себя не такими, в чем-то неполноценными.
- Низкий уровень притязания может быть связан с опасением относительно того, что в будущем из-за заболевания они не смогут выносить и родить детей. Из-за этого девушки-подростки с ЗРС могут считать неполноценными, недостойными признания и одобрения.
- У девушек-подростков с ЗРС менее выражены феминные черты, при этом более высокие показатели альтруистичности и дружелюбия, чем у девушек без заболевания. Можно предполагать некоторое сдерживание собственной феминности, что также может быть связано с наличием ЗРС.

Литература / References

- Пресс-релиз ВОЗ 23.09.2024. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/23-09-2024-securign-adolescent-health-and-well-being-today-is-vital-for-the-health-of-future-generations-who>
- WHO Press Release 23.09.2024. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/23-09-2024-securign-adolescent-health-and-well-being-today-is-vital-for-the-health-of-future-generations-who> (in Russian).
- Головина Г.М. Удовлетворенность жизнью и направленность на социальное сравнение людей разных динамических типов. *Социальная и экономическая психология*. 2021;6(4):55-77. Golovina G.M. Life satisfaction and focus on social comparison of people of different dynamic types. *Social and economic psychology*. 2021;6(4):55-77 (in Russian).
- Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н. Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2019. Gurkin Yu.A., Rukhlyada N.N. Gynecology of childhood and adolescence. Guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency, 2019 (in Russian).
- Овакимян А.С. и др. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с НГЭ. *Проблемы репродукции*. 2016;3:24-8. Ovakimyan A.S. et al. Features of pain syndrome, psychoemotional state and quality of life of women with NGE. *Problems of reproduction*. 2016;3:24-8 (in Russian).
- Зотова Д.И. Исследование самооценки подростков. *Вестник магистратуры*. 2023;с.58-62. Zotova D.I. Study of self-esteem of adolescents. *Bulletin of the Master's degree*. 2023;p.58-62 (in Russian).
- Машлякевич А.Д., Семенова А.В. К вопросу межличностных взаимоотношений старших подростков. *Педагогика: история, перспективы*. 2021;4(4):77-83. Mashlyakevich A.D., Semenova A.V. On the issue of interpersonal relationships of older adolescents. *Pedagogy: history, prospects*. 2021;4(4):77-83 (in Russian).
- Оразов М.Р. и др. Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации. *Гинекология*. 2023;25(3):308-13. Orazov M.R. et al. Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical specification. *Gynecology*. 2023;25(3):308-13 (in Russian).
- Харламенкова Н.Е., Стоделова Т.С. Дифференциация и интеграция маскулинности и фемининности в образе «Я» подростка. *Психоаналитический вестник*. Вып. 10. М.: Гуманитарий, 2002;с.100-15. Harlamenkova N.E., Stodelova T.S. Differentiation and integration of masculinity and femininity in the image of the "I" of a teenager. *Psychoanalytic Bulletin*. Issue 10. Moscow: Gumanitariy, 2002;p.100-15 (in Russian).
- Молчанова О.Н. Проблемы самооценки индивидуальной личности. *Мир психологии*. 2011;(1):82-95. Molchanova O.N. Problems of self-esteem of an individual personality. *The world of psychology*. 2011;(1):82-95 (in Russian).
- Муха Ю.И. Проблема взаимоотношений подростков и родителей: психологический контекст. В кн.: Психология и педагогика образования будущего. 2017;с.138-40. Mukha Yu.I. The problem of relationships between teenagers and parents: psychological context. In: Psychology and pedagogy of education of the future. 2017;p.138-40 (in Russian).
- Борисеева М.Ю., Петецкая У.С., Уварова Е.В. и др. Нарушение гендерной идентичности у девочек-подростков с вторичной аменореей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(4):7-9. Boriseyeva M.Yu., Petetskaya U.S., Uvarova E.V., et al. Gender identity disorder in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Bulletin of new medical technologies*. 2016;(4):7-9 (in Russian).
- Чурсинова О.В. Гендерная идентичность современных подростков: формирование и коррекция. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2024;3-4(90). Chursinova O.V. Gender identity of modern adolescents: formation and correction. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2024;3-4(90) (in Russian).
- Пастухова М.В. Теоретические аспекты психологического изучения самооценки личности. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010;12(5-2):460-2. Pastukhova M.V. Theoretical aspects of psychological study of self-esteem of personality. News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2010;12(5-2):460-2 (in Russian).

Заключение

Результаты данного исследования подчеркивают важность комплексного подхода к изучению уровня самооценки у девушек-подростков с ЗРС. Установленные различия между группами подчеркивают значимость хронического заболевания как фактора, влияющего на личностное развитие. Эти данные могут стать основой для разработки профилактических и коррекционных программ, направленных на поддержание гармоничного развития подростков в условиях заболеваний, а также для подготовки специалистов, работающих с этой группой населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

14. Петровский В.А. Личность в психологии: парадигма субъектности. Ростов н/Д., 1996.
Petrovsky V.A. Personality in Psychology: Paradigm of Subjectivity. Rostov-on-Don, 1996 (in Russian).
15. Пискарева Т.К., Ениколов С.Н. Нарушения половой идентичности и проблемы психического здоровья. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2019;3:8-35.
Piskareva T.K., Enikolopov S.N. Gender Identity Disorders and Mental Health Problems. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2019;3:8-35 (in Russian).
16. Пичиков А.А. и др. Факторы риска нарушений пищевого поведения у девушек-подростков с дисрегуляцией менструального цикла. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2020;(4):50-64.
Pichikov A.A. et al. Risk factors for eating disorders in adolescent girls with menstrual cycle dysregulation. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2020;(4):50-64 (in Russian).
17. Попова С.В. Особенности межличностных отношений у подростков. *Фундаментальные и прикладные исследования*. 2015;(19):19-22.
Popova S.V. Features of interpersonal relationships in adolescents. *Fundamental and applied research*. 2015;(19):19-22 (in Russian).
18. Ральникова И.А. Психологическое здоровье и жизненные перспективы личности. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2019;4(15):121-6.
Ralnikova I.A. Psychological health and life prospects of the individual. *Human health, theory and methodology of physical education and sports*. 2019;4(15):121-6 (in Russian).
19. Кацнельсон Ю.В., Нотова С.В., Болдырева Т.А. Особенности системы отношений у девушек с дисменореей. *Фундаментальные исследования*. 2013;1(2).
Katsnelson Yu.V., Notova S.V., Boldyreva T.A. Features of the relationship system in girls with dysmenorrhea. *Fundamental research*. 2013;1(2) (in Russian).
20. Резниченко Е.С. Теоретические основы воспитания культуры взаимоотношений подростков. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2021;1-1(52):46-8.
Reznichenko E.S. Theoretical foundations of education of the culture of relationships of adolescents. *International journal of humanitarian and natural sciences*. 2021;1-1(52):46-8 (in Russian).
21. Рикель А.М. Профессиональная Я-концепция и профессиональная идентичность в структуре самосознания личности. Часть 1. *Психологические исследования: электронный научный журнал*. 2011;2(16).
Rikel A.M. Professional Self-Concept and Professional Identity in the Structure of Personal Self-Awareness. Part 1. *Psychological Research: Electronic Scientific Journal*. 2011;2(16) (in Russian).
22. Родштейн М.Н. Конфликт идеальных гендерных Я-образов и реальных Я-представлений учащихся подросткового возраста. *Поволжский педагогический вестник*. 2017;5(3):72-9.
Rodshteyn M.N. Conflict of ideal gender self-images and real self-representations of adolescent students. *Volga Region Pedagogical Bulletin*. 2017;5(3):72-9 (in Russian).
23. Романова Е.В. и др. Особенности взаимоотношений подростка с родителями в современной российской семье. В кн.: Социокультурные и психологические проблемы современной семьи: актуальные вопросы сопровождения и поддержки. Тула: Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, 2018;с.113-4.
Romanova E.V. et al. Peculiarities of relationships between teenagers and parents in a modern Russian family. In the book: Sociocultural and psychological problems of the modern family: topical issues of support and assistance. Tula: Tula State Pedagogical University named after L.N. Tolstoy, 2018;p.113-4 (in Russian).
24. Гарданова Ж.Р., Хашченко Е.П. Особенности проявления жизнестойкости у девочек подростков с нарушениями менструального цикла. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2024;20(4):15-24.
Gardanova Zh.R., Khaschenko E.P. Features of manifestation of resilience in adolescent girls with menstrual cycle disorders. *Reproductive health of children and adolescents*. 2024;20(4):15-24 (in Russian).
25. Савельева Г.М. и др. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
Savelyeva G.M. and others. Gynecology. National leadership. Brief edition. M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).
26. Лещенко Я.А., Боева А.В. Самооценка состояния здоровья и психоэмоционального статуса молодых семей и населения подростково-юношеского возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6).
Leshchenko Ya.A., Boeva A.V. Self-assessment of health and psycho-emotional status of young families and the population of adolescence and youth. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2020;28(6) (in Russian).
27. Харламенкова Н.Е., Стоделова Т.С. Интеграция идентичности при аномалиях полового развития (на примере больных с дисгенезией гонад). Развитие психологии в системе комплексного человекознания. Ч. 2. М.: Изд-во Института психологии РАН, 2012; с.637-9.
Harlamenkova N.E., Stodelova T.S. Integration of identity in anomalies of sexual development (on the example of patients with gonadal dysgenesis). Development of psychology in the system of complex human studies. Part 2. Moscow: Publishing house of the Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences, 2012; pp.637-9 (in Russian).
28. Кузнецова И.В. и др. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. *Медицинский алфавит*. 2017;10(2):74-83.
Kuznetsova I.V. et al. Psychogenic stress-dependent menstrual cycle disorders: the role of non-hormonal correction. *Medical alphabet*. 2017;10(2):74-83 (in Russian).
29. Солнцева П.В. Факторы, влияющие на формирование самооценки подростков. В кн.: Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты: сборник статей XVII Международной научно-практической конференции, Пенза, 25 апреля 2023 г. Пенза: Наука и просвещение, 2023;с.211-4.
Solntseva P.V. Factors influencing the formation of self-esteem of adolescents. In the book: Science, education, innovation: current issues and modern aspects: collection of articles of the XVII International scientific and practical conference, Penza, April 25, 2023. Penza: Science and education, 2023;p.211-4 (in Russian).
30. Фатуллаева А.Т. Факторы, влияющие на развитие самооценки в младшем школьном возрасте. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2009;(9):39-41.
Fatullaeva A.T. Factors influencing the development of self-esteem in primary school age. *Scientific notes of Lesgaf University*. 2009;(9):39-41 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гарданова Жанна Робертовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», т. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: ooooo-0002-9796-0846

Есаулов Владимир Игоревич – ассистент каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Новиков Виктор Викторович – ассистент каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Гарданов Альберт Кириллович – лаборант каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Ильгов Вячеслав Иванович – ассистент каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Поступила в редакцию: 27.01.2025

Поступила после рецензирования: 06.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Zhanna R. Gardanova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Research Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: ooooo-0002-9796-0846

Vladimir I. Yesaulov – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Viktor V. Novikov – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Albert K. Gardanov – Laboratory Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Vyacheslav I. Ilgov – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Received: 27.01.2025

Revised: 06.02.2025

Accepted: 13.02.2025



Краткое сообщение

Эффективность фоллитропина дельта в различных протоколах стимуляции яичников*

Е.Д. Долгов✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
 ✉1586dolgde@gmail.com

Для цитирования: Долгов Е.Д. Эффективность фоллитропина дельта в различных протоколах стимуляции яичников. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (2): 46. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00569

Short Communication

Efficacy of follitropin delta in various ovarian stimulation protocols*

Evgenii D. Dolgov✉

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
 ✉1586dolgde@gmail.com

For citation: Dolgov E.D. Efficacy of follitropin delta in various ovarian stimulation protocols. Clinical review for general practice. 2025; 6 (2): 46 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00569

В этом номере мы публикуем перевод статьи Rita Lobo и соавт., представляющей результаты рандомизированного контролируемого сравнительного исследования BEYOND, в котором изучали эффективность и безопасность фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников.

Вопрос выбора протокола стимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) продолжает оставаться одним из самых актуальных в репродуктивной медицине. Целью успешного протокола ЭКО является не только достижение оптимального ответа яичников, но и минимизация рисков для здоровья женщины. В последние годы особое внимание уделяется протоколам с использованием гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), среди которых выделяются два типа: протоколы с агонистами и протоколы с антагонистами ГнРГ. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных этим протоколам, сравнительные данные, которые бы анализировали их эффективность в контексте использования индивидуально подобранный дозы фоллитропина дельта, до сих пор отсутствуют.

Фоллитропин дельта – это современный препарат, использующийся для стимуляции овариального ответа. Он назначается на основе индивидуально подобранный дозы, с учетом массы тела и уровня антимюллерова гормона (АМГ). Преимущество этого подхода заключается в том, что дозировка фоллитропина может быть оптимизирована для каждой пациентки, что позволяет улучшить эффективность стимуляции и снизить риски осложнений. Ранее проведенные рандомизированные исследования с использованием протоколов, включающих антагонисты ГнРГ, продемонстрировали высокую безопасность и эффективность данного метода. Однако остаются малоизученными протоколы с агонистами ГнРГ, которые традиционно используются для стимуляции яичников при ЭКО.

Представленное исследование было разработано с целью сравнения двух протоколов стимуляции яичников: с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ при назначении индивидуально подобранный дозы фоллитропина дельта. Интерес к этой работе обоснован не только научной ценностью, но и практическим значением для репродуктивной медицины, ведь в отличие от большинства существующих работ данное исследование не только рассматривает эффективность этих подходов, но и анализирует влияние различных факторов,ываемых при проведении протокола ЭКО.

Одним из наиболее значимых результатов стало то, что протокол с использованием агониста ГнРГ продемонстрировал статистически значимо более высокий ответ яичников по количеству полученных ооцитов, чем протокол с антагонистом. Однако при этом различия в частоте продолжающихся беременностей и рожденных живых детей между группами были менее выражеными. Эти данные могут стать важной основой для дальнейшего выбора протоколов стимуляции в зависимости от индивидуальных характеристик пациентки, таких как возраст и уровень АМГ.

Кроме того, важным аспектом исследования была оценка безопасности обоих протоколов. Частота нежелательных явлений, включая синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), в обеих группах была сходной, при этом серьезные случаи СГЯ были крайне редки. Это подтверждает высокую безопасность применения как агонистов, так и антагонистов ГнРГ при использовании фоллитропина дельта. Статистика рождаемости после проведенных программ ВРТ показывает, что оба протокола обеспечивают хорошие результаты, как в случае с одноплодными, так и с многоплодными беременностями.

Результаты данного исследования являются важным вкладом в понимание механизма действия различных гормональных препаратов в рамках стимуляции яичников. Они дают практикующему специалисту дополнительные инструменты для выбора наилучшего протокола стимуляции, учитывая как эффективность, так и безопасность лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 04.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 24.01.2025

Revised: 04.02.2025

Accepted: 06.02.2025

*Резюме к статье «BEYOND: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников». Статья опубликована на стр. 47.

Abstract for the article “BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle”. See article on p. 47.



BEYOND: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников

Rita Lobo^{✉1,†}, Terje Soerdal^{2,†}, Erling Ekerhovd³, Ben Cohlen⁴, Eleonora Porcu⁵, Michael Schenk⁶, Yoel Shufaro^{7,8}, Jesper Smeenk⁹, Moritz B. Suerdieck¹⁰, Philippe Pinton¹, Anja Pinborg¹¹
от имени исследователей, проводивших исследование BEYOND[‡]

¹ Компания «Ферринг Фармасетикалз А/С», Кastrуп, Дания;

² Компания «Медикус АС», Трондхейм, Норвегия;

³ Больница «Телемарк», Порсгрюнн, Норвегия;

⁴ Центр по лечению бесплодия «Изала», Зволле, Нидерланды;

⁵ Исследовательская клиника Болонского университета, Болонья, Италия;

⁶ Институт «Das Kinderwunsch», Добль, Австрия;

⁷ Больница Бейлинсон, Медицинский центр им. Рабина, Петах-Тиква, Израиль;

⁸ Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль;

⁹ Клиника «Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis», Тильбург, Нидерланды;

¹⁰ Компания Gyn-A.R.T. AG, Цюрих, Швейцария;

¹¹ Национальная королевская больница, клиника Копенгагенского университета, Копенгаген, Дания

[✉]ritaataidelobo@yahoo.com.br; ORCID: 0009-0004-1578-9793

[†] Эти авторы в равной степени принимали участие в работе.

[‡] Ведущие исследователи BEYOND в каждом центре исследования упомянуты в разделе «Благодарности».

Аннотация

Вопрос, поставленный в исследовании. Как протокол с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ влияет на ответ яичников при назначении для стимуляции яичников индивидуально подобранный фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта?

Краткий ответ. Данные исследования BEYOND демонстрируют эффективность индивидуально подобранный фиксированной дозы фоллитропина дельта при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с протоколом, использующим антагонист ГнРГ, у женщин с уровнем антимицеллера гормона (АМГ)≤35 пмоль/л и без повышенного риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Что уже известно. Эффективность и безопасность индивидуально подобранный (на основании массы тела и уровня АМГ) фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях протокола с использованием антагониста ГнРГ. Предварительные данные указывают на то, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранный дозе эффективен также в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ (исследование RAINBOW, NCT03564509). Проспективных сравнительных данных по использованию индивидуально подобранный дозы фоллитропина дельта для стимуляции яичников в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ не имеется.

Дизайн, размер выборки, продолжительность исследования. Это первое рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование, в котором сравниваются эффективность и безопасность индивидуально подобранный дозы фоллитропина дельта в протоколах с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ у участниц, которым проводится первый цикл стимуляции яичников для экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. В общей сложности 437 участниц прошли централизованную рандомизацию и были стратифицированы по центру проведения исследования и возрасту. Первичной конечной точкой было количество отобранных ооцитов. Вторичные конечные точки включали в себя частоту развивающейся беременности, нежелательные лекарственные реакции (включая СГЯ), количество рожденных живыми детей и исходы у новорожденных.

Материалы и методы. Участниц (возраст 18–40 лет; уровень АМГ≤35 пмоль/л) набирали в исследование в специализированных клиниках репродуктивного здоровья в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Нидерландах, Норвегии и Швейцарии. Сравнивали среднее количество взятых ооцитов для протоколов с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ, используя модель отрицательной биномиальной регрессии с возрастом и уровнем АМГ при скрининге в качестве факторов. Анализы основывались на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественных подстановок данных для участниц, выбывших из исследования до начала стимуляции.

Основные результаты и роль случайности. Из 437 рандомизированных участниц 221 была отнесена в группу протокола с агонистом ГнРГ и 216 – в группу протокола с антагонистом ГнРГ. Средний возраст участниц составлял $32,3 \pm 4,3$ года, а средний уровень АМГ в сыворотке крови – $16,6 \pm 7,8$ пмоль/л. В общей сложности 202 и 204 участницы соответственно начали стимуляцию яичников фоллитропином дельта в группах агониста и антагониста ГнРГ. Среднее количество полученных ооцитов было статистически значимо выше в группе агониста ($11,1 \pm 5,9$) по сравнению с группой антагониста ($9,6 \pm 5,5$) рассчитанная средняя разность, составила 1,31 ооцита (95% доверительный интервал – ДИ 0,22–2,40, $p=0,0185$). На различие в количестве полученных ооцитов влияли возраст и овариальный резерв пациенток, с более выраженным различием у пациенток моложе 35 лет и у пациенток с высоким овариальным резервом (уровень АМГ >15 пмоль/л). В обеих группах отмечалась сходная частота отмен цикла стимуляции [2,0% (4/202) и 3,4% (7/204) соответственно] и отмен переноса свежих бластоцитов [$13,4\%$ (27/202) и $14,7\%$ (30/204)]. Частота развивающейся беременности на один начатый цикл была численно выше в группе агониста ГнРГ [36,9% по сравнению с 29,1%, различие 7,74% (95% ДИ -1,49–16,97, $p=0,1002$)]. Самые частые нежелательные явления ($\geq 1\%$ в любой из групп: головная боль, СГЯ, тошнота, боль в области таза или неприятные ощущения и боль в животе) в обеих группах имели сходную частоту. Частота раннего умеренного/тяжелого СГЯ была низкой (1,5% в группе агониста и 2,5% в группе антагониста ГнРГ). Частота родов живым ребенком на начатый цикл составляла 35,8% и 28,7% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (различие между группами лечения 7,15%; 95% ДИ -2,02–16,31; $p=0,1265$). Две группы лечения были сопоставимы по показателям здоровья новорожденных для одноплодных беременностей и беременностей близнецами и по частоте врожденных пороков развития (2,7% и 3,3% для групп агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ соответственно).

Ограничения, причины проявлять осторожность. У всех участниц уровень АМГ составлял ≤ 35 пмоль/л, а возраст ≤ 40 лет. Врачи должны проявлять осторожность, используя протокол с агонистом ГнРГ у пациенток с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (т.е. у пациенток с повышенным риском СГЯ). Частота развития СГЯ в группе антагониста ГнРГ может быть ниже, если допускается использование агониста ГнРГ для индукции окончательного созревания ооцитов. За результатами переноса криоконсервированных бластоцитов наблюдения не вели, поэтому совокупная частота родов живым ребенком и исходы для новорожденных после переноса таких бластоцитов неизвестны.

Значение результатов исследования в более широком контексте. У женщин с уровнем АМГ ≤ 35 пмоль/л фоллитропин дельта в индивидуально подобранный фиксированной ежедневной дозе приводил к статистически значимо большему количеству отбираемых ооцитов при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с антагонистом ГнРГ, без дополнительных сообщений по безопасности и без дополнительного риска СГЯ. Частота родов живым ребенком после стимуляции яичников фоллитропином дельта в индивидуально подобранный дозе статистически значимо для двух протоколов не отличалась; однако исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки этой конечной точки. Проблем, связанных с безопасностью, в отношении здоровья новорожденных после стимуляции яичников фоллитропином дельта ни для одного, ни для другого протокола не наблюдалось.

Финансирование исследования/конкурирующие интересы. Исследование финансировалось компанией «Ферринг Фармасетикалз». Erling Ekerhovd, Eleonora Porcu и Michael Schenk не имеют конкурирующих интересов. Anja Pinborg получала финансовую поддержку исследований от компаний «Ферринг» и «Гедеон Рихтер» и гонорары или оплату консультации от компаний «Преглем», «Ново Нордиск», «Ферринг», «Гедеон Рихтер», «Крайос», «Мерк А/С». Ben Cohlen получал гонорары за консультации от компаний «Ферринг» и «Мерк», а его отдел получил от компании «Ферринг» средства на возмещение расходов, связанных с набором пациенток в исследование. Moritz B. Suerdieck получал финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» и был членом совета директоров компании «ФертиПРОТЕКТ э. В.» до 2023 г. Jesper Smeenk получал гонорары или оплату консультаций от компаний «Ферринг» и «Мерк» и финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компаний «Ферринг», «Мерк» и «ГудЛайф». Terje Soerdal получал средства на оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» за посещение конгресса и был членом экспертного совета компании «Мерк». Yoel Shufaro получал гранты/средства на поддержку исследований от компании «Ферринг» и финансирование на посещение конгресса профессионального общества от компании «Мерк». Rita Lobo и Philippe Pinton являются сотрудниками компании «Ферринг Фармасетикалз». Philippe Pinton является членом совета директоров компании «Фармабиом» и владеет акциями компании «Такеда Фармасьютикалз».

Регистрационные данные исследования. Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT03809429; идентификационный номер в базе данных EudraCT 2017-002783-40.

Дата регистрации исследования: 7 апреля 2019 г.

Дата включения в исследование первой пациентки: 2 мая 2019 г.

Ключевые слова: фоллитропин дельта, стимуляция яичников, протокол с использованием агониста ГнРГ, протокол с использованием антагониста ГнРГ, беременности, рандомизированное контролируемое исследование, роды живым ребенком.

Для цитирования: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenk M., Shufaro Y., Smeenk J., Suerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (2): 47–65. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00570

BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle

Rita Lobo^{✉1,†}, Terje Soerdal^{2,†}, Erling Ekerhovd³, Ben Cohlen⁴, Eleonora Porcu⁵, Michael Schenk⁶, Yoel Shufaro^{7,8}, Jesper Smeenk⁹, Moritz B. Suerdieck¹⁰, Philippe Pinton¹, Anja Pinborg¹¹; on behalf of the BEYOND Investigators[‡]

¹ Clinical and Translational Sciences, Ferring Pharmaceuticals A/S, Kastrup, Denmark;

² Medicus AS, Trondheim, Norway;

³ Fertility Department, Telemark Hospital, Porsgrunn, Norway;

⁴ Isala Fertility Center, Zwolle, The Netherlands;

⁵ Infertility and IVF Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero, University of Bologna, Bologna, Italy;

⁶ Das Kinderwunsch Institut, Dobl, Austria;

⁷ Infertility and IVF Unit, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel;

⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel;

⁹ Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, The Netherlands;

¹⁰ Gyn-A.R.T. AG, Zurich, Switzerland;

¹¹ Fertility Department Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

[✉]ritaataidelobo@yahoo.com.br; ORCID: 0009-0004-1578-9793

[†]These authors contributed equally to this work.

[‡] BEYOND trial lead investigators at each site are mentioned in the Acknowledgements section.

Abstract

Study question. How does a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist versus a GnRH antagonist protocol affect ovarian response when using an individualized fixed daily dose of follitropin delta for ovarian stimulation?

Summary answer. The BEYOND trial data demonstrate that individualized fixed-dose follitropin delta is effective when used in a GnRH agonist protocol, compared with a GnRH antagonist protocol, in women with anti-Mullerian hormone (AMH) ≤ 35 pmol/l and no increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

What is known already. The efficacy and safety of an individualized fixed daily dose of follitropin delta (based on body weight and AMH) have been established in randomized controlled trials (RCTs) using a GnRH antagonist protocol. Preliminary study data indicate that individualized follitropin delta is also efficacious in a GnRH agonist protocol (RAINBOW trial, NCT03564509). There are no prospective comparative data using individualized follitropin delta for ovarian stimulation in a GnRH agonist versus a GnRH antagonist protocol.

Study design, size, duration. This is the first randomized, controlled, open-label, multi-centre trial exploring efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus a GnRH antagonist protocol in participants undergoing their first ovarian stimulation

cycle for IVF/ICSI. A total of 437 participants were randomized centrally and stratified by centre and age. The primary endpoint was the number of oocytes retrieved. Secondary endpoints included ongoing pregnancy rates, adverse drug reactions (including OHSS), live births, and neonatal outcomes.

Participants/materials, setting, methods. Participants (18–40 years; AMH ≤ 35 pmol/l) were enrolled at specialist reproductive health clinics in Austria, Denmark, Israel, Italy, the Netherlands, Norway, and Switzerland. The mean number of oocytes retrieved was compared between the GnRH agonist and antagonist protocols using a negative binomial regression model with age and AMH at screening as factors. Analyses were based on all randomized subjects, using a multiple imputation method for randomized subjects withdrawing before the start of stimulation.

Main results and the role of chance. Of the 437 randomized subjects, 221 were randomized to the GnRH agonist, and 216 were randomized to the GnRH antagonist protocol. The participants had a mean age of 32.3 ± 4.3 years and a mean serum AMH of 16.6 ± 7.8 pmol/l. A total of 202 and 204 participants started ovarian stimulation with follitropin delta in the GnRH agonist and antagonist groups, respectively. The mean number of oocytes retrieved was statistically significantly higher in the agonist group (11.1 ± 5.9) versus the antagonist group (9.6 ± 5.5), with an estimated mean difference of 1.31 oocytes (95% CI 0.22–2.40, $p=0.0185$). The difference in number of oocytes retrieved was influenced by the patients' age and ovarian reserve, with a greater difference observed in patients aged <35 years and in patients with high ovarian reserve (AMH > 15 pmol/l). Both the GnRH agonist and antagonist groups had a similar proportion of cycle cancellations [2.0% (4/202) versus 3.4% (7/204)] and fresh blastocyst transfer cancellations [13.4% (27/202) versus 14.7% (30/204)]. The estimated ongoing pregnancy rate per started cycle was numerically higher in the GnRH agonist group [36.9% versus 29.1%; difference: 7.74% (95% CI -1.49–16.97, $p=0.1002$)]. The most commonly reported adverse events ($\geq 1\%$ in either group; headache, OHSS, nausea, pelvic pain, or discomfort and abdominal pain) were similar in both groups. The incidence of early moderate/severe OHSS was low (1.5% for the agonist group versus 2.5% for antagonist groups). Estimated live birth rates per started cycle were 35.8% and 28.7% in the GnRH agonist and antagonist groups, respectively (treatment difference 7.15%; 95% CI -2.02–16.31; $p=0.1265$). The two treatment groups were comparable with respect to neonatal health data for singletons and twins and for incidence of congenital malformations (2.7% and 3.3% for the GnRH agonist versus antagonist groups, respectively).

Limitations, reasons for caution. All participants had AMH ≤ 35 pmol/l and were ≤ 40 years old. Clinicians should remain cautious when using a GnRH agonist protocol in patients with AMH > 35 pmol/l (i.e. those with an increased OHSS risk). The incidence of OHSS in the GnRH antagonist group may have been lower if a GnRH agonist trigger had been allowed. Outcomes of transfers with cryopreserved blastocysts were not followed up, therefore the cumulative live birth rates and neonatal outcomes after cryotransfer are unknown.

Wider implications of the findings. In women with AMH ≤ 35 pmol/l, an individualized fixed daily dose of follitropin delta resulted in a significantly higher number of oocytes retrieved when used in a GnRH agonist protocol compared with a GnRH antagonist protocol, with no additional safety signals observed and no additional risk of OHSS. Live birth rates following ovarian stimulation with individualized follitropin delta were not statistically different between the GnRH protocols; however, the trial was not powered to assess this endpoint. There were no safety concerns with respect to neonatal health after ovarian stimulation with follitropin delta in either protocol.

Study funding/competing interest(s). The trial was funded by Ferring Pharmaceuticals. E.E., E.P., and M.B.S. have no competing interests. A.P. has received research support from Ferring, and Gedeon Richter, and honoraria or consultation fees from Preglem, Novo Nordisk, Ferring, Gedeon Richter, Cryos, Merck A/S. B.C. has received consulting fees from Ferring and Merck, and his department received fees from Ferring to cover the costs of patient enrolment. M.B.S. has received support to attend meetings and/or travel from Ferring, and was a board member for FertiPROTEKT e. V until 2023. J.S. has received honoraria or consultation fees from Ferring and Merck, and support for attending meetings and/or travel from Ferring, Merck, and GoodLife. T.S. has received support/travel expenses from Ferring for attending a congress meeting, and participated in an advisory board for Merck. Y.S. has received grants/research support from Ferring and support to attend a professional society congress meeting from Merck. R.L. and P.P. are employees of Ferring Pharmaceuticals. P.P. is a BOD member of PharmaBiome and owns stocks of Takeda Pharmaceuticals..

Trial registration number: ClinicalTrials.gov identifier NCT03809429; EudraCT Number 2017-002783-40.

Trial registration date: 7 April 2019.

Date of first patient's enrolment: 2 May 2019.

Keywords: follitropin delta, ovarian stimulation, GnRH agonist protocol, GnRH antagonist protocol, pregnancies, RCT, live births.

For citation: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenck M., Shufaro Y., Smeenk J., Stuerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 47–65 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00570

ВВЕДЕНИЕ

Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) используются в качестве сопутствующего лечения в ходе стимуляции яичников с целью предотвращения преждевременной лютеинизации и овуляции. Они обладают несколькими общими ключевыми чертами, такими как подавление выбросов лютеинизирующего гормона в ходе стимуляции яичников, и дают сопоставимые клинические результаты, включая количество отбираемых ооцитов и частоту родов живым ребенком (Н. Al-Inany и соавт., 2016; С. Lambalk и соавт., 2017; М. Toftager и соавт., 2017). В клинической практике протоколы с использованием агонистов ГнРГ продолжают быть предпочтительными, если необходимо запланировать начало лечения и индукцию овуляции на определенный день, чтобы избежать забора ооцитов в выходной день (A. Schultze-Mosgau и соавт., 2005; K. Tremellen, M. Lane, 2010; M. Feichtinger и соавт., 2017). ESHRE выпустило международные рекомендации, в которых использование протоколов, основанных на применении антагонистов ГнРГ, указывается как предпочтительное по сравнению с протоколами, основанными на применении агонистов ГнРГ, учитывая их сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности (The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, 2020). Эта рекомендация особенно важна для женщин с потенциально нормальным и высоким ответом на стимуляцию яичников из-за риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в то время как для женщин с низким ответом в равной степени рекомендуется использование обоих протоколов. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови является одним из предпочтительных биомаркеров ответа яичников на гонадотропины. Хорошо известно, что существует связь между уровнем АМГ в кровотоке и количеством фолликулов у женщин с нормальной овуляцией (P. Pigny и соавт., 2003; J. Laven и соавт., 2004). Женщины с потенциально высоким уровнем АМГ в сыворотке крови могут иметь овуляторный или ановуляторный цикл с наличием или отсутствием поликистозных яичников (D. Dewailly и соавт., 2011). Их можно определить как женщин с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (H. Višnová и соавт., 2021).

тельное по сравнению с протоколами, основанными на применении агонистов ГнРГ, учитывая их сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности (The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, 2020). Эта рекомендация особенно важна для женщин с потенциально нормальным и высоким ответом на стимуляцию яичников из-за риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в то время как для женщин с низким ответом в равной степени рекомендуется использование обоих протоколов. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови является одним из предпочтительных биомаркеров ответа яичников на гонадотропины. Хорошо известно, что существует связь между уровнем АМГ в кровотоке и количеством фолликулов у женщин с нормальной овуляцией (P. Pigny и соавт., 2003; J. Laven и соавт., 2004). Женщины с потенциально высоким уровнем АМГ в сыворотке крови могут иметь овуляторный или ановуляторный цикл с наличием или отсутствием поликистозных яичников (D. Dewailly и соавт., 2011). Их можно определить как женщин с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (H. Višnová и соавт., 2021).

Фоллитропин дельта – это коммерческий доступный рекомбинантный фолликуостимулирующий гормон (рФСГ), получаемый на линии клеток человека для стимуляции яичников у пациенток с бесплодием, которым проводится экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection – ИКСИ). Он был разработан вместе с алгоритмом, основанным на массе тела и уровне АМГ в сыворотке крови, исходя из которых определяется индивидуальная фиксированная ежедневная доза гормона (J. Arce и соавт., 2014; Follitropin Delta SmPC, 2021). Алгоритм подбора дозы нацелен на снижение риска гипо- и гиперответа яичников с достижением при этом частоты развивающейся беременности, сопоставимой с частотой при стандартной тактике назначения ФСГ (J. Arce и соавт., 2014; H. Olsson и соавт., 2014, 2015; E. Bosch и соавт., 2015, 2019; T. Rose и соавт., 2016; A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; S. Nelson и соавт., 2019; J. Havelock и соавт., 2021; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021).

Эффективность и безопасность индивидуально подобранный фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с использованием протокола на основе антагониста ГнРГ (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021). Эти регистрационные исследования III фазы включали 2685 участниц, которым проводился первый цикл стимуляции яичников в рамках процедуры ЭКО/ИКСИ, и проходили в Европе, Северной и Южной Америке, Японии, материковом Китае, Южной Корее, Тайване и Вьетнаме. В силу этого в исследования были включены женщины с различным этническим происхождением, с широким диапазоном массы тела и уровня АМГ. Предварительные данные исследования II фазы показывают, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранный дозе может быть эффективен даже при использовании в рамках протокола на основе агониста ГнРГ (исследование RAINBOW; M. Fernández Sánchez и соавт., 2022, 2023). Однако данных сравнительных РКИ по эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе в протоколах с использованием агониста ГнРГ и с использованием антагониста ГнРГ нет. Поэтому целью поискового исследования BEYOND была оценка влияния индивидуально подобранный фиксированной дозы фоллитропина дельта на яичниковый ответ и исходы беременности в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ, включая период последующего наблюдения 4 нед после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование BEYOND представляло собой открытое многоцентровое РКИ в параллельных группах, в котором сравнивали эффективность и безопасность фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе у паци-

енток в возрасте 18–40 лет, которым проводился первый цикл стимуляции яичников для ЭКО/ИКСИ в рамках либо длинного протокола назначения агониста ГнРГ, либо протокола назначения антагониста ГнРГ. Исследование было спланировано так, чтобы описать потенциальные различия в среднем количестве полученных в двух протоколах с использованием аналогов ГнРГ ооцитов. Исследование охватывало один цикл стимуляции яичников, а действия после исследования включали последующее наблюдение за ходом беременности до рода живым ребенком и в первые 4 нед после родов.

Исследование BEYOND проводилось в соответствии с руководством Международного стандарта этических норм и качества научных исследований (GCP). Этические комитеты каждого центра исследования одобрили протокол исследования и все использовавшиеся в нем материалы. Участницы предоставили письменное информированное согласие. Все исследователи и эмбриологи должны были пройти подготовку в области этических норм и качества научных исследований, получить соответствующий сертификат, а также пройти аккредитацию перед началом исследования.

Участницы исследования

Участниц (возраст 18–40 лет, уровень АМГ \leq 35 пмоль/л, индекс массы тела – ИМТ 17,5–32,0 кг/м²) набирали в исследование в специализированных клиниках репродуктивного здоровья в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Нидерландах, Норвегии и Швейцарии; им проводили первый цикл ЭКО/ИКСИ. Основными критериями для участия в исследовании были: хорошее физическое и психическое здоровье; трубное бесплодие, необъяснимое бесплодие, эндометриоз стадий I/II или наличие партнера с мужским фактором бесплодия; бесплодие в течение не менее 1 года для участниц <38 лет и по крайней мере 6 мес для участниц \geq 38 лет; наличие регулярного менструального цикла – МЦ (24–35 дней); отсутствие выраженных предпочтений в пользу одного из протоколов использования аналогов ГнРГ. В этом исследовании женщины с потенциально высоким ответом определялись как женщины с уровнем АМГ>35 пмоль/л (R. Vembu, N. Reddy, 2017; H. Višnová и соавт., 2021). Пациенток не включали в исследование в следующих случаях: уровень АМГ>35 пмоль/л (женщины с потенциально высоким ответом); наличие эндометриоза стадий III–IV (определялось по пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины); привычное невынашивание беременности. Все критерии включения и исключения приведены в дополнительной таблице S1.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой было количество отобранных ооцитов. Основными вторичными конечными точками и конечными точками безопасности были: общая доза фоллитропина дельта и количество дней стимуляции; доля участниц с отменой цикла стимуляции вследствие низкого или избыточного яичникового от-

вета; количество и качество бластоцист в день 5 после забора ооцитов; доля участниц с отменой переноса бластоцист вследствие риска СГЯ; частота наступления беременности; частота и интенсивность нежелательных явлений (НЯ); доля участниц с ранним или поздним СГЯ умеренной/тяжелой степени (A. Golan и соавт., 1989); доля участниц с поздним СГЯ (включая умеренной степени/тяжелый СГЯ). Заранее выбранные конечные точки после исследования включали частоту родов живым ребенком и показатели здоровья новорожденных, включая малые и большие пороки развития, при рождении и 4 нед спустя.

Рандомизация и лечение

Участниц в соотношении 1:1 рандомизировали в группы стимуляции яичников фоллитропином дельта (Рековель® [FE 999049], «Ферринг Фармасетикалз А/С», Кastrуп, Дания) либо в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ, либо в рамках протокола с использованием антагониста ГнРГ. Рандомизация проводилась централизованно посредством электронных индивидуальных регистрационных карт (ЭИРК) со стратификацией по центру исследования и возрасту (<35, 35–37 и 38–40 лет) посредством сгенерированного компьютером перечня рандомизации, блоками для каждого центра исследования. Размер блока, равный четырем, исследователям не раскрывался. Фоллитропин дельта вводили в виде ежедневной подкожной инъекции в складку живота в фиксированной дозе на протяжении всего периода стимуляции. У участниц с низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л) ежедневная доза фоллитропина дельта составляла 12 мкг независимо от массы тела. У участниц с высоким уровнем АМГ (15–35 пмоль/л) ежедневная доза фоллитропина дельта подбиралась по непрерывной шкале от 0,19 до 0,10 мкг/кг по мере возрастания уровня АМГ, т.е. в зависимости от уровня АМГ и массы тела участницы.

Процедуры в рамках исследования

Группе агониста ГнРГ выполнялся длинный протокол введения ГнРГ, заключавшийся в подкожном введении трипторелина ацетата в дозе 0,1 мг (Гонапептил®/Декапептил®, «Ферринг Фармасетикалз», Кastrуп, Дания) один раз в сутки начиная с середины лuteиновой фазы МЦ участницы (т.е. дни 21–24) и в течение всего периода стимуляции яичников фоллитропином дельта. Группа антагониста ГнРГ получала подкожно цетрореликса ацетат в дозе 0,25 мг (Сетротайд®, «Мерк», Дармштадт, Германия) один раз в сутки, начиная с 6-го дня стимуляции (т.е. протокол с фиксированным днем начала введения антагониста ГнРГ) и в течение всего периода стимуляции яичников фоллитропином дельта.

Одну дозу (250 мг) хорионического гонадотропина человека (ХГЧ)-α (Овитрель®, «Мерк», Дармштадт, Германия) вводили подкожно, как только у участницы выполнялся критерий индукции окончательного созревания фолликулов (≥ 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм; если исследователь полагал, что достичь наличия ≥ 3 фолликулов ≥ 17 мм невозможно, но наблюдал наличие

одного или двух фолликулов ≥ 17 мм, цикл мог быть отменен вследствие недостаточного развития фолликулов или же могла быть проведена индукция окончательного созревания фолликулов). Индукция агонистом ГнРГ у пациенток, отнесенных в группу антагониста ГнРГ, не допускалась, чтобы можно было провести сравнение для первичной конечной точки, количества взятых ооцитов.

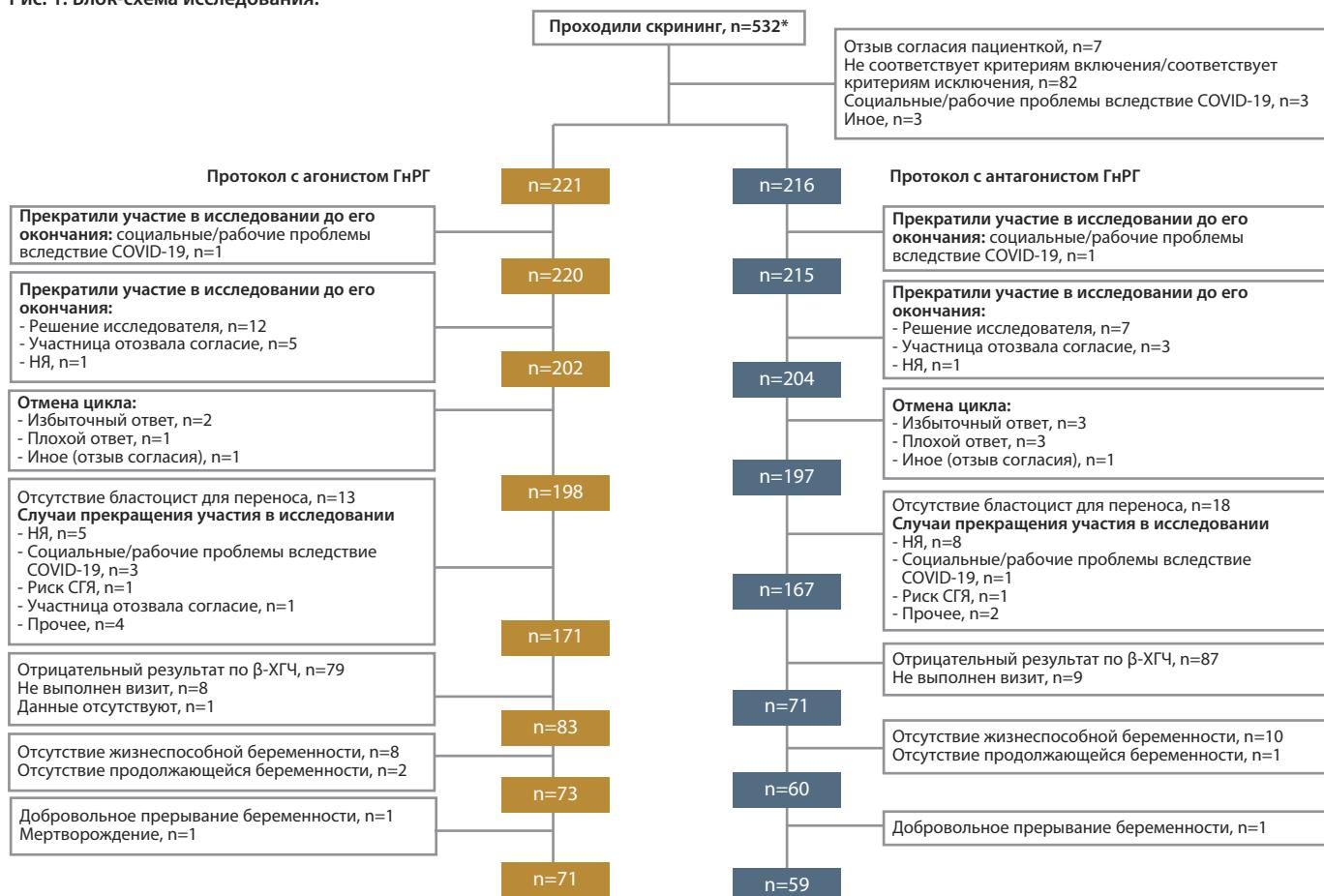
Протокол для обеих групп лечения предусматривал обязательную отмену цикла стимуляции яичников, если у участницы наблюдалось ≥ 25 фолликулов размером ≥ 12 мм в конце периода стимуляции, вследствие повышенного риска развития СГЯ. Это пороговое значение было выбрано на основании данных предшествующих исследований фоллитропина дельта (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021). Тем не менее исследователь мог отменить цикл при количестве фолликулов размером ≥ 12 мм менее 25, если полагал, что имеется риск СГЯ. Пациенткам, которым была проведена индукция ХГЧ, у которых развился СГЯ, или у которых, по мнению исследователя, имелся риск СГЯ мог быть проведен перенос бластоцист или же перенос бластоцист мог быть отменен с заморозкой всех бластоцист.

Участницам в возрасте <38 лет на момент рандомизации выполняли перенос одной бластоцисты. Участницам ≥ 38 лет выполняли перенос одной бластоцисты при наличии бластоцист хорошего качества (степени 3BB или выше) либо двойной перенос, если имелись две бластоцисты. Все остальные бластоцисты могли быть подвергнуты криоконсервации и использованы участницей после завершения исследования в соответствии с местными руководствами и/или нормативно-правовыми требованиями. Все процедуры и оценки, связанные с циклами переноса криоконсервированных бластоцист, происходили вне рамок данного исследования. Прогестерон, вагинальные таблетки 100 мг (Лютинус®, «Ферринг Фармасетикалз», Кastrуп, Дания), использовали три раза в сутки начиная с дня после забора ооцитов и продолжали введение по крайней мере до дня исследования на β -ХГЧ. В случае отсутствия переноса бластоцисты, менструации, отрицательного результата исследования на β -ХГЧ или выкидыша прогестерон отменяли раньше.

Биоанализ

Образцы крови брали при скрининге, перед стимуляцией и после нее; анализ проводился в центральной лаборатории с измерением уровня гормонов в сыворотке крови и гематологических показателей, за исключением β -ХГЧ и образцов крови для измерения уровня эстрadiола (при необходимости) – эти анализы проводились на местах, в лаборатории клиники или больницы. При скрининге оценивали уровни АМГ, ФСГ и эндокринные показатели, и результаты должны были быть известны до рандомизации. Измерение уровня АМГ проводили, используя как набор для иммуноанализа Elecsys® AMH Plus, так и набор Elecsys® AMH

Рис. 1. Блок-схема исследования.



*После перерыва в исследовании, связанного с COVID-19, 10 из 532 участниц прошли скрининг повторно.

**Относится к участникам, рандомизированным независимо от того, начали они стимуляцию фоллитропином дельта или нет, за исключением участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции фоллитропином дельта вследствие пандемии COVID-19 (например, вследствие проблем, связанных с закрытием клиники или с социальными ограничениями).

(«Рош Диагностик», Базель, Швейцария). Состояние эндометрия оценивали в ходе стимуляции яичников и при заборе ооцитов.

Обеспечение качества данных и мониторинг проведения исследования

Для сбора данных использовалась система эИРК, предоставленная независимой сторонней контрактной исследовательской организацией (Target Health LLC, Карлштадт, Нью-Джерси, США). Ошибки в эИРК исправлялись в электронном виде и автоматически прослеживались по документальному следу, содержавшему дату, время и причину исправления, а также имя и фамилию лица, внесшего исправление.

Спонсор на протяжении всего исследования и на протяжении периода последующего наблюдения проводил проверки общего качества и систематичности данных, а также медицинский мониторинг в соответствии с заранее составленным централизованным планом мониторинга.

Статистический анализ

Расчет объема выборки для исследования основывался на достижении разумной точности оценки разли-

ций в среднем количестве ооцитов, полученных при стимуляции фоллитропином дельта в рамках протоколов с использованием агониста ГнРГ и с использованием антагониста ГнРГ для стимуляции яичников. В исследовании ESTHER-1 стандартное отклонение (SD) для количества полученных ооцитов составляло 5,8 в группе фоллитропина дельта (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017). Поскольку в рамках протокола с агонистом можно было получить больше ооцитов, размер выборки определяли, используя большее значение SD. При допущении SD, равного 7,0, объем выборки 400 участниц (по 200 участниц на группу) даст 95% ДИ -1,4–1,4 наблюдаемого среднего различия.

Это поисковое исследование было описательным, и никакой формальной гипотезы не проверялось. В качестве первичной конечной точки было выбрано среднее количество взятых ооцитов в обеих сопоставимых по возрасту и уровню АМГ исследуемых группах, но с разными протоколами терапии (на фоне терапии агонистами или антагонистами ГнРГ). Для анализа использовались модели отрицательной биномиальной регрессии. Среднее количество полученных ооцитов приводится для участниц, получавших фоллитропин дельта (популяция для анализа безопасности, фактически по-

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики (популяция для полного анализа)

	Протокол с агонистом ГнРГ (n=220)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=215)
Возраст, лет	32,3±4,4	32,4±4,2
<i>Возрастная категория</i>		
<35 лет	143 (65,0)	141 (65,6)
35–37 лет	47 (21,4)	48 (22,3)
38–40 лет	30 (13,6)	26 (12,1)
<i>Расовая принадлежность</i>		
Американские индейцы или коренные жительницы Аляски	0	2 (0,9)
Монголоидная	9 (4,1)	8 (3,7)
Негроидная или афроамериканки	3 (1,4)	2 (0,9)
Уроженки Гавайских островов/других островов Тихого океана	0	1 (0,5)
Европеоидная	208 (94,5)	202 (94,0)
Масса тела, кг	68,7±11,6	68,6±11,6
ИМТ, кг/м ²	24,4±3,5	24,4±3,6
<i>Основная причина бесплодия</i>		
Необъяснимое бесплодие	113 (51,4)	108 (50,2)
Трубный фактор	20 (9,1)	26 (12,1)
Мужской фактор	84 (38,2)	80 (37,2)
Эндометриоз стадии I/II	2 (0,9)	1 (0,5)
Другие	1 (0,5)	0
Первичное бесплодие	141 (64,1)	152 (70,7)
Длительность бесплодия, мес	31,2±25,0	29,5±21,1
Толщина эндометрия, мм	2,7±1,0	3,5±1,5
Объем яичников, см ²	5,1±3,4	5,7±2,7
Количество антравальных фолликулов	16,1±6,6	15,0±5,8
АМГ при скрининге, пмоль/л	16,9±7,5	16,3±8,1
<i>Категория по уровню АМГ</i>		
<15 пмоль/л	92 (41,8)	102 (47,4)
≥15–35 пмоль/л	128 (58,2)	113 (52,6)
≥25–35 пмоль/л	36 (16,4)	39 (18,1)
Уровень ФСГ при скрининге, МЕ/л	8,1±2,0	8,1±2,0
<i>Эндокринные показатели в день 1 стимуляции^a</i>	n=202	n=204
ФСГ, МЕ/л	4,1 (3,2–5,2)	8,0 (6,8–9,5)
ЛГ, МЕ/л	2,2 (1,6–3,4)	4,8 (6,8–9,5)
Эстрадиол, пмоль/л	34,9 (34,9–89,6)	155,6 (121,3–198,9)
Прогестерон, нмоль/л	0,8 (0,8–2,0)	1,9 (0,8–2,9)
Ингибин В, пг/мл	13,0 (5,0–25,0)	84,4 (58,0–113,0)

^aЭндокринные показатели оценивались у всех участниц, которые начали стимуляцию яичников, перед первой дозой фоллитропина дельта; у участниц в группе агониста ГнРГ проводилось подавление синтеза гонадотропных гормонов. Участницы в группе агониста ГнРГ начинали лечение агонистом в ГнРГ в дни 21–24 МЦ, и введение препарата продолжалось на протяжении всего периода стимуляции.

Данные представляют собой среднее значение ±SD, медиану (межквартильный диапазон) или n (%).

лученные данные). Приводится также расчетная разность между группами агониста и антагониста ГнРГ, для оценки которой использовали метод множественной подстановки для всех рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников, но без включения участниц, прекративших участие вследствие закрытия клиник и социальных ограничений в период пандемии COVID-19 (набор данных для полного анализа), чтобы учесть любую потенциальную систематическую ошибку, связанную с выбыванием, в случае несбалансированного выбывания из двух групп лечения до начала стимуляции

яичников. Для анализа первичной конечной точки и частоты родов живым ребенком (конечная точка после завершения исследования) с множественными подстановками данных данные участниц, которые прекратили участие в исследовании после рандомизации, но до начала стимуляции фоллитропином дельта, подставляли из данных участниц, которые начали стимуляцию фоллитропином дельта по тому же протоколу. Подстановка данных не проводилась для участниц, прекративших участие в исследовании после начала стимуляции. Для этих участниц использовались фактические данные, которые не рассматривались как пропущ-

Таблица 2. Стимуляция яичников, оплодотворение и перенос бластоцисты (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ (на основании фактических данных, n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (на основании фактических данных, n=204)	Рассчитанное различие (95% ДИ) и значение p
<i>Введение фоллитропина дельта</i>			
Продолжительность, дней	10,4±1,9	8,8±1,8	–
Суточная доза, мг	10,8±1,7	10,9±1,8	–
Суммарная доза, мг	112,2±28,9	96,5±26,0	–
Количество взятых ооцитов (первичная конечная точка)	11,1±5,9	9,6±5,5	1,31 (0,22; 2,40); p=0,0185^a
<i>Ответ яичников, стратифицированный по уровню АМГ</i>			
Участницы с уровнем АМГ<15 пмоль/л (группа риска недостаточного ответа)	n=84	n=97	–
Количество взятых ооцитов	8,8±5,0	8,0±4,9	0,88 (-0,53; 2,28); <i>p=0,2217^b</i>
<4 ооцитов	9 (10,7)	15 (15,5)	–
<8 ооцитов	38 (45,2)	52 (53,6)	–
Участницы с уровнем АМГ 15–35 пмоль/л (группа риска избыточного ответа)	n=118	n=107	–
Количество взятых ооцитов	12,8±6,0	11,0±5,7	1,73 (0,09; 3,36); p=0,0383^b
≥15 ооцитов	47 (36,7)	30 (26,5)	–
≥20 ооцитов	13 (11,0)	9 (8,4)	–
Отмена цикла	4 (2,0)	7 (3,4)	–
Избыточный ответ	2 (1,0)	3 (1,5)	–
Плохой ответ	1 (0,5)	3 (1,5)	–
Другие причины	1 (0,5)	1 (0,5)	–
<i>Способ оплодотворения</i>			
ИКСИ	96 (47,5)	99 (48,5)	–
ЭКО	85 (42,1)	89 (43,6)	–
ИКСИ и ЭКО	14 (6,9)	7 (3,4)	–
Без оплодотворения	7 (3,5)	9 (4,4)	–
Ооциты в метафазе II ^c	9,2±4,9	7,9±4,7	1,11 (-0,20; 2,41); <i>p=0,0962^c</i>
Оплодотворенные ооциты	5,9±4,0	5,2±3,9	0,48 (-0,30; 1,25); <i>p=0,2282^a</i>
<i>Бластоцисты в день 5 после оплодотворения</i>			
Бластоцисты	3,8±3,1	3,3±2,9	0,37 (-0,20; 0,94); <i>p=0,202^a</i>
Бластоцисты хорошего качества ^d	2,3±2,3	2,1±2,2	0,12 (-0,31; 0,54); <i>p=0,5946^a</i>
Перенос бластоцисты	171 (84,7)	167 (81,9)	–
Отмена переноса бластоцисты	27 (13,4)	30 (14,7) 13 (6,4)	–
<i>Основная причина отмены переноса</i>			
Отсутствие бластоцист	13 (6,4)	13 (6,4)	–
НЯ	5 (2,5)	8 (3,9)	–
COVID-19	3 (1,5)	1 (0,5)	–
Риск СГЯ	1 (0,5)	1 (0,5)	–
Другие причины	5 (2,5)	2 (1,0)	–

Данные представлены в виде средних значений ±SD, медианы (межквартильный диапазон) или n (%), если не указано иное. Значения *p*, выделенные жирным шрифтом, меньше 0,05 (т.е. указывают на статистическую значимость).

^aСравнительный анализ конечных точек проводился на данных всех рандомизированных участниц, за исключением прекративших участие в исследовании до начала стимуляции вследствие социальных ограничений, вызванных пандемией COVID-19, с множественными подстановками данных и использованием отрицательной биномиальной модели, скорректированный на страты по возрасту и группе исходного уровня АМГ (популяция для полного анализа; группа агониста ГнРГ: n=220; группа антагониста ГнРГ: n=215).

^bСравнительные анализы групп лечения по подгруппам проводились на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественной подстановки данных для участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников (группа агониста ГнРГ: уровень АМГ<15 пмоль/л, n=92; уровень АМГ 15–35 пмоль/л, n=128; группа антагониста ГнРГ: АМГ<15 пмоль/л, n=102; АМГ 15–35 пмоль/л, n=113).

^cКоличество ооцитов в метафазе оценивались у участниц, у которых все ооциты были оплодотворены посредством ИКСИ (группа агониста ГнРГ: n=96; группа антагониста ГнРГ: n=99).

^dБластоциста хорошего качества определялась как бластоциста категории ZBB или выше.

щенные. Поэтому количество взятых ооцитов принималось равным нулю, а исходы беременности учитывались как отрицательные. Для участниц, прекративших участие в исследовании после рандомизации, но до начала стимуляции фоллитропином дельта, подробное описание метода множественного вменения приведено в файле дополнительных данных S1. Распределение по количеству полученных ооцитов описывалось с использованием эмпирического распределения и аппроксимировалось посредством ядерных оценок. Для описания развития фолликулов (размер и количество) использовалась описательная статистика.

Анализы конечных точек по беременности и родам живым ребенком были переработаны после перерыва в исследовании из-за пандемии COVID, с исключением участниц с отменой переноса бластоцист из-за закрытия клиник и социальных ограничений, связанных с пандемией, чтобы получить более точную оценку частоты беременности в нормальных условиях (т.е. в отсутствие пандемии). Для рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников, использовалась множественная подстановка данных. Различия и ДИ рассчитывались с использованием Дельта-метода. Частоты родов живым ребенком сравнивались, используя модель логистической регрессии с уровнем АМГ и возрастом в качестве факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациенток и исходные характеристики

В период со 2 мая 2019 г. по 16 февраля 2022 г. 532 участницы прошли скрининг и 437 из них были рандомизированы: 221 участница – в группу протокола с использованием агониста ГнРГ и 216 – в группу протокола с использованием антагониста ГнРГ. В исследовании участвовали 16 центров в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Норвегии и Швейцарии. В группах агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ 202 и 204 участницы соответственно получали фоллитропин дельта (рис. 1). В общей сложности 50 участниц не завершили исследование по причинам, отличным от отмены цикла стимуляции, включая 31 участницу, которые были рандомизированы, но не начали стимуляцию яичников. Причины прекращения участия включали в себя отзыв согласия (группа агониста ГнРГ – n=7; группа антагониста ГнРГ – n=3), НЯ (группа агониста ГнРГ – n=6; группа антагониста ГнРГ – n=9), социальные ограничения, связанные с пандемией COVID-19 (группа агониста ГнРГ – n=4; группа антагониста ГнРГ – n=2), или решение исследователя [группа агониста ГнРГ – n=12 (спонтанная беременность до подавления МЦ или в ходе него, n=6; появление кисты яичников в ходе подавления МЦ, n=3; подавление МЦ не достигнуто; n=2; обнаружено, что участница не соответствовала критериям включения или соответствовала критериям исключения, n=1); группа антагониста ГнРГ – n=7 (спонтанная беременность, n=4; обнаружено, что участница не соот-

ветствовала критериям включения или соответствовала критериям исключения, n=3)].

Две группы лечения были сопоставимы по своим демографическим и исходным характеристикам.

Средний возраст в популяции исследования составлял $32,3 \pm 4,3$ года, масса тела – $68,8 \pm 11,6$ кг, а исходный уровень АМГ – $16,6 \pm 7,8$ пмоль/л (табл. 1). Обе группы были сходными также в отношении причин бесплодия и репродуктивного анамнеза, длительности МЦ, анамнеза, исходного уровня АМГ в сыворотке крови, толщины эндометрия, количества антравальных фолликулов и объема яичников. Эндокринные показатели в день 1 стимуляции перед первой дозой фоллитропина дельта отражали подавление функции гипофиза в группе агониста ГнРГ. Примерно у половины участниц имелось необъяснимое бесплодие.

Применение неэкспериментальных препаратов

Агонист ГнРГ вводили в течение в среднем ($\pm SD$) $25,3 \pm 2,8$ дня, начиная в дни 21–24 МЦ участницы, и продолжали введение на протяжении всего периода стимуляции. Антагонист ГнРГ вводили в течение $4,2 \pm 1,7$ дня, начиная с дня стимуляции 6, и продолжали введение на протяжении всего периода стимуляции.

Индукция окончательного созревания фолликулов была проведена у 198 и 197 участниц в группах агониста и антагониста соответственно. Среди участниц, которым была проведена стимуляция созревания фолликулов в группе агониста ГнРГ, 194 соответствовали критерию стимуляции, у трех имелись один или два фолликула диаметром ≥ 17 мм и у одной имелось 25 фолликулов ≥ 12 мм, им была проведена стимуляция, несмотря на то что они соответствовали критериям отмены цикла. Среди участниц, которым была проведена индукция созревания фолликулов в группе антагониста ГнРГ, 191 соответствовала критерию стимуляции и у шести имелись один или два фолликула диаметром ≥ 17 мм.

В целом участницы использовали сходные типы сопутствующих лекарственных препаратов в обеих группах лечения. Самыми часто используемыми сопутствующими лекарственными препаратами были препараты для анестезии [377/435 (86,7%)], анальгетики [344/435 (79,1%)], транквилизаторы [259/435 (59,5%)], противовоспалительные и противоревматические препараты [217/435 (49,9%)] и препараты для лечения анемии [162/435 (37,2%)], использование которых было в основном связано с процедурами забора ооцитов и переноса бластоцист.

Стимуляция яичников

Данные по введению фоллитропина дельта для стимуляции яичников приведены в табл. 2. У участниц в группе агониста ГнРГ средняя продолжительность стимуляции была выше, а общая средняя доза – больше. В обеих группах введения аналогов ГнРГ средняя фиксированная ежедневная доза была сходной. Коррекция дозы в ходе стимуляции не допускалась.

Ответ яичников

Среднее количество полученных ооцитов у участниц, у которых была начата стимуляция яичников, составляло 11,1 и 9,6 в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (табл. 2, рис. 2). Для первичного анализа с использованием множественных подстановок для участниц, у которых не была начата стимуляция яичников, рассчитанное различие составляло 1,31 (95% ДИ 0,22–2,40; $p=0,0185$). Сопоставимые результаты были получены при повторении анализа только для данных участниц, которым была проведена стимуляция яичников, без использования множественных подстановок (фактические данные наблюдения; результаты не приведены).

Самым частым яичниковым ответом и в группе агониста, и в группе антагониста в целом, а также во всех подгруппах по уровню АМГ и возрасту была категория 8–14 ооцитов (рис. 3).

При анализе по подгруппам уровня АМГ среднее количество полученных ооцитов было ниже у участниц с более низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л: 8,8±5,0 и 8,0±4,9) по сравнению более высоким уровнем (15–35 пмоль/л: 12,8±6,0 и 11,0±5,7), данные по группам агониста и антагониста ГнРГ соответственно (см. рис. 2). Для участниц с низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л) рассчитанное среднее различие в количестве полученных ооцитов составляло 0,88 (95% ДИ -0,53–2,28) для обоих протоколов без статистически значимых различий ($p=0,2217$; анализ с множественной подстановкой данных). Для участниц с высоким уровнем АМГ (15–35 пмоль/л) рассчитанное среднее различие в количестве полученных ооцитов составляло 1,73 (95% ДИ 0,09–3,36), статистически значимо выше в группе протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с группой протокола с антагонистом ГнРГ ($p=0,0383$; анализ с множественной подстановкой данных); см. рис. 2.

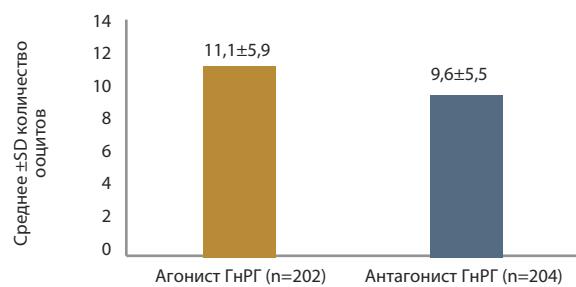
При анализе по возрастным подгруппам большее количество ооцитов было взято у участниц в возрасте <35 лет, получавших лечение по протоколу с агонистом ГнРГ (рассчитанное различие между группами лечения 1,52; 95% ДИ 0,05–2,99; $p=0,0431$). Статистически значимых различий между двумя протоколами для участниц в возрасте 35–37 или 38–40 лет не было (дополнительная таблица S2).

Эндокринные показатели и показатели эндометрия

Данные по уровням прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови приведены в табл. 3. Статистически значимых различий между двумя группами введения аналогов ГнРГ в уровне прогестерона в конце стимуляции фоллитропином дельта или в день забора ооцитов не было. Хотя отмечалось статистически значимое различие между двумя группами введения аналогов ГнРГ в уровне эстрадиола в сыворотке крови в конце стимуляции фоллитропином дельта, в день забора ооцитов различие не было статистически или клинически значимым.

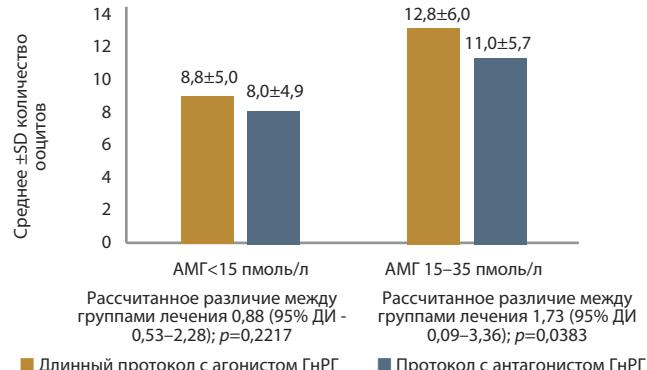
Рис. 2. Количество полученных ооцитов (яичниковый ответ). Популяция для анализа безопасности включает всех randomизированных и начавших получать лечение участниц, т.е. участниц, у которых была начата стимуляция яичников (группа агониста ГнРГ – n=202; группа антагониста ГнРГ – n=204). Сравнительные анализы (рассчитанные различия между группами лечения) основывались на популяции для полного анализа с множественными подстановками данных для участниц, у которых не была начата стимуляция яичников, полученными с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии с группой лечения, стратой по возрасту и уровнем АМГ на момент скрининга в качестве факторов (группа агониста ГнРГ – n=220; группа антагониста ГнРГ – n=215).

Первичная конечная точка: среднее количество полученных ооцитов (популяция для анализа безопасности)



Рассчитанное различие между группами лечения 1,31 (95% ДИ 0,22–2,40); $p=0,0185$

Среднее количество взятых ооцитов в зависимости от исходного уровня АМГ (популяция для анализа безопасности)



Рассчитанное различие между группами лечения 0,88 (95% ДИ -0,53–2,28); $p=0,2217$

Рассчитанное различие между группами лечения 1,73 (95% ДИ 0,09–3,36); $p=0,0383$

Состояние эндометрия (толщина эндометрия, трехслойная структура эндометрия и картина эхогенности эндометрия) было сопоставимым в группах обоих протоколов на 6 день стимуляции, а также в конце стимуляции (данные не приведены).

Отмены цикла стимуляции

Среди участниц, начавших стимуляцию фоллитропином дельта, отмена цикла была зафиксирована для 4/220 (2,0%) участниц в группе агониста и у 7/215 (3,4%) – в группе антагониста. Причинами отмены цикла в двух группах соответственно были избыточный яичниковый ответ – n=2 (1,0%) и n=3 (1,5%); низкий яичниковый ответ – n=1 (0,5%) и n=3 (1,5%); прекращение участия в исследовании – n=1 (0,5%; группа агониста); риск СГЯ – n=1 (0,5%; группа антагониста).

Качество и перенос бластоцисты

Перенос бластоцисты был проведен сходной доле участниц, начавших стимуляцию яичников фоллитропином дельта: 84,7% (171/202) в группе агониста ГнРГ (169 с переносом одной бластоцисты и две с переносом двух бластоцист) и 81,9% (167/204) в группе антагониста ГнРГ (во всех случаях перенос одной бластоцисты). Количество бластоцист хорошего качества в группах обоих протоколов введения аналогов ГнРГ было сходным (см. табл. 2).

Результаты, касающиеся безопасности

Общая доля участниц с наличием НЯ и серьезных НЯ была сходной в группах агониста и антагониста ГнРГ (табл. 4, рис. 4). В общей сложности 13 участниц прекратили участие в исследовании из-за НЯ: 5/202 (2,5%) участниц – в группе агониста ГнРГ (инфекция COVID-19, n=1; СГЯ, n=4) и 8/204 (3,9%) – в группе антагониста ГнРГ (повышенный уровень прогестерона, n=1; перекрут придатков матки, n=1; нарушения, связанные с эндометрием, n=1; гидрометрий, n=1; полип матки, n=1). Все НЯ, которые привели к прекращению участия в исследовании, произошли после завершения стимуляции яичников, но привели к отмене переноса свежей бластоцисты.

Синдром гиперстимуляции яичников

Частота развития СГЯ любой степени тяжести была сходной в группах агониста и антагониста ГнРГ – 12/202 (5,9%) и 11/204 (5,4%) соответственно. Отмечено три (1,5%) и пять (2,5%) случаев раннего СГЯ умеренной/тяжелой степени (степени 3–5) с началом ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов соответственно (см. табл. 4). Все остальные случаи представляли собой поздний СГЯ. СГЯ был самым частым НЯ, приводившим к прекращению терапии (группа агониста, n=4; группа антагониста, n=3).

Частота развивающейся беременности и исходы по завершении исследования

Показатели беременности, родов живым ребенком и исходы у новорожденных приведены в табл. 5.

Беременности и роды живым ребенком

Среди участниц, которым была начата стимуляция яичников, частота положительного результата при анализе на β-ХГЧ составляла 45,0% (91/202) и 38,7% (79/204) для групп агониста и антагониста ГнРГ соответственно, а частота развивающейся беременности – 36,1% (73/202) и 29,4% (60/204) соответственно (различия в обоих случаях не были статистически значимыми). Из участниц с положительным результатом анализа на β-ХГЧ у 19,8% (18/91) в группе агониста и у 24,1% (19/79) в группе антагониста была отмечена ранняя потеря беременности. Статистически значимых различий в частоте ранней потери беременности между двумя группами не было.

На основании популяции для полного анализа частота развивающейся беременности составляла 36,9% и

29,1% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно [множественные подстановки данных; рассчитанное среднее различие 7,7% (95% ДИ -1,49–16,97); p=0,1002]. В группе агониста количество развивающихся беременностей было численно выше [35,6% (42/128)] по сравнению с группой антагониста [(26,2% (28/113))] для участниц с уровнем АМГ 15–35 пмоль/л. В группе агониста количество развивающихся беременностей было также численно выше [40,8% (53/143)] по сравнению с группой антагониста [30,5% (40/139)] для участниц моложе 35 лет.

Анализ данных последующего наблюдения после исследования включал данные всех 133 участниц с развивающейся беременностью (138 плодов). Отмечено три случая поздней потери беременности (группа агониста – n=2; группа антагониста – n=1).

Они включали два случая добровольного прекращения беременности вследствие пороков развития плода (n=1 в каждой группе лечения) и одно рождение мертвого ребенка на сроке 39 нед + 1 день у участницы из группы агониста ГнРГ с холестазом.

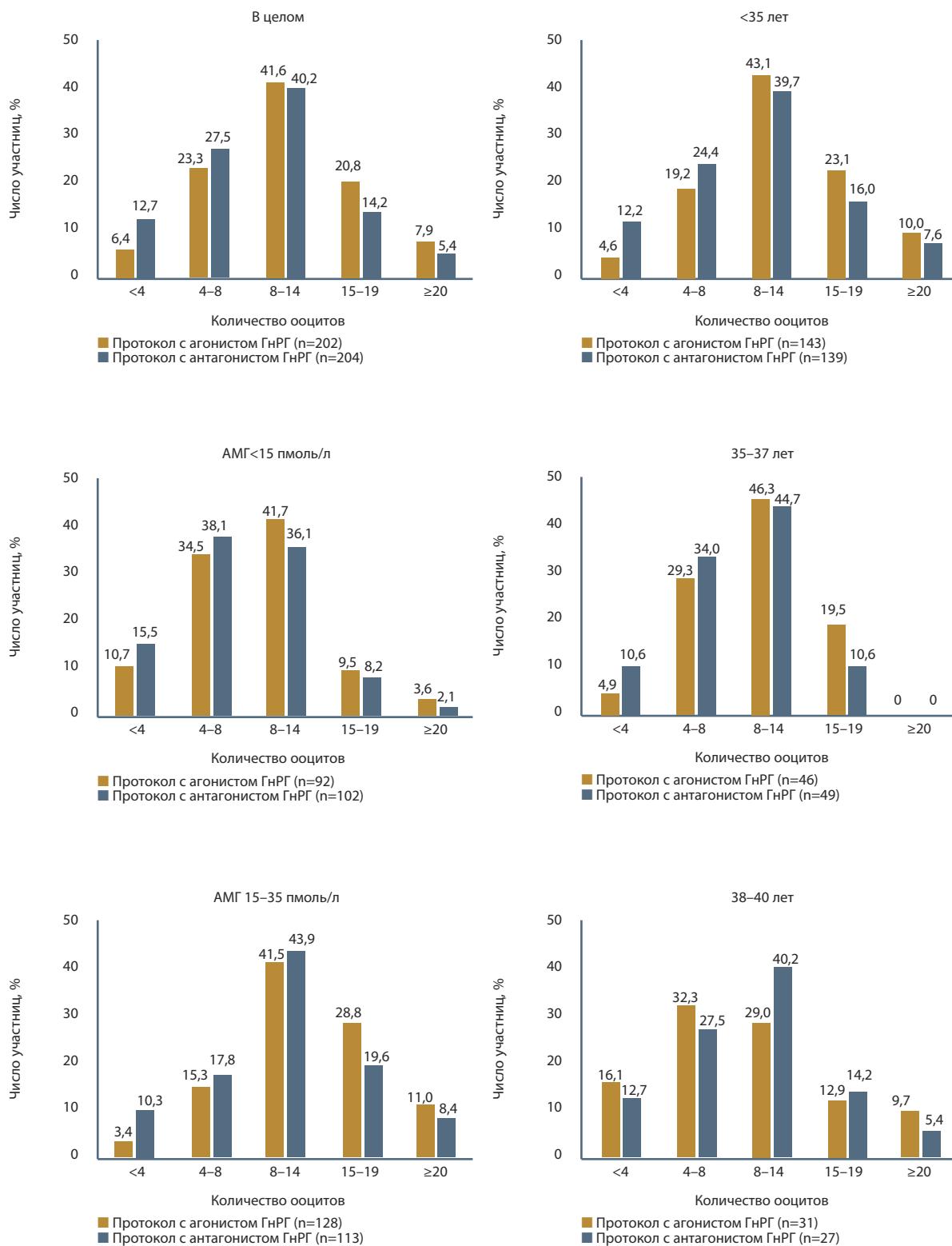
Было зарегистрировано 130 случаев родов живым ребенком: группа агониста – 75 новорожденных (67 случаев рождения одного ребенка; четыре пары близнецов); группа антагониста – 60 новорожденных (58 случаев рождения одного ребенка; одна пара близнецов). Частота родов живым ребенком на начатый цикл составляла 35,8% и 28,7% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (рассчитанное среднее различие между группами лечения 7,15%; 95% ДИ -2,02–16,31; p=0,1265). Что касается рождения близнецов, пары живых близнецов родились у четырех участниц в группе агониста ГнРГ (три после переноса одной бластоцисты и одна после двойного переноса бластоцист) и у одной участницы в группе антагониста ГнРГ (после переноса одной бластоцисты).

Исходы у новорожденных

Родилось 135 живых детей: 75 в группе протокола с использованием агониста ГнРГ и 60 – в группе с использованием антагониста. Две группы лечения были сопоставимы по показателям здоровья новорожденных для одноплодных и двуплодных беременностей и по частоте врожденных пороков развития: 2/75 (2,7%) и 2/60 (3,3%) для групп агониста и антагониста ГнРГ соответственно.

Случаев гибели новорожденных в первые 24 ч после родов отмечено не было; однако зарегистрированы два случая гибели новорожденных в группе агониста (беременность одногородовой двойней), которые родились преждевременно на сроке 24 нед + 2 дня посредством кесарева сечения вследствие признаков общего воспаления. Оба ребенка были помещены в отделение интенсивной терапии новорожденных сразу после рождения вследствие своей недоношенности и умерли через 3 и 4 дня после рождения соответственно; эти смерти были сочтены не связанными с протоколом лечения. Частота помещения новорожденных в отделение интенсивной

Рис. 3. Яичниковый ответ, разбитый по количеству полученных ооцитов, в целом и в подгруппах по уровню АМГ и возрасту (популяция для анализа безопасности).



терапии была сходной в обеих группах (10 и 6 новорожденных в группах агониста и антагониста соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование BEYOND является первым проспективным РКИ, в котором сравнивают индивидуально подо-

Таблица 3. Эндокринные показатели участниц, получавших фоллитропин дельта (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ	Протокол с антагонистом ГнРГ
Среднее значение	n=202	n=204
Эстрadiол, нмоль/л		
День 1 стимуляции	34,9 (34,9–89,6)	155,6 (121,3–198,9)
День 6 стимуляции	899,5 (438,1–1482,7)	2408,7 (1426,8–3678,1)
Окончание стимуляции	6846,6 (4794,7–9584,7)	5645,9 (3782,9–8023,6)
Забор ооцитов	3174,1 (2041,6–4471,2)	2861,9 (1766,3–4091,2)
Прогестерон, нмоль/л		
День 1 стимуляции	0,8 (0,8–2,0)	1,9 (0,8–2,9)
День 6 стимуляции	1,8 (0,8–2,4)	2,4 (1,7–3,4)
Окончание стимуляции	2,8 (2,1–3,9)	2,9 (2,3–4,3)
Забор ооцитов	23,9 (16,3–32,6)	23,8 (17,1–32,3)

Данные представляют собой медианы (межквартильный размах).
Значения уровня прогестерона ниже НПКО (<1,59 нмоль/л) указаны как НПКО/2, т.е. 0,79 нмоль/л с округлением до 0,8 нмоль/л. Значения уровня эстрadiола ниже НПКО (<69,8 нмоль/л) указаны как НПКО/2, т.е. 34,9 нмоль/л.
НПКО – нижний предел количественного определения.

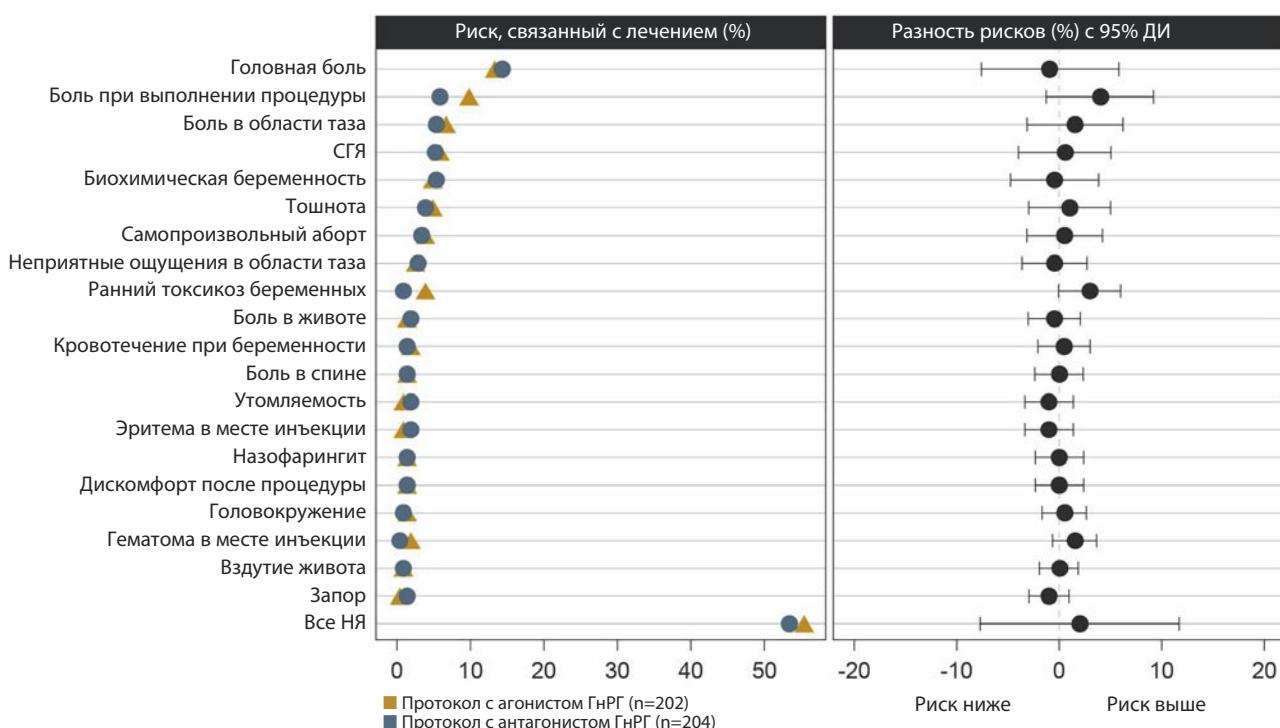
Таблица 4. Самые частые НЯ, возникшие во время лечения, у пациенток, которым была начата стимуляция яичников фоллитропином дельта (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ (n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=204)
НЯ	112 (55,4)	109 (53,4)
Серьезные НЯ	4 (2,0)	6 (2,9)
НЯ, которые привели к прекращению терапии	5 (2,5)	8 (3,9)
Тяжелые НЯ	8 (4,0)	7 (3,4)
Нежелательные лекарственные реакции	39 (19,3)	34 (16,7)
НЯ, приведшие к смерти	0	0
НЯ, зарегистрированные у ≥1% участниц в любой из групп исследования		
Головная боль	27 (13,4)	29 (14,2)
Боль при выполнении процедуры	20 (9,9)	12 (5,9)
Боль в области таза	14 (6,9)	11 (5,4)
СГЯ (любой степени тяжести)	12 (5,9)	11 (5,4)
Ранний СГЯ (начало ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	8 (4,0)	5 (2,5)
Поздний СГЯ (начало >9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	4 (2,0)	6 (2,9)
СГЯ (умеренной/тяжелой степени; степени 3–5)	6 (3,0)	11 (5,4)
Ранний СГЯ (начало ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	3 (1,5)	5 (2,5)
Поздний СГЯ (начало >9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	3 (1,5)	6 (2,9)
Биохимическая беременность	10 (5,0)	11 (5,4)
Тошнота	10 (5,0)	8 (3,9)
Самопроизвольное прерывание беременности	8 (4,0)	7 (3,4)
Ранний токсикоз беременных	8 (4,0)	2 (1,0)
Гематома в месте инъекции	4 (2,0)	1 (0,5)
Кровотечение при беременности	4 (2,0)	3 (1,5)
Боль в животе	3 (1,5)	4 (2,0)
Головокружение	3 (1,5)	2 (1,0)
Боль в спине	3 (1,5)	3 (1,5)
Назофарингит	3 (1,5)	3 (1,5)
Дискомфорт после процедуры	3 (1,5)	3 (1,5)
Эритема в месте инъекции	2 (1,0)	4 (2,0)
Утомляемость	2 (1,0)	4 (2,0)
Сыпь в месте инъекции	0	3 (1,5)
Запор	1 (0,5)	3 (1,5)

бранную дозу фоллитропина дельта в рамках протокола с использованием агониста или антагониста ГнРГ для стимуляции яичников у женщин с уровнем АМГ≤35

нмоль/л (рис. 5). В целом это поисковое исследование дает рассчитанное среднее различие в 1,3 дополнительного ооцита в группе агониста по сравнению с группой

Рис. 4. Самые частые НЯ, возникшие во время лечения, у пациенток, которым была начата стимуляция яичников фоллитропином дельта (популяция для анализа безопасности).



антагониста (95% ДИ 0,22–2,40; $p=0,0185$). Кроме того, было обнаружено более выраженное различие в подгруппе более молодых женщин (<35 лет), для которых среднее различие составляло 1,5 ооцита (95% ДИ 0,05–2,99; $p=0,0431$), и у женщин с нормальным/высоким овариальным резервом (уровень АМГ 15–35 пмоль/л), у которых среднее различие составляло 1,7 ооцита (95% ДИ 0,09–3,36; $p=0,0383$). Эти результаты согласуются с результатами предшествующих исследований вспомогательных репродуктивных технологий, в которых использовали стандартные дозы рФСГ, полученного на линиях клеток яичника китайского хомячка, в протоколах с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ (H. Al-Inany и соавт., 2016; M. Toftager и соавт., 2017).

В исследовании BEYOND регистрировавшиеся нежелательные события в группах агониста и антагониста ГнРГ были сходными. Профиль безопасности для протокола с использованием агониста ГнРГ улучшается при использовании фоллитропина дельта по сравнению с данными ранее опубликованных исследований, в которых использовались стандартные дозы рФСГ. Этот результат удивителен, поскольку известно, что протоколы с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ иногда демонстрируют разные профили безопасности при стандартных дозах рФСГ (Cetrotide SmPC, 2009; Gonapreptyl Monograph, 2019). Например, использование агониста ГнРГ сопровождается нежелательными лекарственными реакциями, связанными с гипоэстрогенией (слабо или сильно выраженные приливы и сухость влагалища), яичниками кистами в начальной фазе лечения и более высокой частотой СГЯ по сравнению с использованием протокола на основе антагони-

ста ГнРГ, особенно у женщин с прогнозируемым нормальным или высоким ответом (H. Al-Inany и соавт., 2016; C. Lambalk и соавт., 2017; M. Toftager и соавт., 2017; R. Yang и соавт., 2021). В исследовании BEYOND НЯ, связанных с гипоэстрогенией или скачками уровня гормонов, не наблюдалось. Важно, что общая частота развития СГЯ и частота раннего СГЯ умеренной или тяжелой степени в двух группах были сходными. Эти данные успокаивают, поскольку подразумевают, что у женщин с уровнем АМГ≤35 пмоль/л вряд ли повышается риск избыточного яичникового ответа, если они получают индивидуально подобранные фиксированную дозу фоллитропина дельта в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ. Кроме того, после стимуляции яичников фоллитропином дельта в случае обоих протоколов с использованием аналогов ГнРГ не наблюдалось проблем со здоровьем новорожденных.

В исследовании BEYOND частота беременности и родов живым ребенком была выше (примерно на 7%) в группе агониста ГнРГ. Хотя статистически значимых различий между двумя протоколами по количеству и качеству бластоцист или частоте беременности и родов живым ребенком не было, исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в этих показателях, поэтому данные результаты нужно интерпретировать с осторожностью. Кроме того, не было найдено статистически значимых различий в уровнях эстрadiола или прогестерона в крови или в состоянии эндометрия в день забора ооцитов между двумя группами лечения. В предшествующих исследо-

Таблица 5. Показатели по беременности, родам живым ребенком и показатели здоровья новорожденных (популяция для анализа безопасности)			
	Протокол с агонистом ГнРГ (n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=204)	Расчетное различие (95% ДИ) и значение p
Положительный результат теста на β-ХГЧ	91 (45,0)	79 (38,7)	6,99 (-2,71; 16,70); p=0,1579 ^a
Развивающаяся беременность			
Развивающаяся беременность (все участницы) на один начатый цикл (множественные подстановки данных)	73 (36,1)	60 (29,4)	7,74 (-1,49; 16,97); p=0,1002 ^a
Одноплодная	69	60	–
Близнецы	4	1	
Развивающаяся беременность на один начатый цикл в подгруппе низкого уровня АМГ (<15 пмоль/л)	31 (36,9); n=92	32 (33,0); n=102	–
Развивающаяся беременность на один начатый цикл в подгруппе высокого уровня АМГ (15–35 пмоль/л)	42 (35,6); n=128	28 (26,2); n=113	–
Частота развивающейся беременности в расчете на один перенос	42,7%	35,9%	–
Участницы исследования, родившие живого ребенка (на один начатый цикл)	71 (35,1)	59 (28,9)	7,15 (-2,02; 16,31); p=0,1265 ^a
Участницы с живым ребенком (детьми) через 4 нед после родов (на один начатый цикл)	70 (34,7)	59 (28,9)	6,59 (-2,56; 15,73); p=0,1580 ^a
Число родившихся живыми детей на момент родов	75	60	–
Один ребенок	67	58	–
Близнецы	8	2	–
Число живых детей через 4 нед	73	60	–
Один ребенок	67	58	–
Близнецы	6 ^b	2	–
Показатели детей при рождении			
Гестационный возраст, нед	38,9±3,02	39,6±1,81	–
Масса тела при рождении, г	3294±740	3376±607	–
Показатель по шкале Ангар			
1 мин	8,4±1,5	8,6±1,4	–
5 мин	9,5±0,7	9,4±1,1	–
10 мин	9,8±0,5	9,7±0,7	–
Госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных	10 (13,3)	6 (10,0)	–
Врожденные пороки развития	2 (2,7)	2 (3,3)	–
Порок сердца	1 (1,3)	1 (1,7)	–
Порок нижних конечностей	1 (1,3)	1 (1,7)	–

^a Первичный анализ проводился на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественных подстановок для рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции, но не включал данные участниц с отменой цикла стимуляции вследствие логистических причин, связанных с пандемией COVID-19 (группа агониста ГнРГ – n=217; группа антагониста ГнРГ – n=214).

^b В группе агониста ГнРГ два новорожденных – одногодцевые близнецы, родившиеся на сроке беременности 24 нед 2 дня, – умерли вскоре после рождения вследствие недоношенности.

Данные приводятся как среднее ±SD или как n (%), если не указано иное.

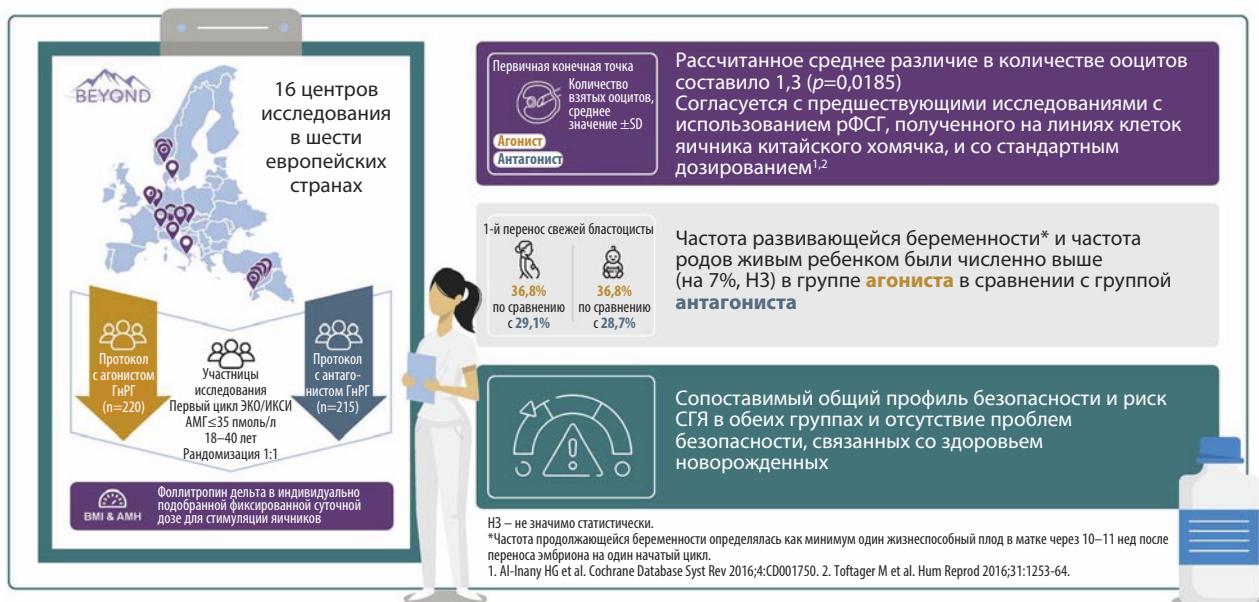
ваниях получены противоречащие друг другу данные по частоте беременности и родов живым ребенком. Ряд авторов сообщали об отсутствии различий в частоте развивающейся беременности (H. Al-Inany и соавт., 2016; M. Toftager и соавт., 2017), другие авторы, наоборот, описывают более высокую частоту беременности при использовании агонистов ГнРГ (C. Lambalk и соавт., 2017). Для частоты родов живым ребенком данные исследований говорят об отсутствии статистически значимых или убедительных различий между протоколами с использованием двух типов аналогов ГнРГ (H. Al-Inany и соавт., 2016; C. Lambalk и соавт., 2017; M. Toftager и соавт., 2017). Нужны дополнительные исследования, чтобы лучше понять, была ли более высо-

кая частота беременности и родов живым ребенком в группе агониста ГнРГ чистой случайностью в исследовании BEYOND. Такие исследования потребуют большей выборки, чтобы иметь достаточную для выявления потенциальных различий в частоте развивающейся беременности и родов живым ребенком статистическую мощность.

Хотя исследование BEYOND проводилось в Европе, данные по эффективности и безопасности фоллитропина дельта при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ могут быть применимы и к неевропейским популяциям, поскольку имеется выраженное сходство между данными по эффективности и безопасности в группе использования антагониста в данном ис-

Рис. 5. Краткое описание исследования BEYOND.

Первое РКИ, в котором изучаются клинические результаты применения фоллитропина дельта в индивидуально подобранный фиксированной ежедневной дозе в рамках протокола с использованием либо агониста, либо антагониста ГнРГ



следовании и в предшествующих исследованиях фоллитропина дельта фазы III, в которых применялись протоколы с антагонистами ГнРГ, в Европе и в других регионах мира (исследование ESTHER-1) и в Азии (исследования STORK и GRAPE); A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021. Популяции исследований BEYOND и ESTHER-1 имели очень близкие исходные характеристики пациенток, в то время как в азиатских исследованиях популяции были немного моложе, с более низкой средней массой тела и слегка более высоким исходным уровнем АМГ. Среднее количество полученных ооцитов (9,6) в исследовании BEYOND в группе антагониста ГнРГ было сходным с данными исследований ESTHER-1 и GRAPE (10,0 ооцитов в обоих исследованиях в группах фоллитропина дельта) и несколько выше, чем в японской популяции в исследовании STORK (7,2); A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021. Частота родов живым ребенком после стимуляции яичников индивидуально подобранный дозой фоллитропина дельта и переноса свежей бластоцисты составляла 29,8% в исследовании ESTHER, 23,5% в исследовании STORK и 31,3% в исследовании GRAPE (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021).

Кроме того, данные исследования BEYOND подтверждают предварительные данные исследования фазы II RAINBOW, в котором фоллитропин дельта в индивидуально подобранный дозе использовали в рамках протокола с агонистом ГнРГ. В исследовании RAINBOW в группе фоллитропина дельта среднее количество полученных ооцитов составляло 12,5 (по сравнению со средним количеством 11,1 в группе агониста исследования BEYOND), а частота родов живым ребенком после пере-

носа свежей бластоцисты составляла 43% (M. Fernández Sánchez и соавт., 2022, 2023).

Важно подчеркнуть, что в исследовании BEYOND женщины с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (потенциально высокий ответ) исключались, поскольку известно, что протокол с использованием агониста ГнРГ повышает риск СГЯ, особенно у женщин с потенциально высоким ответом (The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation и соавт., 2020). В отличие от этого ограничений по уровню АМГ в исследованиях фоллитропина дельта фазы III, в которых использовали протокол с антагонистом ГнРГ, не было. Тем не менее частота отмен цикла вследствие избыточного ответа яичников и частота СГЯ были выше в группе антагониста в исследовании BEYOND, чем в исследованиях ESTHER-1, STORK и GRAPE, отчасти потому, что отмена цикла выполнялась при наличии ≥ 25 фолликулов диаметром ≥ 12 мм (по сравнению с 35 фолликулами диаметром ≥ 12 мм в других исследованиях) и что использование для индукции окончательного созревания фолликулов агониста ГнРГ в исследовании BEYOND не допускалось, но его можно было использовать в других исследованиях, если в конце стимуляции наблюдалось ≥ 25 фолликулов диаметром ≥ 12 мм или если исследователь полагал, что имеется риск СГЯ. В исследовании BEYOND частота СГЯ в группе антагониста ГнРГ могла быть ниже, если бы допускалось использование агониста ГнРГ для индукции; однако это бы осложнило интерпретацию любых потенциальных различий в ответе яичников между двумя группами. В настоящее время использование протокола с антагонистом ГнРГ с индукцией посредством агониста ГнРГ и замораживание всех бластоцист, отобранных согласно жестким критериям, являются стандартной практикой. Протокол с использованием

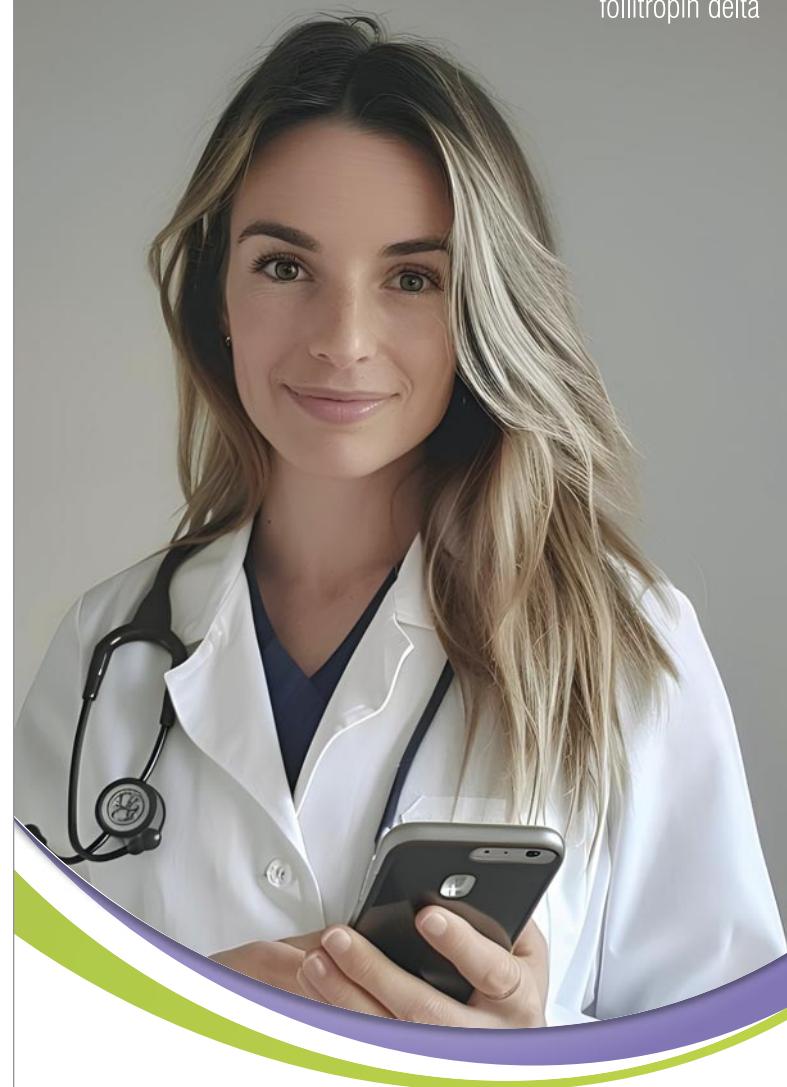
антагониста сокращает также продолжительность и сложность цикла лечения, снижая тем самым физическое и психосоциальное бремя, ложащееся при лечении на пациентку (M. Toftager и соавт., 2018).

Вторичный анализ до трех циклов стимуляции в исследованиях ESTHER-1 и 2 показал, что индивидуально подобранная доза фоллитропина дельта статистически значимо снижает риск умеренного/тяжелого СГЯ и/или необходимость профилактических вмешательств по сравнению со стандартным фоллитропином альфа. Наибольшая польза наблюдалась у участниц с уровнем АМГ \geq 25,35 пмоль/л (самый высокий quartиль). В этой группе у 11,8% участниц, получавших фоллитропин дельта в индивидуально подобранный дозе, наблюдался умеренной тяжести/тяжелый СГЯ и/или требовались профилактические вмешательства по сравнению с 22,1% участниц, получавших стандартную терапию фоллитропином альфа (отношение шансов 0,47; 95% ДИ 0,26–0,86; $p=0,012$); M. Fernández-Sánchez и соавт., 2019.

Ограничения

Имеются некоторые ограничения в отношении того, как можно интерпретировать данные исследования BEYOND. Даже если предполагать, что эффективность и профиль безопасности фоллитропина дельта будут одинаковыми в разных популяциях (как обсуждалось ранее), в исследование BEYOND были включены только европейские пациентки. Поскольку исследование BEYOND было поисковым, данные показывают лишь, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранный дозе одинаково эффективен и безопасен при использовании в рамках протокола с агонистом и антагонистом ГнРГ у женщин в возрасте 18–40 лет и с уровнем АМГ \leq 35 пмоль/л в отношении яичникового ответа. Исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить различия в других показателях эффективности (т.е. в частоте развивающейся беременности и частоте родов живым ребенком). Кроме того, поскольку женщин с уровнем АМГ $>$ 35 пмоль/л исключали из исследования BEYOND, врачи должны по-прежнему с осторожностью использовать протокол с агонистом ГнРГ у пациенток с уровнем АМГ $>$ 35 пмоль/л вследствие более высокого риска избыточного яичникового ответа и СГЯ. Хотя уровень АМГ от 25 до 35 пмоль/л в исследовании BEYOND отмечался менее чем у 20% пациенток, для идентификации женщин с поликистозной морфологией яичников можно использовать более низкое предельное значение уровня АМГ $>$ 23 пмоль/л, указывающее на диагноз «синдром поликистозных яичников» (A. Dietz de Loos и соавт., 2021). Тем не менее мы не знаем, каков риск СГЯ среди участниц исследования BEYOND с уровнем АМГ 23–35 пмоль/л, поскольку не планировали субанализ данных участниц с исходным уровнем АМГ 23–35 пмоль/л или участниц с диагнозом «синдром поликистозных яичников».

Процедуру двойного переноса бластоцитов важно учитывать, поскольку она влияет на показатели здоровья новорожденных, зависящие от того, является ли бере-



Рековель®

Первый человеческий рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон с утвержденным алгоритмом дозирования, разработанный для прогнозируемого овариального ответа.*

- Фиксированная доза на протяжении всего цикла стимуляции
- Доказанный уровень эффективности и безопасности*

Форма выпуска: 12 мкг / 36 мкг / 72 мкг в виде шприц-ручки

Рековель ОХЛП ЛП-Н-(000311)-(РГ-РУ) от 25.03.2024.

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания.

Перед применением ознакомьтесь с ОХЛП.

Общая характеристика лекарственного препарата Рековель (ОХЛП) доступна на сайте www.Ferring.ru или на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org/>.

*Nyboe Andersen A, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу:
ООО «Ферринг Фармасетикалз»
115054, Россия, Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.
Тел.: +7(495) 287-03-43, Факс: +7 (495) 287-03-42

RU-RMMH-2500001

менность одноплодной или многоплодной. Двойной перенос бластоцист допускался для участниц ≥ 38 лет без бластоцист хорошего качества. В исследовании BEYOND родилась одна пара близнецов в результате двойного переноса бластоцист. Все остальные пары близнецов были результатом переноса одной бластоицы.

В настоящее время стандартной практикой являются использование агониста ГнРГ для индукции окончательного созревания фолликулов и замораживание всех бластоцист в качестве профилактической меры для женщин с высоким ответом и риском СГЯ; однако в исследовании BEYOND это не допускалось, поскольку могло осложнить интерпретацию первичной конечной точки, как обсуждалось выше. Хотя за результатами переноса криоконсервированных бластоцист наблюдения в исследовании BEYOND не велось и совокупная частота родов живым ребенком и показатели новорожденных после переноса криоконсервированных бластоцист неизвестны, врачи должны, используя для индукции окончательного созревания фолликулов агонист ГнРГ, помнить о пациентках с потенциальным высоким ответом, чтобы повысить вероятность беременности и снизить риск СГЯ, используя перенос криоконсервированных бластоцист.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

У женщин с уровнем АМГ≤35 пмоль/л фоллитропин дельта в фиксированной ежедневной дозе (индивидуально подобранный в зависимости от массы тела и уровня АМГ) приводил к статистически значимо большему количеству ооцитов при заборе, когда использовался как часть протокола с агонистом ГнРГ, по сравнению с использованием в рамках протокола с антагонистом ГнРГ (рассчитанное среднее различие 1,3), и частота развивающейся беременности и родов живым ребенком после первого цикла переноса свежей бластоциты была выше (на 7%) при использовании в рамках протокола с агонистом по сравнению с протоколом с антагонистом (хотя это различие не было статистически значимым). Кроме того, не было выявлено дополнительных сигналов по безопасности и дополнительного риска СГЯ при использовании фоллитропина

Литература / References

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001750.
 2. Arce JC, Nyboe Andersen A, Fernandez-Sanchez M et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antiMullerian hormone-stratified, doseresponse trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102:1633-1640.e5.
 3. Bosch E, Havelock JON, Martin FS et al. Folitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online* 2019;38:195-205.
 4. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P et al. Follicular and endocrine dose responses according to antiMullerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:902-12.
 5. Cetrotide SmPC. Cetrotide (Cetrorelix Acetate) 0.25 mg Powder and Solvent for Solution for Injection Summary of Product Characteristics. Darmstadt, Germany: Merck, 2009. www.medicines.org.uk/emc/product/1605 (May 2023, date last accessed).
 6. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26:3123-9.
 7. Dietz de Loos A, Hund M, Buck K et al. AntiMullerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril* 2021;116:1149-57.
 8. Feichtinger M, Karlstrom PO, Olofsson JI et al. Weekend-free scheduled IVF/ICSI procedures and single embryo transfer do not reduce live-birth rates in a general infertile population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1423-9.

дельта в индивидуально подобранный дозе в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ. Профиль безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранный дозе был сходным при использовании в рамках протоколов с агонистом и антагонистом ГнРГ. На показатели здоровья новорожденных стимуляция яичников фоллитропином дельта не влияла.

Дополнительные данные доступны в онлайн-версии журнала «Human Reproduction».

Доступность данных. Данные, на которых основана данная статья, могут быть предоставлены по разумному запросу, направленному автору для переписки.

Благодарности. Авторы хотели бы выразить благодарность участникам исследования, а также вспомогательному персоналу всех центров исследования.
Acknowledgements. The authors would like to thank the trial participants as well as the support staff at each site.

Финансирование. «Ферринг Фармасетикалз А/С», Кastrуп, Дания.

Funding. Ferring Pharmaceuticals A/S, Kastrup, Denmark.

Конфликт интересов. Erling Ekerhoff, Eleonora Porcu и Michael Schenk не имеют конкурирующих интересов. Anja Pinborg получала финансовую поддержку исследований от компаний «Ферринг» и «Гедеон Рихтер» и гонорары или оплату консультаций от компаний «Преглем», «Ново Нордикс», «Ферринг», «Гедеон Рихтер», «Крайс», «Мерк А/С». Ben Cohen получал гонорары за консультации от компаний «Ферринг» и «Мерк», а его отец получил от компании «Ферринг» средства на возмещение расходов, связанных с набором пациенток в исследование. Moritz B. Suerdieck получал финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» и был членом совета директоров компании «Ферти ПРОТЕКТ э. В.» до 2023 г. Jesper Smeele получал гонорары или оплату консультаций от компаний «Ферринг» и «Мерк» и финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компаний «Ферринг», «Мерк» и «ГудЛайф». Terje Soerdel получал средства на оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» за посещение конгресса и был членом экспернского совета компании «Мерк». Yoel Shufaro получал гранты/средства на поддержку исследований от компании «Ферринг» и финансирование на посещение конгресса профессионального общества от компании «Мерк». Rita Lobo и Philippe Pinton являются сотрудниками компании «Ферринг Фармасетикалз». Philippe Pinton является членом совета директоров компании «ФармаБиом» и владеет акциями компании «Такседа Фармасьютикалз».

Conflict of interest. E.E., M.B.S. have no competing interests. A.P. has received research support from Ferring, and Gedeon Richter, and honoraria or consultation fees from Preglem, Novo Nordisk, Ferring, Gedeon Richter, Cryos, Merck A/S. B.C. has received consulting fees from Ferring and Merck, and his department received fees from Ferring to cover the costs of patient enrolment. M.B.S. has received support to attend meetings and/or travel from Ferring, and was a board member for FertiPROTEKT e. V until 2023. J.S. has received honoraria or consultation fees from Ferring and Merck, and support for attending meetings and/or travel from Ferring, Merck, and GoodLife. T.S. has received support/travel expenses from Ferring for attending a congress meeting, and participated in an advisory board for Merck. Y.S. has received grants/research support from Ferring and support to attend a professional society congress meeting from Merck. R.L. and P.P. are employees of Ferring Pharmaceuticals. P.P. is a BOD member of PharmaBiome and owns stocks of Takeda Pharmaceuticals.

Оригинальная статья: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenk M., Shufaro Y., Smeenk J., Stuerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. Human Reproduction. 2024; 39 (7): 1481–1494. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa092>

License. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

9. Fernández Sánchez M, Larsson P, Serrano MF et al. Live birth rates following individualized dosing algorithm of follitropin delta in a long GnRH agonist protocol. *Reprod Biol Endocrinol* 2023;21:45.
10. Fernández Sánchez M, Višnová H et al.; Rainbow Study Group. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod* 2022;37:1161-74.
11. Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A et al., ESTHER-1 and ESTHER-2 Study Group. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online* 2019;38:528-37.
12. Follitropin Delta SmPC. Rekovelle 72 microgram/2.16 mL Solution for Injection in a Pre-Filled Pen. West Drayton, UK: Ferring Pharmaceuticals, 2021. www.medicines.org.uk/emc/product/10353/smfp (May 2024, date last accessed).
13. Golan A, Ron-El R, Herman A et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
14. Gonapeptyl SmPC. Gonapeptyl (Triptorelin Acetate) 0.1 mg/mL Product Monograph. West Drayton, UK: Ferring Pharmaceuticals. 2019. www.medicines.org.uk/emc/product/2229/smfp (May 2023, date last accessed).
15. Havelock J, Aaris Henningsen A-K, Mannaerts B, Arce J-C; ESTHER-1 and ESTHER-2 Trial Groups. Pregnancy and neonatal outcomes in fresh and frozen cycles using blastocysts derived from ovarian stimulation with follitropin delta. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:2651-61.
16. Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2021;42:909-18.
17. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560-79.
18. Laven JS, Mulders AG, Visser JA et al. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318-23.
19. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC et al., ESTHER-1 Study Group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017;107:387-396.e4.
20. Nelson SM, Larsson P, Mannaerts B et al. Anti-Mullerian hormone variability and its implications for the number of oocytes retrieved following individualized dosing with follitropin delta. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:719-26.
21. Olsson H, Sandstrom R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol* 2014;54:1299-307.
22. Olsson H, Sandstrom R, Bagger Y. Dose-exposure proportionality of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH), FE 999049, derived from a human cell line, with comparison between Caucasian and Japanese women after subcutaneous administration. *Clin Drug Investig* 2015;35:247-53.
23. Pigny P, Merlen E, Robert Y et al. Elevated serum level of anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957-62.
24. Qiao J, Zhang Y, Liang X et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod* 2021;36:2452-62.
25. Rose TH, Roshammar D, Erichsen L et al. Population pharmacokinetic modelling of FE 999049, a recombinant human follicle-stimulating hormone, in healthy women after single ascending doses. *Drugs R D* 2016;16:173-80.
26. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C et al. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1085-97.
27. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation; Bosch E, Broer S, Griesinger G et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa009.
28. Toftager M, Bogstad J, Lössl K et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod* 2017;32:556-67.
29. Toftager M, Sylvest R, Schmidt L et al. Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1,023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols. *Fertil Steril* 2018;109:154-64.
30. Tremellen KP, Lane M. Avoidance of weekend oocyte retrievals during GnRH antagonist treatment by simple advancement or delay of hCG administration does not adversely affect IVF live birth outcomes. *Hum Reprod* 2010;25:1219-24.
31. Vembu R, Reddy NS. Serum AMH level to predict the hyper response in women with PCOS and non-PCOS undergoing controlled ovarian stimulation in ART. *J Hum Reprod Sci* 2017;10:91-4.
32. Višnová H, Papaleo E, Sánchez Martín F et al. Clinical outcomes of potential high responders after individualized FSH dosing based on anti-Mullerian hormone and body weight. *Reprod Biomed Online* 2021;43:1019-26.
33. Yang R, Guan Y, Perrot V et al. Comparison of the long-acting GnRH agonist follicular protocol with the GnRH antagonist protocol in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2021;38:2027-37.

Поступила в редакцию: 12.12.2024

Поступила после рецензирования: 24.12.2024

Принята к публикации: 16.01.2025

Received: 12.12.2024

Revised: 24.12.2024

Accepted: 16.01.2025



«Ренессанс репродуктивных потерь», или Новые возможности преодоления неудач имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Л.М. Михалева², Е.С. Силантьева³, Е.Д. Долгов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

³Клинический госпиталь «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя», Лапино, Московская обл., Россия

[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Одним из наиболее актуальных и вместе с тем до конца не решенных вопросов современной репродуктивной медицины являются ранние репродуктивные потери. В настоящее время доказано, что равнозначные роли в реализации репродуктивных неудач играет как эмбриональный, так и эндометриальный фактор. Дисфункция эндометрия, фиброз и нарушение его рецептивности/селективности являются основными причинами эндометрий-ассоциированных репродуктивных потерь, которые наиболее часто встречаются у пациенток с морфологически верифицированным хроническим эндометритом (ХЭ). К настоящему моменту в мире отсутствуют критерии градации ХЭ в зависимости от его степени выраженности. В статье освещены новые подходы к стратификации ХЭ в зависимости от степени выраженности, а также возможности патогенетически оправданной терапии на основе отечественных и международных данных.

Ключевые слова: репродуктивные потери, неудачи имплантации, эндометриальный фактор, хронический эндометрит, физиотерапия, антифиброзная терапия, бовгидралуронидаза азоксимер.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Долгов Е.Д. «Ренессанс репродуктивных потерь», или Новые возможности преодоления неудач имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 66–72. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00571

"Renaissance of reproductive losses", or New possibilities for overcoming implantation failures associated with chronic endometritis

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinskii¹, Lyudmila M. Mikhaleva², Elena S. Silantieva³, Evgenii D. Dolgov¹

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

³Clinical Hospital "Lapino-1" of the group of companies "Mother and Child", Lapino, Moscow Region, Moscow, Russia

[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Early reproductive losses represent one of the most relevant but unresolved issues of today's reproductive medicine. To date, it has been proven that embryonic and endometrial factors play equal roles in realization of reproductive failures. Endometrial dysfunction, fibrosis, impaired endometrial receptivity/selectivity are the main causes of the endometrium-associated reproductive losses, which are most common in patients with the morphologically verified chronic endometritis (CE). To date, the world lacks the criteria for CE grading based on its severity. The paper reports new approaches to CE stratification based on severity, as well as options for pathogenetically justified therapy, based on domestic and international data.

Keywords: reproductive losses, implantation failures, endometrial factor, chronic endometritis, physical therapy, antifibrotic therapy, bovine hyaluronidase azoximer.

For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Mikhaleva L.M., Silantieva E.S., Dolgov E.D. "Renaissance of reproductive losses", or New possibilities for overcoming implantation failures associated with chronic endometritis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 66–72 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00571

Проблема репродуктивных потерь в XXI веке

«Материнское счастье...» Что же заложено в этом простом и одновременно одном из самых загадочных феноменов в жизни человека? Каждая женщина ответит на этот вопрос по-разному, однако все будет сводиться к единому объяснению: материнское счастье – это возможность сначала увидеть заветные «две полоски», затем успешно выносить ребенка и услышать первый крик своего небольшого, но такого долгожданного «чуда». С другой стороны, материнство – это не только рождение детей, это достижения и ошибки, об-

ретения и потери, праздники и будни, огромные усилия. Безусловно, вектор развития репродуктивной медицины в XXI в. привел нас к пониманию того, что намного легче и эффективнее предотвращать развитие неблагоприятных исходов гестации, чем справляться с их последствиями. В частности, прямым отражением этого является существенное снижение материнской смертности в Российской Федерации за первую четверть XXI в. за счет активного внедрения в повседневную практику стратегии перинатального риска и трехуровневой системы здравоохранения [1]. Однако, не-

смотря на все инновационные внедрения и то, что мы научились эффективно предотвращать управляемые причины материнской смертности, нам не удалось решить не менее важную проблему современной репродуктивной медицины – проблему ранних репродуктивных потерь (РРП).

Глобально репродуктивные потери (РП) можно статифицировать на две основные группы: возникшие в ходе спонтанно наступившей гестации или же в ходе использования различных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако суть данных вариантов РРП едина и заключается в дефектной имплантации, которая может быть обусловлена как особенностями эмбриона (хромосомные аномалии, генные нарушения и др.), так и эндометриальными нарушениями, значение которых сегодня существенно превалирует. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, ежегодно в мире отмечается более 23 млн РРП, а каждую минуту прерывается 44 беременности, при этом совокупный риск РП достигает 15,3%. Более того, неудачи имплантации наносят значимый экономический ущерб мировой системе здравоохранения: только в Великобритании ежегодно тратится 471 млн фунтов стерлингов, а общемировые затраты остаются колоссальными и не могут быть подвергнуты объективной оценке [2]. Вместе с тем важно отметить ключевые факторы риска РРП, обуславливающие столь высокие показатели их распространенности в мире [2, 3]:

- возраст (матери) женщины более 35 лет;
- возраст мужа более 40 лет;
- ожирение;
- дефицит массы тела;
- хронический стресс;
- вредные привычки;
- неблагоприятные условия труда.

При этом важно отметить, что в последнее время отмечается особая роль адекватного морффункционального состояния эндометрия в поддержании процесса имплантации. Так, по результатам крупного исследования, проанализировавшего исходы более 15 тыс. беременностей, наступивших в ходе использования ВРТ, было выявлено, что снижение толщины эндометрия на каждый 1 мм ассоциировано с повышением риска имплантационных неудач на 22% [3]. Нарушение гистоархитектоники эндометрия (уменьшение толщины, фиброз, воспалительные изменения) приводит к нарушению эмбрио-децидуальных взаимодействий за счет ослабления биосенсоринга эмбриона и нарушения экспрессии важнейших генов имплантации [4]. Одной из главных причин РП на фоне эндометриальной дисфункции, способствующих развитию представленных изменений гистоархитектоники эндометрия, безусловно, является хронический эндометрит (ХЭ).

ХЭ представляет собой недооцененную проблему современной гинекологии ввиду значительного всплеска частоты внутриматочных вмешательств (особенно раздельных диагностических выскабливаний слизистой оболочки полости матки). Негативным отражением

этого служит «бесплодие неясного генеза» или «рецидивирующие неудачи имплантации», поскольку в ходе комплексного обследования определить основную причину недостижения цели не удалось. Однако часто клиницисты могут недооценивать значение латентного или малосимптомного воспаления эндометрия в реализации РП и упустить его из виду. Согласно результатам исследования A. Morimune и соавт. (2021 г.) было доказано, что наличие морфологически верифицированного ХЭ статистически значимо повышает риск самоизвольного абортов ($p<0,03$) и снижает вероятность живорождения ($p<0,03$) и доношенной беременности ($p<0,001$) [5]. Исходя из этого не остается никаких сомнений в актуальности проблемы ХЭ и его роли в реализации РП. В этой связи необходимо рассмотреть современные стратегии ведения пациенток с ХЭ и отметить современные и персонифицированные стратегии их клинического менеджмента в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

ХЭ: особенности клинического менеджмента

Согласно классическим представлениям, ХЭ – это локализованное латентное воспаление слизистой оболочки полости матки, характеризующееся наличием отека, повышенной плотностью стромальных клеток, диссоциированным созреванием эпителиальных клеток и фибробластов стромы, а также наличием плазмоклеточного инфильтрата в строме [6]. При этом указанные выше альтерации неизбежно приводят к нарушению рецептивности/селективности эндометрия, способствующей нарушению уже упомянутого биосенсоринга эмбриона [7]. Глобальная распространенность ХЭ среди пациенток с бесплодием составляет 2,8–50,6%, а в когорте женщин с повторными РП достигает 14–30,3% [8].

Вместе с тем наибольшей проблемой является клиническая латентность ХЭ. В настоящее время доказано, что ХЭ проявляется рядом типичных и нетипичных симптомов. К первым относятся хроническая тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, диспареуния, патологические выделения из влагалища, при этом атипичная симптоматика представлена развитием рецидивирующего цистита, вагинита и дискомфорта в желудочно-кишечном тракте [9]. Таким образом, клиническая палитра ХЭ мало о чем говорит, и особую актуальность приобретает наличие РП и/или внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Ключевые морфологические изменения эндометрия на фоне ХЭ, ассоциированные с неудачами имплантации [10–14]:

- Снижение колонизации полости матки полезными лактобактериями. Доказано, что абсолютное преобладание лактобацилл (>90%) напрямую коррелирует с успешной имплантацией, а активация условно-патогенной флоры, в свою очередь, ассоциирована с РП и снижением показателя живорождения.

- Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли а.

Рис. 1. LIGHT-режим патогенетически оправданной терапии ХЭ.
Fig. 1. LIGHT mode of pathogenetically justified therapy of chronic endometritis.



Рис. 2. MIDDLE-режим патогенетически оправданной терапии ХЭ.
Fig. 2. MIDDLE mode of pathogenetically justified therapy of chronic endometritis.



- Снижение экспрессии ИЛ-11,участвующего в регуляции имплантации и адекватной инвазии трофобласта.
- Развитие дисбаланса Т-хелперов 1 и 2-го типа.
- Активация рекрутинга цитотоксических Т- (CD-8) и В-лимфоцитов (CD-20).

Рис. 3. STRONG-режим патогенетически оправданной терапии ХЭ.
Fig. 3. STRONG mode of pathogenetically justified therapy of chronic endometritis.



- Накопление в строме плазматических клеток CD-138), отражающих хронический воспалительный процесс.

Вместе с тем, согласно результатам недавнего мета-анализа M. Mazloomi и соавт. (2025 г.), была доказана значимая роль нарушения экспрессии ИЛ-33 в реализации повторных РП. Установлено, что снижение концентрации и наличие полиморфизма GG в гене ИЛ-33 были ассоциированы со значимым увеличением риска повторных РП (относительный риск -0,45; 95% доверительный интервал -0,67–-0,23) [15].

Таким образом, патогенетические особенности реализации ХЭ носят мультифакториальный характер и включают как дисбиоз полости матки, так и аномальную экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, препятствующих адекватной имплантации. В этой связи важно отметить, что ХЭ является сугубо морфологическим диагнозом и должен верифицироваться в ходе гистологической оценки. Вместе с тем наиболее чувствительным маркером ХЭ являются именно плазматические клетки (CD-138), обнаружение которых в настоящее время представляет собой «золотой стандарт» диагностики. Необходимо отметить, что долгое время необходимое количество CD-138 для постановки диагноза не было определено. Ранее полагалось, что обнаружение лишь 1 клетки в 10 полях зрения было достаточным для морфологической верификации ХЭ, однако данный критерий нередко мог приводить к гипердиагностике заболевания [16]. Недавно было доказано, что наибольшей диагностической ценностью обладает обнаружение 5 и более плазмоцитов в 10 полях зрения, поскольку именно такая интенсивность воспалитель-

ной инфильтрации эндометрия ассоциирована с развитием РП ($p=0,007$) [17].

Особую актуальность имеют гистероскопические критерии ХЭ, определение которых также необходимо перед взятием биоптата эндометрия. Так, согласно собственным данным и международным рекомендациям, к гистероскопическим критериям ХЭ относятся [18, 35]:

- микрополипы эндометрия (до 1–2 мм);
- локальная или диффузная гиперемия эндометрия;
- стромальный отек с утолщением и побледнением ткани в фолликулярной фазе.

Небезынтересен тот факт, что микрополипоз эндометрия является наиболее патогномоничным симптомом ХЭ с высокой диагностической ценностью, которая достигает 93,4% [9]. Следует резюмировать, что объединение патоморфологических и гистероскопических критерий играет важную роль в эффективной верификации диагноза и ассоциировано со значимым повышением диагностической ценности каждого. Однако в настоящее время отсутствуют конкретные критерии градации степеней тяжести ХЭ, необходимой для осуществления эффективного клинического менеджмента пациенток данной когорты. В этой связи мы представляем собственную классификацию/стратификацию ХЭ 2025 г., основанную на результатах гистероскопического и иммуногистохимического исследования, которая поможет клиницисту оценить степень тяжести заболевания на основе международных критериев его диагностики:

- ХЭ минимальной степени выраженности верифицируется при обнаружении 5–10 CD-138 в 10 полях зрения и/или 1 из 3 гистероскопических критериев ХЭ.
- ХЭ умеренной степени выраженности верифицируется при обнаружении 10–20 CD-138 в 10 полях зрения и/или 2 из 3 гистероскопических критериев ХЭ.
- ХЭ тяжелой степени выраженности верифицируется при обнаруже-

нии более 20 CD-138 в 10 полях зрения и/или 3 из 3 гистероскопических критериев ХЭ.

Персонификация клинического менеджмента ХЭ

Современные стандарты лечения ХЭ прежде всего подразумевают комплексный подход. Согласно современным международным данным, основными подходами к лечению ХЭ являются:

- антибактериальная терапия (АБТ) – только при обнаружении

доказанного или потенциально значимого инфекта [19–23];

- пробиотическая терапия [24, 25];
- физиотерапевтическое лечение;
- антифиброзная терапия (АФТ).

При этом важно отметить, что физиотерапевтическое лечение и АФТ являются наиболее значимыми стратегиями патогенетически оправданной адьювантной терапии ХЭ. Данные варианты терапии приобретают особую актуальность после редукции этиотропного фактора (при его наличии) или же мо-

ЛОНГИДАЗА®
Бовгидронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА

3000 МЕ

ЛОНГИДАЗА®
Бовгидронидаза азоксимер

Суппозитории вагинальные и ректальные
10 суппозиториев

Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности болевого синдрома в 2 раза при эндометриозе и аденомиозе¹
- ◆ уменьшению воспалительных и спаечных процессов в малом тазу²
- ◆ повышению эффективности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ повышению шансов на наступление беременности⁴



ООО «НПО Петровакс Фарм»
142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамшина М.Б., Духин А.О., Токтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанава Ю.С. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом // Трудный пациент. 2020; № 4, том 18: стр. 34–40.

² Смирнова Л.Е., Умаканова М.М., Торчинов А.М. Профилактика и лечение спаечной болезни органов малого таза у женщин на фоне обострения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Медицинский вестник. 2008; № 28 (455).

³ Тризна Е.Ю., Байданина Д.Р., Виницкий А.А., Каимов А.Р. Влияние *in vitro* изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгидронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. <https://doi.org/10.3909/0869-2092-2020-83-2-38-44>.

⁴ Круглова В.А., Болотова Е.В., Дунинкова А.В. и др. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста // Врач. 2022; 33 (8): 62–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>.

гут использоваться изолированно, минуя этап АБТ (при отсутствии инфекта). Основываясь на результатах ряда клинических исследований, важно отметить, что в настоящее время в арсенале клинициста имеется полноценный спектр физиотерапевтических методов лечения ХЭ (электроимпульсная терапия и лекарственный электрофорез, ультразвуковая и магнитотерапия), основными эффектами которых являются [26, 27]:

- индукция саногенетических механизмов;
- редукция воспалительных изменений эндометрия;
- модуляция локального иммунного ответа;
- стимуляция неоангиогенеза;
- активация регенераторного потенциала эндометрия;
- улучшение перфузии эндометрия.

Вместе с тем АФТ с использованием бовгигалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) оказывает синергичный эффект за счет редуцирования последствий латентного воспаления в виде фиброза эндометрия и аномального цитокинового профиля. Так, согласно результатам ряда отечественных и международных исследований, использование АФТ реализует целый ряд патогенетически оправданных эффектов, включая [28–31]:

- снижение выраженности плазмоцитарной инфильтрации;
- снижение выраженности фиброза;
- нормализацию перфузионных показателей эндометрия и его пролиферативного потенциала;
- повышение биодоступности и эффективности АБТ (при ее необходимости).

Суммационным результатом всех отмеченных эффектов АФТ является повышение частоты наступления клинической беременности, а также успешной имплантации и живорождения как в естественном цикле, так и в ходе использования ВРТ.

Литература / References

1. Предиктивное акушерство. Под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. Predictive obstetrics. Edited by V.E. Radzinsky, S.A. Knyazev, I.N. Kostin. Moscow: Editorial Board of the StatusPraesens Journal, 2021 (in Russian).
2. Quenby S et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021;397(10285):1658–67.
3. Yang AM, Xu X, Han Y et al. Risk factors for different types of pregnancy losses: analysis of 15,210 pregnancies after embryo transfer. *Frontiers Endocrinol* 2021;(12):683236.
4. Annual Capri Workshop Group. Early pregnancy loss: the default outcome for fertilized human oocytes. *J Assisted Reprod Gen* 2020;37(5):1057–63.
5. Morimune A, Kimura F, Nakamura A et al. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol* 2021;85(3):e13357.
6. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician* 1995;52(1):217–22.
7. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):37–43. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825a6bc9
8. Li J et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Frontiers Cell Dev Biol* 2023;(11):1088586.
9. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril* 2020;13(4):250.
10. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):684–703.
11. Petrova MI, Lievens E, Malik S et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Frontiers Physiol* 2015;(6):129628.
12. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометrite и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):139–46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139–146
Dikke G.B., Ostremensky V.V. Immune status impairment in chronic endometritis and experience of its correction by means of local cytokine therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(9):139–46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139–146 (in Russian).
13. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. и др. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4):69–77.
Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kleshchev M.A., et al. Endometrial dysfunction: algorithm of histological and immunohistochemical study. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;64(4):69–77 (in Russian).

Важно отметить, что в настоящее время отсутствуют регламентированные персонифицированные стратегии патогенетически оправданной терапии ХЭ. Ниже представлены основанные на результатах собственного опыта авторские практические схемы патогенетически оправданной терапии исходя из степени тяжести ХЭ в 3 режимах: light, middle и strong (М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева, Е.Д. Долгов, 2025); рис. 1–3.

Заключение

Резюмируя сказанное, важно отметить, что РРП по-прежнему остаются нерешенной проблемой современной репродуктивной медицины. Данные крупных международных исследований демонстрируют высокую актуальность эндометриального фактора в реализации неудач имплантации, основной причиной которого, к сожалению, служит персистирующее аномальное воспаление слизистой оболочки полости матки.

Вместе с тем особым и, пожалуй, наиболее контроверсионным вопросом остается лечение ХЭ, которое должно быть комплексным и патогенетически оправданным. В настоящее время стало очевидно, что АБТ не является панацеей и должна использоваться только при обнаружении доказанного/потенциально значимого инфекта. В этой связи особую актуальность приобрели адьювантные стратегии патогенетической терапии ХЭ, включая антифиброзное и физиотерапевтическое лечение, позволяющее улучшить исходы беременности и достичь долгожданного материнства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

14. Li Y, Yu S, Huang C et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril* 2020;113(1):187-196.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
15. Mazloomi M et al. Association of Interleukin-33 with Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Int J Fertil Steril* 2025.
16. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril* 2021;116(3):855-61.
17. Santoro A, Travaglino A, Inzani F et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines* 2023;11(6):1714.
18. Taylor M, Jenkins SM, Pillarisetti LS. Endometritis. [Updated 2023 Oct 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
19. Song D, He Y, Wang Y et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril* 2021;115(6):1549-56. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019
20. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril* 2021;115(6):1541-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.018
21. Duan H, Li X, Hao Y et al. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril* 2022;118(2):337-46. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.026
22. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2022;39(8):1797-813. DOI: 10.1007/s10815-022-02558-1
23. Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):2059.
24. Jafarabadi MN et al. Intravaginal probiotics before embryo transfer do not improve pregnancy rates in recurrent implantation failure cases: An RCT. *Int J Reprod BioMed* 2024; p.363-74.
25. Abdolmohammadi-Vahid S et al. P-395 Vaginal probiotics and vitamin D, as immunomodulatory approaches in improving the implantation and live birth in repeated implantation failure (RIF) women with imbalanced immune system. *Hum Reprod* 2024;39(Suppl.1): C. deae108.750.
26. Оразов М.Р. и др. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):20-4. Orazov MR et al. Repeated implantation failures: etiology and possibilities of physiotherapy. *Difficult patient*. 2020;18(8-9):20-4 (in Russian).
27. Зиновьева О.С. и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. *Медицинский альманах*. 2018;6(57):94-7. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-6-94-97 Zinovieva O.S. et al. Effect of combined placental therapy and infrared laser spectrum on hemodynamic disturbances in hypoplastic en-
- dometrium. *Medical almanac*. 2018; 6 (57): 94-7. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-6-94-97 (in Russian).
28. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология*. 2020;22(4):68-70. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(4):68-70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312 (in Russian).
29. Варганин Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглыамова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):5-16. Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Aglyamova D.R. The role of systemic therapy in infertility and failures of reproductive function. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1):5-16 (in Russian).
30. Trizna E et al. Improving the efficacy of antimicrobials against biofilm-embedded bacteria using bovine hyaluronidase azoximer (Longidaza®). *Pharmaceutics* 2021;13(11):1740.
31. Локшин В.Н., Аскар Е., Рыбина А.Н. и др. Опыт применения бовгидуруонидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации. *Акушерство и гинекология*. 2023; DOI: 10.18565/aig.2023.119 Lokshin V.N., Askar E., Rybina A.N., et al. Experience with the use of bovhyaluronidase azoximer in the complex treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; DOI: 10.18565/aig.2023.119 (in Russian).
32. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Хронический эндометрит на современном этапе: в фокусе внимания преодоление неудач имплантации. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(3):18-26. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00370 Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Chronic endometritis at the present stage: in focus on overcoming implantation failures. *Clinical review for general practice*. 2024;5(3):18-26. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00370 (in Russian).
33. Краснопольская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом. *Гинекология*. 2022;24(5):400-7. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892 Krasnopol'skaya K.V., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Dolgov E.D. Possibilities of overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis caused by chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):400-7. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892 (in Russian).
34. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Микромир, сыгравший злую шутку: дефектный микробиом и неудачи имплантации на фоне хронического эндометрита. *Women's Clinic*. 2024;(2-3):53-60. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Microworld that played a cruel joke: defective microbiome and implantation failures against the background of chronic endometritis. *Women's Clinic*. 2024;(2-3):53-60 (in Russian).
35. Женская консультация: руководство. Под ред. В.Е. Радзинского. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. Women's consultation: manual. Edited by V.E. Radzinsky. 4th ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача Клинического госпиталя «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: оooo-ooo2-7667-3231

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: оooo-ooo1-6709-5209

Поступила в редакцию: 23.01.2025

Поступила после рецензирования: 05.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

Elena S. Silantieva – Dr. Sci. (Med.), Clinical Hospital "Lapino-1", Lapino, Moscow Region. E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: оooo-ooo2-7667-3231

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: оooo-ooo1-6709-5209

Received: 23.01.2025

Revised: 05.02.2025

Accepted: 06.02.2025



Оригинальная статья

Новые методы ранней диагностики эмбриохориальной недостаточности

Д.К. Розикова^{✉1}, Г.А. Ихтиярова¹, Г.К. Каримова¹, Н.О. Наврузова¹, Н.Р. Абдиева²,
О.И. Ражабова²

¹ Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

² Азиатский международный университет, Бухара, Узбекистан

[✉]dili_4@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить причины репродуктивных потерь в I триместре и усовершенствовать методы их ранней диагностики.

Материал и методы. Дизайн – открытое независимое проспективное исследование. В исследование были включены 139 женщин, из них 1-ю группу составили 62 женщины с риском развития эмбриохориальной недостаточности, 2-ю – 57 женщин с ретрохориальной гематомой сроком гестации до 8 нед, 3-ю (контрольную) – 20 условно здоровых женщин со сроком гестации до 8 нед.

Результаты. Анализ указанных данных показывает, что беременные с высоким индексом массы тела – избыточной массой тела и ожирением – имеют большие репродуктивные потери по сравнению с беременными с нормальной массой тела. Достоверное снижение количества витаминов D, K и B₁₂ в группе беременных с эмбриохориальной недостаточностью основывалось на изменении микробиоты кишечника от нормобиоза до дисбиоза 3-й степени и нарушении их всасывания в кровь. Было доказано, что изменение микробиоты кишечника и влагалища до выраженного дисбиоза является одной из основных причин репродуктивных потерь.

Ключевые слова: эмбриохориальная недостаточность, репродуктивные потери, микробиота кишечника, дисбиоз влагалища, первый триместр.

Для цитирования: Розикова Д.К., Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К., Наврузова Н.О., Абдиева Н.Р., Ражабова О.И. Новые методы ранней диагностики эмбриохориальной недостаточности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 73–80. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00572

Original Article

New methods for early diagnosis of embryochorionic insufficiency

Dildora K. Rozikova^{✉1}, Gulchekhra A. Ikhtiyarova¹, Gulruk K. Karimova¹, Nilufar O. Navruzova¹, Nigina R. Abdiyeva², Oygul I. Radjabova²

¹ Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan;

² Asian International University, Bukhara, Uzbekistan

[✉]dili_4@mail.ru

Abstract

Aim. To study the causes of reproductive losses in the first trimester and improve methods for their early diagnosis.

Material and methods. The study included 139 women: group 1 consisted of 62 women at risk of developing embryochorionic insufficiency, group 2–57 women with retrochorial hematoma with a gestation period of up to 8 weeks, group 3 (control) included 20 conditionally healthy women with a gestation period of up to 8 weeks.

Results. Analysis of these data shows that pregnant women with a high body mass index – overweight and obesity – have greater reproductive losses compared to normal body weight. A significant decrease in the amount of vitamins D, K and B₁₂ in the group of pregnant women with embryochorionic insufficiency was based on a change in the intestinal microbiota from normobiosis to grade III dysbiosis and impaired absorption into the blood. It has been proven that changes in the intestinal and vaginal microbiota to severe dysbiosis are one of the main causes of reproductive losses.

Keywords: embryochorionic insufficiency, reproductive losses, early diagnosis, gut microbiota, vaginal dysbiosis.

For citation: Rozikova D.K., Ikhtiyarova G.A., Karimova G.K., Navruzova N.O., Abdiyeva N.R., Radjabova O.I. New methods for early diagnosis of embryochorionic insufficiency. Clinical review for general practice. 2025; 6 (2): 73–80 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00572

Введение

Проблема репродуктивных потерь в связи с ее широкой распространенностью в настоящее время особенно актуальна, оставаясь одной из ведущих в акушерстве. По мнению некоторых ученых, репродуктивные потери чаще наблюдаются у молодых беременных – до 20 лет или беременных старше 30 лет [1].

В современном акушерстве и гинекологии общепринятыми причинами репродуктивных потерь со стороны матери являются структурные аномалии матки, антифосфолипидный синдром, гормональные и метаболические нарушения [2].

В последние годы пристальное внимание акушеров-гинекологов, репродуктологов и патологоанатомов привлекают самые ранние сроки беременности – эмбриональный период от начала имплантации до конца 8-й недели после оплодотворения [3]. Эмбриохориальная недостаточность (ЭХН) реализуется при ранних менструальных abortах, спонтанных выкидышиах и неразвивающейся беременности в течение I триместра. Вследствие опережающего роста экстраэмбриональных структур (хориальный и желточный мешки, целомическая и амниотическая мембранны), составляющих вместе с децидуализированным близлежащим эндомет-

Таблица 1. Возрастное распределение женщин в обследованных группах, $M \pm m$
Table 1. Age distribution of women in the groups examined, $M \pm m$

Группы	18–24 года		25–44 года		Средний возраст, лет
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
ОГ, n=62	14	22,07±0,3	48	31,1±0,8	26,5±0,5
ГС, n=57	38	21,3±0,3	19	28,3±0,5	24,8±0,8
КГ, n=20	9	21,2±1,4	11	31,5±5,6	26,3±3,5

Примечание: $p>0,05$ – достоверных различий нет.

прием микроокружение эмбриона человека, а также наличия разнонаправленных диффузионных потоков эндометриальных и плацентарных белков в анаэробных условиях ЭХН существенно отличается в структурном отношении от хронической плацентарной недостаточности II и III триместров [4].

Таким образом, лечение ЭХН будет более эффективным, если комплексную терапию проводить с учетом причин, приводящих к ЭХН, и в периоды максимального роста и развития плода. Поиск дополнительных маркеров и разработка принципов выделения групп риска развития ЭХН для выбора дальнейшей терапии осложнений беременности в ранние сроки является конкретным шагом к восстановлению репродуктивного потенциала населения Узбекистана.

Цель – изучить причины репродуктивных потерь в I триместре и усовершенствовать методы их ранней диагностики.

Материал и методы

В исследование включены 139 беременных женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, а также с риском репродуктивных потерь. Согласно критериям включения/исключения были отобраны беременные, из которых сформированы 3 группы в сроке до 8 нед беременности:

- 1-я (основная – ОГ) – 62 беременные с риском развития ЭХН;
- 2-я (сравнения – ГС) – 57 беременных с ретрохориальной гематомой сроком гестации до 8 нед;
- 3-я (контрольная – КГ) – 20 условно здоровых беременных до 8 нед.

Критерии включения:

1. Беременные со сроком гестации до 8 нед с репродуктивными потерями в анамнезе (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность) с риском неразвивающейся беременности.

2. Пациентки с выявленной на ультразвуковом исследовании ретрохориальной гематомой со сроком гестации до 8 нед.

3. Пациентки, страдающие дисбиозом влагалища и кишечника, в сроке гестации до 8 нед.

4. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Беременность после 9 нед.

2. Пациентки, страдающие онкологическими заболеваниями, инфицированные ВИЧ.

3. Пациентки с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, требующими прерывания беременности.

Все обследованные женщины были замужем. Причем брак был неродственный у 137 (98%) и родственный – у 2 (2%).

Сельских пациенток в 1,4 раза больше, чем городских, при этом домохозяйки составили большую часть в трех группах данной популяции женщин.

Возраст менархе и характер менструальной функции достоверно не отличались в исследуемой группе и КГ. Средний возраст менархе составил 13±2,4 года. Все пациентки КГ и ГС имели регулярный 21–35-дневный менструальный цикл с продолжительностью менструации 3–7 дней.

Гинекологические заболевания имели в анамнезе более 70% всех обследованных пациенток. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Результаты

Клиническое исследование включало общий осмотр (характер телосложения, масса тела, характер оволосения) и изучение состояния пищеварительной системы. Лабораторное обследование включало изучение состояния системы гемостаза, бактериологическое исследование кала и изучение микробиоценоза влагалища с помощью анализа ФЕМОФЛОР-16. Ультрасонография органов малого таза осуществлялась с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 2 и 11 МГц на аппарате «Самсунг Медисон HS 50», работающем в реальном времени.

Первый этап исследования начался с проведения возрастного распределения беременных по группам (табл. 1).

В ОГ 22,5% – беременные в возрасте 18–24 лет, 77,5% – 25–44 лет. В ГС 66,7% – беременные в возрасте 18–24 лет, 33,3% – 25–44 лет. В КГ 45% – женщины в возрасте 18–24 лет, 55% – 25–44 лет. Результаты анализа показали, что в ОГ преобладали беременные в возрасте 25–44 лет, тогда как в ГС преобладали беременные женщины в возрасте 18–24 лет.

Анализ индекса массы тела (ИМТ) проводился между группами для определения причин репродуктивных потерь. Известно, что нарушение жирового обмена приводит к гормональному дисбалансу, нарушению микроциркуляции, изменениям в системе гемостаза, что, в свою очередь, может стать причиной репродуктивных потерь. Результаты антропометрического анализа между группами представлены в табл. 2.

Таблица 2. Антропометрические показатели беременных обследованных групп, $M \pm m$
Table 2. Anthropometric indicators of pregnant women in the groups examined, $M \pm m$

Группы	Средняя масса тела, кг	Средний рост, см	ИМТ по Кетле
ОГ (n=62)	67,06±2,6*	163,9±1,0	24,9±0,9*
ГС (n=57)	61,4±2,5*	161,1±0,9	23,7±0,3*
КГ (n=20)	55,7±8,3	161,2±4,3	21,3±2,6

* $p<0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к КГ.

Таблица 3. Анамнестические данные беременных обследованных групп, $M \pm m$ (%)
Table 3. Medical history data of pregnant women in the groups examined, $M \pm m$, %

Группы	Беременность	Роды	Число выкидышей			
			Неразвивающаяся беременность	Самопроизвольный аборт	Медицинский аборт	Срочные роды
ОГ (n=62)	3,3±0,2	2,1±0,1* ^Δ	53,2%	61,3%	9,6%	29%
ГС (n=57)	1,3±0,1	1,3±0,1	0	0	0	0
КГ (n=20)	2,6±1,2	2,6±1,2	0	0	0	0

* $p<0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к ГС и КГ.

Таблица 4. Анализ количества выкидышей по возрастным категориям, n (%)
Table 4. Analysis of the number of miscarriages by age groups, %

Число выкидышей	Возраст, лет	
	18–24	25–44
1	9 (14,5)*	20 (32,2)
2	4 (6,5)*	14 (22,6)
≥3	4 (6,5)*	11 (17,7)

* $p<0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к возрасту 25–44 года.

ИМТ по Кетле составил в ОГ $24,9 \pm 0,9$, в ГС – $23,7 \pm 0,3$ и в КГ – $21,3 \pm 2,6$ ($p<0,05$). По увеличению массы тела беременные в ОГ также лидировали по сравнению с ГС и КГ ($67,06 \pm 2,6$, $61,4 \pm 2,5$ и $55,7 \pm 8,3$ кг соответственно, $p<0,05$).

Также среди групп были изучены анамнестические данные беременных: количество беременностей и родов, числоabortов (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт, медикаментозный аборт, срочные роды). Результаты анализа представлены в табл. 3.

Число беременностей и родов составило $3,3 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,1$ соответственно, что обусловлено отбором в ОГ беременных с репродуктивными потерями в анамнезе. При этом у 53,2% беременных этой группы была неразвившаяся беременность, у 61,3% – самопроизвольные abortы, у 9,6% – медикаментозные abortы, у 29% – срочные роды. В ГС количество беременностей и родов было одинаковым – $1,3 \pm 0,1$ у женщин без репродуктивных потерь в анамнезе, но текущая беременность протекала с риском невынашивания беременности. В КГ вошли женщины без репродуктивных потерь в анамнезе, текущая беременность без осложнений, а количество беременностей и родов показало одинаковый результат – $2,6 \pm 1,2$.

При этом также было проанализировано число случаев невынашивания беременности по возрастным ка-

Таблица 5. Данные общего анализа крови у беременных обследованных групп, $M \pm m$
Table 5. Complete blood counts of pregnant women in the groups examined, $M \pm m$

Параметры	ОГ (n=62)	ГС (n=57)	КГ (n=20)
Гемоглобин, г/л	100,9±1,3* ^Δ	104,05±1,06 ^Δ	113,4±4,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,2±0,04*	3,3±0,03	3,5±0,2
Цветовой показатель	0,85±0,009	0,86±0,008	0,86±0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5±0,1	7,3±0,1	6,2±1,3
Палочкоядерные, %	6,03±1,3	5,01±0,2	4,8±1,2
Сегментоядерные, %	63,8±1,07	65,3±0,6	65,4±3,7
Эозинофилы, %	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,7
Базофилы, %	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Лимфоциты, %	25,3±0,5	24,9±0,6	25,7±3,2
Моноциты, %	3,7±0,2	3,9±0,2	3,3±1,7
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	199,01±1,6 ^Δ	203,3±1,2 ^Δ	242,7±42,5
СОЭ	13,3±0,5	12,01±0,4	9,4±1,6

* $p<0,05$ – уровень статистической достоверности относительно показателей беременных в ГС; ^Δ $p<0,05$ – статистическая достоверность по сравнению с показателями беременных КГ.

тегориям среди беременных. Результаты анализа представлены в табл. 4.

В ОГ по данным анамнеза среди беременных в возрасте 18–24 лет женщин с 1 выкидышем – 14,5%, 2 – 6,5%, 3 и более – 6,5%. Среди беременных в возрасте 25–44 лет женщин с 1 выкидышем – 32,2%, 2 – 22,6%, 3 и более – 17,7%. Видно, что с увеличением возраста женщин увеличивалось и количество выкидышей ($p<0,05$).

Из лабораторных исследований были проведены общий, биохимический анализ крови и анализ свертывающей системы крови. Результаты общего анализа крови представлены в табл. 5.

При анализе уровня гемоглобина в общем анализе крови было отмечено, что его количество снизилось у беременных ОГ и ГС (100,9±1,3 и 104,05±1,06 г/л соответственно), что свидетельствовало о наличии анемии легкой степени тяжести. У беременных КГ этот показа-

Таблица 6. Данные биохимического анализа крови у беременных обследованных групп, M±m
Table 6. Blood biochemistry panels of pregnant women in the groups examined, M±m

Параметры	ОГ (n=62)	ГС (n=57)	КГ (n=20)
Витамин D, нг/мл	5,15±0,3**^A	22,7±1,2^A	49,8±10,4
Витамин K, нг/мл	0,09±0,02*^A	0,12±0,003^A	1,05±0,4
Витамин B ₁₂ , пг/мл	97,2±7,2**^A	170,82±3,4^A	316,73±62,3
Кальций, ммоль/л	3,16±0,08*^A	2,62±0,03*	2,38±0,14
Свободный трийодтиронин, нг/мл	4,95±0,1*^A	4,04±0,09	4,0±0,4

*p<0,05; **p<0,01 – уровень статистической достоверности относительно показателей беременных в ГС; ^p<0,05; ^A p<0,01 – статистическая достоверность по сравнению с показателями беременных КГ.

Таблица 7. Результаты анализа кишечной микробиоты, M±m
Table 7. Gut microbiota analysis results, M±m

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов в 1 г кала		
	ОГ (n=62)	ГС (n=57)	КГ (n=20)
Салмонеллы-шигеллы	0	0	0
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью	104,7±0,2*^A	105,4±0,1^A	106,3±1,5
Лактозонегативные кишечные палочки	104,2±0,2*^A	104,5±0,1^A	105±0,6
Гемолитически активные кишечные палочки	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии (<i>Escherichia coli</i>)	105,3±0,2^A	105,2±0,2^A	104±0,0
Стафилококки (<i>Staphylococcus aureus</i>)	100,7±0,1**^A	0	0
Стафилококки (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>)	104±0,0	104±0,0	104±0,0
Энтерококки	105±0,0	105±0,0	105±0,0
Дрожжеподобные грибы	104,4±0,1^A	104,4±0,1	103,9±0,3
Бифидобактерии	104,3±0,1*^A	106,3±0,1^A	107,3±0,6
Лактобактерии	103,3±0,1**^A	105,2±0,08^A	105,6±0,7
Ферментообразующие бактерии	104±0,0	104±0,0	104±0,0

*p<0,05; **p<0,01 – уровень статистической достоверности относительно показателей беременных в ГС; ^p<0,05; ^A p<0,01 – статистическая достоверность по сравнению с показателями беременных КГ.

тель хотя и был ниже нормы (104,05±1,06 г/л), но анемии не отмечалось (p<0,05). Также у беременных ОГ по сравнению с КГ снизилось количество эритроцитов (3,2±0,04 и 3,5±0,2×10¹²/л соответственно, p<0,05).

Анализ количества тромбоцитов показал, что в ОГ оно составило 199,01±1,6×10⁹/л, в ГС – 203,3±1,2×10⁹/л, в КГ – 242,7±42,5×10⁹/л. Хотя стандартных отклонений по этому показателю не было, отмечено его снижение у беременных ОГ по сравнению с КГ (p<0,05). Анализ других показателей не выявил различий между группами.

В связи с тем, что между группами не было получено достоверных результатов по биохимическим показателям, исследованным по стандарту, были проведены нестандартные анализы с целью определения происхождения репродуктивных нарушений (табл. 6).

Количество витамина D в крови составило 5,15±0,3 нг/мл в ОГ, 22,7±1,2 нг/мл в ГС и 49,8±10,4 нг/мл в КГ. Установлено достоверное снижение уровня витамина D в ОГ и ГС по сравнению с беременными КГ (p<0,01).

Большое значение в образовании и всасывании витамина K и витамина B₁₂ имеет кишечная микробиота, а их снижение в крови свидетельствует о тяжелом дисбиозе.

Уровни витаминов K и B₁₂ составляли 0,09±0,02 нг/мл и 97,2±7,2 пг/мл – у беременных ОГ, 0,12±0,003 нг/мл и 170,82±3,4 пг/мл – в ГС и в КГ 1,05±0,4 нг/мл и 316,73±62,3 пг/мл соответственно (p<0,05; p<0,01).

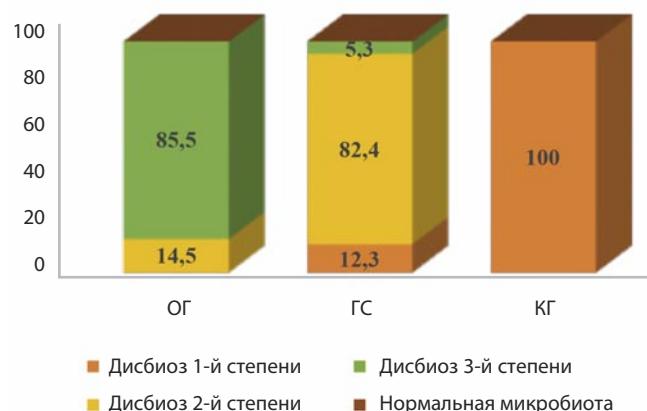
Кальций крови был достоверно повышен в ОГ и ГС по сравнению с КГ (3,16±0,08 ммоль/л, 3,16±0,08 ммоль/л и 3,16±0,08 ммоль/л соответственно, p<0,05). Увеличение количества кальция в крови связано с уменьшением количества витамина D в крови, что вызывает снижение всасывания кальция из кишечника и мобилизации кальция из костей в кровь.

Во всех трех группах наблюдалось увеличение количества свободного трийодтиронина в крови (4,95±0,1, 4,95±0,1 и 4,0±0,4 нг/мл соответственно, p<0,05), что наблюдалось в I триместре беременности и являлось ответной реакцией на повышение уровня бета-хорионического гонадотропина.

Результаты бактериологического анализа микробиоты кишечника пациенток трех групп приведены в табл. 7.

Результаты анализа показали, что при бактериологическом исследовании в составе кишечной микробиоты

Рис. 1. Частота кишечного дисбиоза между группами, %.
Fig. 1. Gut dysbiosis rate across groups, %.



всех беременных не выявлены сальмонеллы-шигеллы и гемолитически активные кишечные палочки. В ОГ отмечалось достоверное снижение количества кишечных палочек и лактозонегативных кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью по сравне-

нию с ГС и КГ ($104,7 \pm 0,2$ и $104,2 \pm 0,2$, $105,4 \pm 0,1$ и $104,5 \pm 0,1$, $106,3 \pm 1,5$ и $105 \pm 0,6$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно, в 1 г кала).

Из условно-патогенных энтеробактерий *E. coli* составила $105,3 \pm 0,2$ у беременных ОГ, $105,2 \pm 0,2$ – ГС и $104 \pm 0,0$ – КГ, т.е. показала нормальные значения ($p < 0,05$). Из других патогенных бактерий-стафилококков *S. aureus* не был обнаружен у беременных ГС и КГ, а был выявлен только у пациенток ОГ. Количество *S. aureus* в 1 г кала в этой группе составило $100,7 \pm 0,1$. Вместе с этим количество стафилококков *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, а также энтерококков было изучено во всех трех группах. Во всех группах показатели перечисленных патогенных бактерий были в пределах нормы.

Отмечено достоверное повышение дрожжеподобных грибов у беременных ОГ и ГС по сравнению с КГ, где показатели составили $104,4 \pm 0,1$, $104,4 \pm 0,1$ и $103,9 \pm 0,3$ на 1 г кала соответственно ($p < 0,05$).

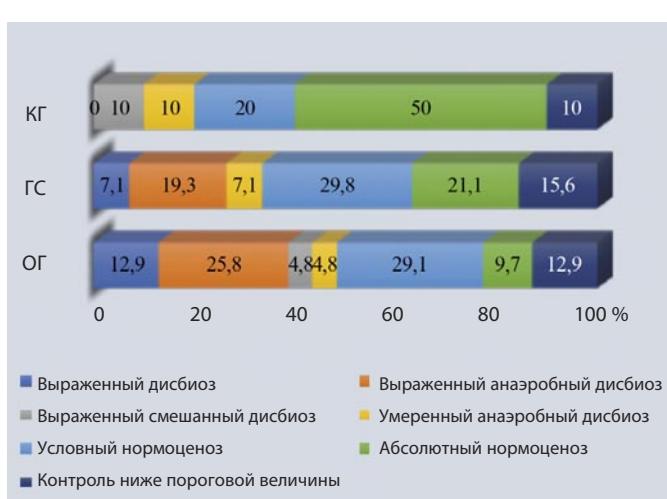
Количество бифидо- и лактобактерий из полезных бактерий у беременных ОГ составило $104,3 \pm 0,1$ и $103,3 \pm 0,1$, у беременных ГС $106,3 \pm 0,1$ и $105,2 \pm 0,08$, а у беременных КГ $107,3 \pm 0,6$ и $105,6 \pm 0,7$ соответственно ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Таблица 8. Результаты анализа микробиоты влагалища, М±т
Table 8. Vaginal microbiota analysis results, M±m

Микроорганизмы	ОГ (n=62)	ГС (n=57)	КГ (n=20)
Контроль	$104,7 \pm 0,2$	$104,4 \pm 0,3$	$105,2 \pm 0,6$
Общая бактериальная масса	$106,8 \pm 0,12$	$106,5 \pm 0,2$	$106,5 \pm 0,9$
Нормальная flora			
<i>Lactobacillus spp.</i>	$104,9 \pm 0,5^{*,\wedge}$	$105,4 \pm 0,4^{\wedge}$	$106,2 \pm 1,3$
Факультативно-анаэробная flora			
<i>Enterobacteriaceae</i>	$102,2 \pm 0,3^*$	$101,9 \pm 0,4^{\wedge}$	$102,5 \pm 2,6$
<i>Streptococcus spp.</i>	$101,1 \pm 0,3^*$	$101,7 \pm 0,4^{\wedge}$	$100,9 \pm 1,8$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$102,5 \pm 0,3^{**,\wedge}$	$101,0 \pm 0,3^{\wedge}$	$101,8 \pm 2,3$
Облигатно-анаэробная flora			
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	$104,2 \pm 0,5^{*,\wedge}$	$103,8 \pm 0,4^{\wedge}$	$103,0 \pm 2,7$
<i>Eubacterium spp.</i>	$103,4 \pm 0,4^{*,\wedge}$	$103,0 \pm 0,4$	$102,7 \pm 2,4$
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	$101,6 \pm 0,5^{**,\wedge\wedge}$	$100,5 \pm 0,2^{\wedge}$	0
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	$102,5 \pm 0,5$	$102,1 \pm 0,4$	$102,4 \pm 2,1$
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	$101,5 \pm 0,3^{\wedge}$	$101,5 \pm 0,4^{\wedge}$	$100,7 \pm 1,3$
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	$101,8 \pm 0,3^*$	$101,3 \pm 0,3^{\wedge}$	$101,7 \pm 1,7$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	$102,1 \pm 0,4^{*,\wedge}$	$101,5 \pm 0,3$	$101,3 \pm 1,6$
<i>Atopobium vaginae</i>	$102,6 \pm 0,5^{**,\wedge\wedge}$	$101,5 \pm 0,3^{\wedge\wedge}$	$100,1 \pm 0,3$
Дрожжеподобные бактерии			
<i>Candida spp.</i>	$101,1 \pm 0,3^{*,\wedge}$	$101,8 \pm 0,3^{\wedge\wedge}$	$100,6 \pm 1,3$
Микоплазмы			
<i>Mycoplasma hominis</i>	$101,5 \pm 0,3^{*,\wedge\wedge}$	$100,9 \pm 0,2^{\wedge\wedge}$	0
<i>Ureaplasma urealiticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>	$103,0 \pm 0,3^{*,\wedge\wedge}$	$102,5 \pm 0,3^{\wedge\wedge}$	$100,6 \pm 1,2$
Патогенные бактерии			
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	5,2%	0

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – уровень статистической достоверности относительно показателей беременных в ГС; $^*p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$ – статистическая достоверность по сравнению с показателями беременных КГ.

Рис. 2. Частота встречаемости дисбиоза влагалища между группами (%).
Fig. 2. Vaginal dysbiosis rate across groups, %.



На следующем этапе на основании анализа микробиоты кишечника определяли степень дисбиоза кишечника у беременных. Результаты анализа представлены на рис. 1.

У 14,5% беременных ОГ выявлен дисбиоз 2-й степени, 85,5% – 3-й степени; дисбиоз 1-й степени и нормальная микробиота не наблюдались. В ГС дисбиоз кишечника 1-й степени выявлен у 12,3%, 2-й – у 82,4%, 3-й – у 5,3%. У всех беременных КГ (100%) выявлен дисбиоз кишечника 1-й степени, а дисбиоз 2 и 3-й степени не зарегистрирован. Аналогично нормальная кишечная микробиота среди беременных всех обследованных групп не выявлена.

На следующем этапе исследования брали пробу влагалища и проводили бактериологический анализ. В исследование были вовлечены беременные женщины всех трех групп. Бактериальный анализ проводился путем выявления нормальной флоры, факультативно-анаэробной флоры, облигатно-анаэробной флоры, дрожжеподобных бактерий и микоплазмы. Результаты анализа представлены в табл. 8.

Анализ микрофлоры влагалища показал, что контрольная и общая бактериальная масса продемонстрировали схожие результаты в ОГ, ГС и КГ ($104,7 \pm 0,2$, $104,4 \pm 0,3$, $105,2 \pm 0,6$ и $106,8 \pm 0,12$, $106,5 \pm 0,2$, $106,5 \pm 0,9$ соответственно; $p > 0,05$).

Lactobacillus spp., являющийся нормальной флорой, составил $104,9 \pm 0,5$ в ОГ, $105,4 \pm 0,4$ в ГС и $106,2 \pm 1,3$ в КГ ($p < 0,05$). Уменьшение количества лактобактерий, считающихся полезными, создает условия для размножения условно-патогенных и патогенных бактерий.

Enterobacteriaceae, являющиеся факультативно-анаэробной флорой, составили $102,2 \pm 0,3$, $101,9 \pm 0,4$ и $102,5 \pm 2,6$ соответственно в ОГ, ГС и КГ ($p < 0,05$), а среди стрептококков – *Streptococcus spp.* $101,1 \pm 0,3$, $101,7 \pm 0,4$ и $100,9 \pm 1,8$ соответственно ($p < 0,05$). Из стафилококков – *Staphylococcus spp.* составил $102,5 \pm 0,3$ в ОГ, $101,0 \pm 0,3$ ГС и $101,8 \pm 2,3$ в КГ.

При анализе облигатно-анаэробной флоры показатели *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* были выше

у беременных ОГ по сравнению с ГС и КГ ($104,2 \pm 0,5$, $104,2 \pm 0,5$ и $103,0 \pm 2,7$ соответственно; $p < 0,05$). Аналогичные результаты показали и *Eubacterium spp.* ($103,4 \pm 0,4$, $103,0 \pm 0,4$ и $102,7 \pm 2,4$ соответственно; $p < 0,05$). *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* был выявлен только в ОГ и ГС и не был зарегистрирован в КГ, а у беременных ОГ был достоверно выше, чем в ГС ($101,6 \pm 0,5$ и $100,5 \pm 0,2$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, соответственно). *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* показали схожие результаты во всех трех группах, между которыми достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$). Количество *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.*, тоже относящегося к группе облигатно-анаэробных бактерий, было достоверно ниже у беременных КГ по сравнению с ОГ и ГС и составило $101,5 \pm 0,3$, $101,5 \pm 0,4$ и $100,7 \pm 1,3$ соответственно ($p < 0,05$). Количество *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* было достоверно снижено у беременных ГС по сравнению с беременными ОГ и КГ ($101,8 \pm 0,3$, $101,7 \pm 1,7$ и $101,3 \pm 0,3$ соответственно; $p < 0,05$). *Peptostreptococcus spp.* и *A. vaginalis* составили $102,1 \pm 0,4$ и $102,6 \pm 0,5$ в ОГ, $101,5 \pm 0,3$ и $101,5 \pm 0,3$ в ГС и $101,3 \pm 1,6$ и $100,1 \pm 0,3$ в КГ соответственно ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Уровень *Candida spp.* из дрожжеподобных бактерий был достоверно выше у беременных ГС по сравнению с беременными ОГ и КГ и составил $101,1 \pm 0,3$, $100,6 \pm 1,3$ и $101,8 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Из микоплазм *M. hominis* выявлялась только у беременных ОГ ($101,5 \pm 0,3$; $p < 0,05$) и ГС ($100,9 \pm 0,2$; $p < 0,01$), а у беременных КГ не регистрировалась. Количество *U. urealiticum* и *U. parvum* также увеличилось в 5 и 4,2 раза у беременных ОГ и ГС по сравнению с беременными КГ ($100,6 \pm 1,2$, $103,0 \pm 0,3$ и $102,5 \pm 0,3$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Из патогенных бактерий *M. genitalium* выявлена только у 5,2% беременных ГС и не выявлена у беременных ОГ и КГ.

Таким образом, уменьшение количества лактобактерий во влагалище также снижает выработку ими антимикробных пептидов – бактериоцинов. Бактериоцины, поддерживая среду на кислотном уровне, препятствуют размножению условно-патогенных и патогенных бактерий. Уменьшение количества бактериоцинов приводит к образованию щелочной среды во влагалище, что, в свою очередь, является условием для развития условно-патогенных и патогенных бактерий. Такие изменения влагалищной среды повышают риск прерывания беременности в I триместре беременности.

С учетом изложенного нами был проведен анализ видов дисбиоза влагалища. Результаты анализа представлены на рис. 2.

Анализ частоты встречаемости дисбиоза и нормоценоза показал, что у 12,9% ОГ был выраженный дисбиоз, у 25,8% – выраженный анаэробный дисбиоз, у 4,8% – выраженный смешанный дисбиоз, у 4,8% – легкий анаэробный дисбиоз, у 29,1% – относительный нормоценоз, у 9,7% – абсолютный нормоценоз и у 12,9% – ниже контрольного порогового уровня.

В ГС 7,1% имели выраженный дисбиоз, 19,3% – выраженный анаэробный дисбиоз, 7,1% – легкий анаэробный дисбиоз, 29,8% – относительный нормоценоз, 21,1% – абсолютный нормоценоз и 15,6% – ниже контрольного порога, а выраженный смешанный дисбиоз не выявлен.

В КГ у 10% был выявлен выраженный смешанный дисбиоз, у 10% – легкий анаэробный дисбиоз, у 20% – относительный нормоценоз, у 50% – абсолютный нормоценоз и у 10% – ниже контрольного порогового уровня, а выраженный дисбиоз и выраженный анаэробный дисбиоз не выявлены.

Основываясь на приведенных выше данных, можно утверждать, что с изменением структуры микробиоты влагалища – уменьшением лактобактерий и увеличением условно-патогенных и патогенных бактерий – уровень выраженного дисбиоза у беременных увеличивался, а уровень относительного и абсолютного нормоценоза снижался.

Таким образом, увеличение микробиоты влагалища от нормоценоза к дисбиозу у беременных ОГ с репродуктивными потерями в анамнезе и ГС с ретрохориальной гематомой по сравнению с КГ свидетельствует о том, что риск репродуктивных потерь у беременных

этой группы также тесно связан с изменением микробиоты влагалища.

Заключение

Таким образом, было доказано, что изменение микробиоты кишечника и влагалища до выраженного дисбиоза является одной из основных причин репродуктивных потерь. При изучении ИМТ беременных отмечено, что беременные с избыточной массой тела и ожирением имеют большие репродуктивные потери по сравнению с беременными с нормальной массой тела. Достоверное снижение количества витаминов D, K и В₁₂ в группе беременных с ЭХН основывалось на изменениях микробиоты кишечника от нормобиоза до дисбиоза 3-й степени и нарушении их всасывания в кровь.

Полученные данные показали, что увеличение количества кальция в крови связано со снижением витамина D в крови, что, в свою очередь, снижает всасывание кальция из кишечника и обеспечивает мобилизацию кальция из костей в кровь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Рамазанова Ф.У., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Раевская О.А. Недостаточность витамина D как фактор риска репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности. Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». 2021; с. 115-6. Ramazanova F.U., Khamoshina M.B., Tulupova M.S., Raelevskaya O.A. Insufficiency of the D indicator as a risk factor for reproductive losses in non-developing pregnancy. Abstracts of the XV All-Russian scientific and practical seminar "Reproductive potential of Russia: versions and controversies" and the VIII All-Russian conference "Contraversions in neonatal medicine and pediatrics". 2021; p. 115-6 (in Russian).
- Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В. и др. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(1):62-7. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67 Lebedenko E.Yu., Milovanov A.P., Sablina N.V. et al. Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(1):62-7. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67 (in Russian).
- Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы. *Архив патологии.* 2014;76(3):4-8. Milovanov A.P., Ozhiganova I.N. Embryochorionic insufficiency: Anatomic and physiologic prerequisites, rationale, definitions and pathogenetic mechanisms. *Archive of Pathology.* 2014;76(3):4-8 (in Russian).
- Bologan I, Perebicovschii N. SARCINA OPRITĂ ÎN EVOLUȚIE: ASPECTE MEDICO-SOCIALE. *Scientific Collection "InterConf"* 2022;(108):164-74. <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/415>
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Kudratova RR et al. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis. *Ann Romanian Soc Cell Biol* 2021;25(1):6219-26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Розикова Дилдора Кодировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: dili_4@mail.ru; ORCID: ooo9-0005-3678-0701

Ихтиярова Гульчехра Акмаловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: oooo-0002-2398-3711

Каримова Гулрух Комиловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: gulrukhhkarimova9@gmail.ru; ORCID: oooo-0003-1931-1127

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dildora K. Rozikova – Assistant, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: dili_4@mail.ru; ORCID: ooo9-0005-3678-0701

Gulchekhra A. Ikhtiyarova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: oooo-0002-2398-3711

Gulrukhh K. Karimova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: gulrukhhkarimova9@gmail.ru; ORCID: oooo-0003-1931-1127

Наврузова Нилуфар Орзиконовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 БухГосМИ. E-mail: nilufar.navruzova.1988@gmail.com; ORCID: oooo-ooo2-2817-8922

Абдиева Нигина Улугбековна – ассистент каф. фундаментальной медицины Азиатского международного университета. E-mail: abdiyevanigina1995@gmail.com; ORCID: ooo9-ooo8-8877-1569

Ражабова Юлдуз Исломовна – ассистент каф. фундаментальной медицины Азиатского международного университета. E-mail: oygul.rajabova.1997@gmail.com; ORCID: ooo9-ooo5-5738-7853

Поступила в редакцию: 21.01.2025

Поступила после рецензирования: 04.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

Nilufar O. Navruzova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: nilufar.navruzova.1988@gmail.com; ORCID: oooo-ooo2-2817-8922

Nigina R. Abdiyeva – Assistant, Asian International University. E-mail: abdiyevanigina1995@gmail.com; ORCID: ooo9-ooo8-8877-1569

Oygul I. Rajabova – Assistant, Asian International University. E-mail: oygul.rajabova.1997@gmail.com; ORCID: ooo9-ooo5-5738-7853

Received: 21.01.2025

Revised: 04.02.2025

Accepted: 06.02.2025



Гестационные осложнения и характеристика морфофункциональной структуры плацентарного комплекса у женщин с многоплодной беременностью

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, С.Л. Бачалдин^{1,2}, О.И. Сорочинская¹, А.В. Фоменко¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

²КГБУЗ «Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

В настоящее время частота встречаемости многоплодной беременности составляет 0,7–1,5%, отмечается тенденция к ее увеличению. Увеличение частоты многоплодных беременностей является результатом вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель. Изучение частоты гестационных осложнений и особенностей морфоструктуры плацентарного комплекса при монозиготной и дизиготной двойне.

Материалы и методы. Были проанализированы исходы беременности и родов у 283 родильниц с многоплодной беременностью (в сроке гестации 34 нед и более), из которых у 151 была диагностирована монозиготная двойня и у 132 – дизиготная двойня. В группу сравнения были включены 214 родильниц, роды у которых были однoplодные. Результаты исследования оценивались с помощью методов описательной и аналитической статистики.

Результаты. Характерными осложнениями течения гестационного периода и родов, которые преобладали в случаях при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной, были маловодие ($p<0,001$), рубец на матке ($p<0,001$), синдром фето-фетальной трансфузии ($p<0,05$), гипотоническое кровотечение ($p<0,001$), операция ручного отделения последа ($p<0,001$) и операция ручного обследования полости матки ($p<0,001$). Частота кесарева сечения была выше при многоплодной беременности независимо от того, была беременность монозиготной ($p<0,001$) или дизиготной ($p<0,001$). Изучение морфологических характеристик плацентарного комплекса показало, что более высокая частота аномального прикрепления и пуповины была зафиксирована при монозиготной двойне ($p<0,001$) по сравнению с дизиготной двойней, тогда как центральный вариант прикрепления пуповины преобладал при одноплодной беременности ($p<0,001$). Кроме этого, при монозиготной двойне, по сравнению с дизиготной двойней и одноплодной беременностью, выявлено статистически значимое наличие отечности плодных оболочек ($p<0,01$), плацентита ($p<0,01$, $p<0,01$), точечного некроза плаценты ($p<0,001$), отложения фибрина ($p<0,001$; $p<0,001$), отслойки плаценты ($p<0,05$; $p<0,01$).

Заключение. Морфологическая характеристика плацентарного комплекса может быть своего рода визитной карточкой, позволяющей дать представление об особенностях условий, в котором развивался плод, а также прогнозировать риск возможных осложнений в неонатальном периоде.

Ключевые слова: многоплодная беременность, монозиготная двойня, дизиготная двойня, послед, пуповина, морфология плаценты.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Бачалдин С.Л., Сорочинская О.И., Фоменко А.В. Гестационные осложнения и характеристика морфофункциональной структуры плацентарного комплекса у женщин с многоплодной беременностью. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 81–88. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00573

Gestational complications and characteristics of the morphofunctional structure of the placental complex in women with multiple pregnancies

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Sergey L. Bachaldin^{1,2}, Olga I. Sorochinskaia¹, Artem V. Fomenko¹

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Pistol Perinatal Center, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Currently, the incidence of multiple pregnancies is 0.7–1.5%, and there is an increasing trend. This tendency is associated with assisted reproductive technologies.

Aim. To study the frequency of gestational complications and the morpohstructural characteristics of the placental complex in monozygotic and dizygotic twins.

Materials and methods. The pregnancy and delivery outcomes were analyzed in 283 mothers with multiple pregnancies (at a gestation period of 34 weeks or more). In this study, 151 women were diagnosed with monozygotic twin pregnancies and 132 women were diagnosed with dizygotic twin pregnancies. The comparison group consisted of 214 mothers who had delivered a single child. The study's results were analyzed using descriptive and analytical statistics.

Results. Specific complications of the gestational period and delivery, which prevailed in cases of multiple pregnancies compared to singleton pregnancies, were oligohydramnios ($p<0.001$), uterine scar ($p<0.001$), twin-to-twin transfusion syndrome ($p<0.05$), hypotonic bleeding ($p<0.001$), manual removal of placenta ($p<0.001$), and manual examination of the uterine cavity ($p<0.001$). The frequency of cesarean sections was higher in cases of multiple pregnancies, regardless of whether they were monozygotic ($p<0.001$) or dizygotic ($p<0.001$). The study of the morphological characteristics of the placental complex revealed that a higher incidence of abnormal umbilical cord attachment was associated with monozygotic twins ($p<0.001$), compared to dizygotic twins, while the central variant of umbilical cord attachment prevailed in singleton pregnancies ($p<0.001$). In addition, compared to dizygotic twins and singleton pregnancies, monozygotic twin pregnancies showed a statistically significant presence of fetal membrane edema ($p<0.01$), placentitis ($p<0.01$, $p<0.01$), focal placental necrosis ($p<0.001$), fibrin deposition ($p<0.001$; $p<0.001$), and placental abruption ($p<0.05$; $p<0.01$).

Conclusion. The morphological characteristics of the placental complex can act as a kind of "calling card" providing valuable information about the conditions in which a fetus developed and helping to predict the risk of potential complications in the neonatal period.

Keywords: multiple pregnancy, monozygotic twins, dizygotic twins, placenta, umbilical cord, placenta morphology.

For citation: Pestrikova T.Yu., Bachalдин S.L., Sorochinskaya O.I., Fomenko A.V. Gestational complications and characteristics of the morpho-functional structure of the placental complex in women with multiple pregnancies. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 81–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00573

В последние десятилетия доля многоплодных беременностей неуклонно растет. Если в 2000 г. на 1 тыс. рождений приходилось по 6,2 многоплодных родов, то в 2010 г. – 9,1, а в 2020 г. – 12,11. Этому способствует широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что сопряжено с ростом частоты так называемого отложенного материнства, а именно с увеличением возраста беременных женщин. Предрасполагающим фактором является также наличие семейного анамнеза многоплодных беременностей [1, 2].

В ряде научных публикаций отмечено, что младенцы из двойни в пять раз чаще гибнут в течение 1-го месяца жизни, чем дети от одноплодной беременности, а дети из тройни – в 15 раз чаще. Чем старше женщина, тем больше у нее вероятность забеременеть двойней. 20% родов среди женщин, которым за 45 лет, составили роды двойней, и только 2% – среди женщин в возрасте от 20 до 24 лет [3, 4].

Основные критерии классификации многоплодной беременности – хориальность и амниотичность. При монохориальном типе плацентации с общей для двух плодов плацентой перинатальная заболеваемость и смертность выше, чем при дихориальной или одноплодной беременности. Помимо общих осложнений многоплодной беременности, таких как преждевременные роды, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, анемия, хромосомные аномалии и пороки развития плода, для монохориальной характерны специфические осложнения, патогенетически связанные с наличием в плаценте сосудистых анастомозов между системами циркуляции плодов [1, 2, 5].

На основании изложенного цель нашего исследования – изучение частоты гестационных осложнений и особенностей морфоструктуры плацентарного комплекса при монозиготной и дизиготной двойне.

Материалы и методы

Данная работа выполнялась на базе КГБУЗ «Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола» (г. Хабаровск). Были проанализированы исходы беременности и родов у 283 родильниц с многоплодной беременностью (в сроке гестации 34 нед и более), из которых у 151 была диагностирована монозиготная двойня (1-я основная группа – ОГ 1) и у 132 – дизиготная (2-я основная группа – ОГ 2). В группу сравнения (ГС) были включены 214 родильниц, роды у которых были одноплодные. Результаты исследования оценивались с помощью методов описательной и аналитической статистики. Каждый клинический случай был проанализирован по 40 параметрам. Морфологическое исследование проводилось на основании приказа Минздрава Рос-

сии от 24.03.2016 №179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований».

Были использованы относительные и средние величины (Р), а также рассчитана ошибка средней величины (m). Для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован t-критерий Стьюдента ($p<0,05$ – достоверные различия). Расчет производился с использованием пакета прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0.

Для сопоставления данных, полученных из выборки с альтернативным варьированием признаков, применяли формулу, вытекающую из закона биномиального распределения:

$$m = \sqrt{\frac{P \times q}{n}},$$

где m – ошибка относительного показателя средней арифметической; p – доля изучаемого признака; q=100 – доля противоположного признака; n – общее число исследований. Если величина n была меньше 30, то общее число исследований обозначалось как n-1.

В тех случаях, когда показатель был равен 0% или 100%, использовали формулу расчета:

$$m = \frac{t^2 \times 100}{n + t^2},$$

где n – число наблюдений, t – критерий достоверности Стьюдента.

Результаты

Результаты проведенного исследования показали, что у женщин в возрасте до 35 лет достоверно чаще наступала беременность монозиготной двойней ($41,34 \pm 3,72\%$), у женщин старше 36 лет – дизиготной ($48,48 \pm 4,35\%$), ($p<0,001$). Наличие беременности после процедуры ВРТ отмечено в $31,79 \pm 3,79\%$ случаев среди пациенток ОГ 1 ($p<0,01$), в $29,55 \pm 3,71\%$ – в ОГ 2 и в $21,03 \pm 2,79\%$ – в ГС (табл. 1).

Анализ осложнений гестационного периода и родов у пациенток группы обследования (табл. 2) показал, что у женщин ОГ 1 по сравнению с аналогичными данными ОГ 2 статистически значимо была выше частота преэклампсии ($p<0,01$), анемии ($p<0,05$), перенесенной во время беременности ковидной инфекции ($p<0,01$), маловодия ($p<0,01$), синдрома фето-фетальной трансфузии – СФФТ ($p<0,01$), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты – ПОНРП ($p<0,01$); гипотонического кровотечения ($p<0,001$) и операций ручного обследования полости матки ($p<0,001$). В то же время частота истмико-цервикальной недостаточности – ИЦН ($p<0,01$) была выше у пациенток ОГ 2 по сравнению с ОГ 1.

Таблица 1. Акушерский статус и срок родоразрешения при настоящей беременности в группах исследования
Table 1. Obstetric status and date of delivery for the ongoing pregnancy in the study groups

Параметры	Многоплодная беременность				ГС (n=214)	t^1	t^2	t^3				
	ОГ 1 (n=151)		ОГ 2 (n=132)									
	Абс.	$P \pm m, \%$	Абс.	$P \pm m, \%$								
До 35 лет	117	77,48±3,40	68	51,52±4,35	165	77,10±2,87	4,7***	4,91***				
После 36 лет	34	22,52±3,40	64	48,48±4,35	49	22,90±2,87	4,7***	4,91***				
Акушерский статус												
Первородящие	116	76,82±3,43	103	78,03±3,60	110	51,40±3,42		5,25***				
Первородящие (ВРТ)	36	23,84±3,96	28	21,21±4,03	30	14,02±3,31						
Повторнородящие	35	23,18±3,43	29	21,97±3,60	104	48,60±3,42		5,25***				
Повторнородящие (ВРТ)	12	7,95±3,57	11	37,93±9,01	15	14,42±3,45	2,97*					
Беременность после ВРТ	48	31,79±3,79	39	29,55±3,71	45	21,03±2,79		2,88**				
Родоразрешение в сроке гестации при настоящей беременности												
34–36 нед	9	5,96±1,93	3	2,27±1,21	11	5,14±1,51						
37–39 нед	98	64,90±3,88	88	66,67±3,84	147	68,69±3,17						
40–42 нед	44	29,14±3,70	41	31,06±3,77	56	26,17±3,00						
Способ родоразрешения												
Роды per vias naturalis	69	45,70±4,05	74	56,06±4,04	168	78,50±2,81		6,65***				
Кесарево сечение (плановое)	63	41,72±4,01	53	40,15±3,99	30	14,02±2,37		5,94***				
Кесарево сечение (экстренное)	19	12,58±2,70	5	3,79±1,66	16	7,48±1,80	2,77*					

Здесь и далее а табл. 2–5: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; t^1 – достоверность между группами с монозиготной (ОГ 1) и дизиготной двойней (ОГ 2); t^2 – достоверность между группами с монозиготной двойней (ОГ 1) и с одноплодной беременностью (ГС); t^3 – достоверность между группами с дизиготной двойней (ОГ 2) и с одноплодной беременностью (ГС).

Таблица 2. Осложнения гестационного периода и родов у пациенток групп исследования
Table 2. Gestational complications and birth complications in patients of the study groups

Параметры	Многоплодная беременность				ГС (n=214)	t^1	t^2	t^3				
	ОГ 1 (n=151)		ОГ 2 (n=132)									
	Абс.	$P \pm m, \%$	Абс.	$P \pm m, \%$								
Преэклампсия средней степени тяжести	7	4,64±1,71	0	0±2,94	5	2,34±1,03	2,71*	2,26*				
Анемия (легкая)	63	41,72±4,01	38	28,79±3,94	104	48,60±3,42	2,30*	3,80***				
Острая респираторная вирусная инфекция/ковид	3	1,99±1,14	14	10,61±2,68	10	4,67±1,44	2,96**					
Маловодие	31	20,53±3,29	12	9,09±2,50	10	4,67±1,44	2,77**	4,42***				
ЗРП до 32 нед	10	6,62±2,02	5	3,79±1,66	7	3,27±1,22						
ЗРП после 32 нед	18	11,92±2,64	11	8,33±2,41	9	4,21±1,37						
ИЦН	10	6,62±2,02	23	17,42±3,30	28	13,08±2,31	2,79**	2,11*				
Крупный плод	0	0±2,58	0	0±2,94	10	4,67±1,44		3,24**				
Тазовое предлежание одного из плодов	10	6,62±2,02	7	5,30±1,95	10	4,67±1,44						
Рубец на матке	34	22,52±3,40	19	14,39±3,06	15	7,01±1,75		4,06***				
СФФТ	4	2,65±1,31	0	0±2,94	0	0±1,83	2,03*	2,03*				
ПОНРП	7	4,64±1,71	0	0±2,94	5	2,34±1,03	2,71**	2,26*				
Гипотоническое кровотечение	20	13,25±2,76	38	28,79±3,94	30	14,02±2,37	3,23**	3,21**				
Массивная акушерская кровопотеря	2	1,32±0,93	0	0±2,94	5	2,34±1,03						
Операция ручного отделения последа	21	13,91±2,82	11	8,33±2,41	10	4,67±1,44		2,92**				
Операция ручного обследования полости матки	20	13,25±2,76	38	28,79±3,94	30	14,02±2,37	3,23**	3,21**				

Сравнение параметров исследования между ОГ 1 и ГС (см. табл. 2) показало, что статистически значимая более высокая частота осложнений была выявлена в ОГ 1 (маловодие, рубец на матке, СФФТ, операция ручного отделения последа). В то же время в ГС достоверно

выше была выявлена частота осложнений, связанных с наличием ИЦН и крупного плода.

Как следует из данных табл. 2, в ОГ 2 по сравнению с ГС была статистически значимо выше частота таких осложнений, как ПОНРП, гипотоническое кровотече-

Таблица 3. Состояние новорожденных в группах исследования при рождении
Table 3. State of newborns at birth in the study groups

Параметры	Многоплодная беременность				ГС (n=214)	t^1	t^2	t^3				
	ОГ 1 (n=151)		ОГ 2 (n=132)									
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %								
Оценка по шкале Апгар при рождении, баллы												
1,8–9	142	94,04±1,93	124	93,94±2,08	203	94,86±1,51						
2,7–4	8	5,30±1,82	8	6,06±2,08	9	4,21±1,37						
3,3	1	0,66±0,93	0	0±2,94	2	0,93±0,66						
Масса младенцев при рождении, г												
2000–2499 (первый плод)	117	38,74±2,80	116	43,94±3,05	15	7,01±1,75		9,61***				
2000–2499 (второй плод)	141	46,69±2,87	127	48,11±3,08	0	0±1,83						
2500–2999 (первый плод)	10	6,62±2,02	5	3,79±1,66	48	22,43±2,85	2,22*	3,30**				
2500–2999 (второй плод)	34	22,52±3,40	16	6,06±1,47	0	0±1,83						
3000–3499	0	0±2,58	0	0±2,94	77	35,98±3,28		10,97***				
3500 г и более	0	0±2,58	0	0±2,94	74	34,58±3,25		10,64***				
Диссоциированная двойня	29	19,21±3,21	19	14,39±3,06	0	0±1,83		10,64***				

Таблица 4. Характеристика отдельных компонентов последа у пациенток групп исследования
Table 4. Characteristics of certain secundine components in patients of the study groups

Параметры	Многоплодная беременность				ГС (n=214)	t^1	t^2	t^3				
	ОГ 1 (n=151)		ОГ 2 (n=132)									
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %								
Характеристика пуповины первого младенца												
Длина, см	151	42,1±1,99	132	44,9±3,41	214	49±2,07		2,40*				
Диаметр, мм	151	15,3±1,88	132	17,8±2,04	214	19,6±2,07						
Масса, г	151	42,0±1,22	132	48,0±1,23	214	43±1,01	3,14**	3,46***				
Характеристика пуповины второго младенца												
Длина, см	151	43,58±2,12	132	45,7±1,18	214	50,5±1,03		2,94*				
Диаметр, мм	151	15,8±1,04	132	16,0±2,05	214	19,9±2,03						
Масса, г	151	43±1,26	132	49±1,22	214	43±1,01	3,79***	3,42***				
Масса последа в зависимости от суммарной массы младенцев при рождении												
Масса младенцев 2000–2499 г	0	0±2,58	0	0±2,94	15	489,3±100,7		4,86***				
Масса младенцев 2500–2999 г	0	0±2,58	0	0±2,94	48	510,6±90,6		5,63***				
Масса младенцев 3000–3499 г	0	0±2,58	0	0±2,94	77	557,8±77,4		7,20***				
Масса младенцев 3500–3999 г	0	0±2,58	0	0±2,94	64	629,9±149,8		4,20***				
Суммарная масса младенцев 4000–4499 г	37	537,7±98,7	30	806,4±59,9	10	889,9±50,6	2,33*	3,18**				
Суммарная масса младенцев 4500–4999 г	75	598,9±88,8	84	956,8±79,4	0	0±1,83	3,00*	6,74***				
Суммарная масса младенцев 5000–5500 г	39	679,7±78,9	18	1004,6±100,25	0	0±1,83	2,55*	8,61***				
Отношение массы последа к суммарной массе младенцев при рождении	151	1/7–1/8	–	1/5	–	1/5–1/6						
Масса последа, г	151	605,43±89,0	132	956,8±67,0	214	615,9±75,4	3,15**	3,41***				

Таблица 5. Морфологическая характеристика последа в группах исследования
Table 5. Morphological characteristics of secundines in the study groups

Параметры	Многоплодная беременность				ГС (n=214)		t ¹	t ²	t ³			
	ОГ 1 (n=151)		ОГ 2 (n=132)									
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Aбс.	P±m, %						
Особенности прикрепления пуповины у первого плода в ОГ 1, ОГ 2												
Краевое	63	41,72±4,01	25	18,94±3,41	51	23,83±2,91	4,34**	3,61**				
Центральное	12	7,95±2,20	8	6,06±2,08	45	21,03±2,79		3,68**	4,19**			
Парацентральное	69	45,70±4,05	80	60,61±4,25	108	50,47±3,42	2,54*					
Оболочечное	7	4,64±1,71	17	12,88±2,92	10	4,67±1,44	2,44*		2,52*			
Особенности прикрепления пуповины у второго плода в ОГ 1, ОГ 2												
Краевое	63	41,72±4,01	25	18,94±3,41	51	23,83±2,91	4,34**	3,61**				
Центральное	12	7,95±2,20	8	6,064±2,08	45	21,03±2,79		3,68**	4,19**			
Парацентральное	69	45,70±4,05	80	60,61±4,25	108	50,47±3,42	2,54*					
Оболочечное	7	4,64±1,71	17	12,88±2,92	10	4,67±1,44	2,44*		2,52*			
Морфологическая характеристика плодных оболочек												
Утолщения	108	71,52±3,67	80	60,61±4,25	108	50,47±3,42		4,21***	2,09*			
Отечность	117	77,48±3,40	80	60,61±4,25	104	48,60±3,42	3,10**	4,75***	2,02*			
Морфологическая характеристика последа												
Монохориальная диамниотическая двойня	151	100±2,58	0	0±2,94	0	0±1,83	31,61**	25,57**				
Дихориальная диамниотическая (неразделенные плаценты)	0	0±2,58	125	94,70±1,95	0	0±1,83	48,55***		48,55***			
Дихориальная диамниотическая (разделенная плацента)	0	0±2,58	7	5,30±1,95	0	0±1,83	2,72**		2,72**			
Расстояние между местами прикрепления: более 3,3–4 см	142	94,04±1,93	132 0	100±2,94	0	0±1,83	48,81***	48,81***				
Расстояние между местами прикрепления: менее 3 см	9	5,96±1,93	0	0±2,94	0	0±1,83	3,09**					
Хронический хориоамнионит	18	11,92±2,64	24	18,18±3,36	17	7,94±1,85			2,67**			
Плацентит	8	5,30±1,82	0	0±2,94	0	0±1,83	2,91**	2,91**				
Точечный некроз плаценты	0	0±2,58	25	18,94±3,41	0	0±1,83	5,55***		5,55***			
Отложение фибрин +	13	8,61±2,28	0	0±2,94	0	0±1,83	3,77***	3,77**				
Отложение фибрин ++	28	18,54±3,16	6	4,55±1,81	5	2,34±1,03	3,84***	4,87***				
Отложения кальцинатов	0	0±2,58	1	0,76±0,75	4	1,87±0,93		2,02*				

ние, операция ручного обследования полости матки. В ГС по сравнению с ОГ 2 преобладали такие осложнения, как преэклампсия, анемия, ИЧН, крупный плод.

Следовательно, в суммарном отношении характерными осложнениями течения гестационного периода и родов, которые были выше в ОГ 1 и ОГ 2 по сравнению с ГС, являются маловодие ($p<0,001$), рубец на матке ($p<0,001$), СФФТ ($p<0,05$), гипотоническое кровотечение ($p<0,001$), операция ручного отделения последа ($p<0,001$) и операция ручного обследования полости матки ($p<0,001$).

Таким образом, представленные в табл. 2 результаты свидетельствуют о том, что осложненное течение беременности и родов при многоплодной беременности, по сравнению с особенностями течения одноплодной бе-

ременности, напрямую зависит от функционирования плацентарного комплекса и объема матки к концу беременности.

Родоразрешение через естественные родовые пути преобладало в ГС ($p<0,001$), соответственно, частота кесарева сечения была выше в ОГ 1 и ОГ 2 (см. табл. 1).

Рождение младенцев в состоянии асфиксии (табл. 3) встречалось статистически значимо реже во всех группах исследования: ОГ 1 ($p<0,001$), ОГ 2 ($p<0,001$) и ГС ($p<0,001$).

Определение массы тела новорожденных младенцев (табл. 3) показало, что в весовой категории 3000–3499 г и выше статистически значимо преобладали младенцы матерей ГС ($p<0,001$). В весовой категории 2000–2499 г достоверно больше было младенцев матерей ОГ 1 и ОГ 2 ($p<0,001$) по сравнению с данными ГС. Кроме

этого, в ОГ 1, в весовой категории 2000–2499 г и 2500–2999 г, преобладали младенцы, родившиеся первыми ($p<0,05$; $p<0,001$). Аналогичных результатов для ОГ 2 получено не было. Наличие диссоциированной (дискордантной) двойни при разнице между ожидаемыми массами младенцев, превышающей 15%, в ОГ 1 достигало $19,21\pm3,21\%$, а в ОГ 2 – $14,39\pm3,06\%$.

Изучение характеристики отдельных компонентов последа у пациенток групп обследования (табл. 4) показало, что длина пуповины (см) в ГС была больше, чем в ОГ 1 и ОГ 2 ($p<0,05$; $p<0,01$). Между тем наиболее высокая масса пуповины (г) была у младенцев ОГ 2 по сравнению с ОГ 1 ($p<0,01$; $p<0,001$) и ГС ($p<0,001$; $p<0,01$).

Сравнительный анализ массы последа (табл. 4) в зависимости от весовой категории младенцев показал, что наибольшая масса последа была зафиксирована в ОГ 2 ($p<0,001$; $p<0,001$) по сравнению с ОГ 1 и ГС. Отношение массы последа к суммарной массе младенцев при рождении в ОГ 1 было равно 1/7–1/8; в ОГ 2 – 1/5; в ГС – 1/5–1/6.

В ОГ 2 в $94,70\pm1,95\%$ были неразделенные дихориальные диамниотические плаценты ($p<0,001$); табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, у плодов ОГ 1 и ОГ 2 статистически значимо преобладали варианты аномального прикрепления пуповины: паракентральное, краевое, оболочечное. Между тем в ГС преобладал центральный вариант прикрепления пуповины по сравнению с ОГ 1 ($p<0,001$) и ОГ 2 ($p<0,001$). Утолщение и отечность плодных оболочек статистически значимо преобладали в ОГ 1 и ОГ 2 по сравнению с ГС ($p<0,001$, $p<0,01$). Выраженность данных отклонений преобладала в ОГ 1 по сравнению с ОГ 2 ($p<0,01$). Расстояние между местами прикрепления пуповин к плаценте менее 3 см было отмечено в $5,96\pm1,93\%$ случаев в ОГ 1 ($p<0,01$). Изучение морфологической структуры плацентарной ткани показало, что в ОГ 1 по сравнению с ОГ 2 и ГС выявлено статистически значимое наличие плацентита ($p<0,01$; $p<0,01$), точечного некроза плаценты ($p<0,001$), отложения фибрина ($p<0,001$; $p<0,001$), отслойки плаценты ($p<0,05$; $p<0,01$).

Обсуждение

В настоящее время частота встречаемости многоплодной беременности составляет 0,7–1,5%, отмечается тенденция к ее увеличению; около 80% многоплодных беременностей являются результатом ВРТ [6, 7].

Говоря о многоплодной беременности, прежде всего следует остановиться на значении зиготности и хориальности. К сожалению, в пренатальном периоде исследование зиготности затруднено, поэтому важным моментом для оценки прогноза беременности является определение хориальности [8].

В проведенном исследовании нами были проанализированы исходы беременности и родов при монозиготной и дизиготной двойне в сравнении с одноплодной беременностью.

Полученные результаты показали, что у каждой третьей пациентки с многоплодной беременностью ге-

стационный период наступил в результате процедуры ВРТ, тогда как при одноплодной беременности ВРТ было выполнено у каждой пятой женщины. Изучение особенностей течения гестационного периода при монозиготной и дизиготной двойне показало, что при монозиготной двойне была выше частота преэклампсии ($p<0,01$), анемии ($p<0,05$), перенесенной во время беременности ковидной инфекции ($p<0,01$), маловодия ($p<0,01$), СФФТ ($p<0,01$), ПОНРП ($p<0,01$), гипотонического кровотечения ($p<0,001$) и операций ручного обследования полости матки ($p<0,001$).

Характерными осложнениями течения гестационного периода и родов, которые преобладали при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной, были маловодие ($p<0,001$), рубец на матке ($p<0,001$), СФФТ ($p<0,05$), гипотоническое кровотечение ($p<0,001$), операция ручного отделения последа ($p<0,001$) и операция ручного обследования полости матки ($p<0,001$). Частота кесарева сечения была выше при многоплодной беременности независимо от того, была беременность монозиготной ($p<0,001$) или дизиготной ($p<0,001$).

Полученные нами результаты соответствуют данным ряда литературных источников, в которых подчеркиваются особенности осложненного течения беременности и родов при многоплодной беременности [9].

Частота диссоциированной двойни в нашем исследовании составила $19,21\pm3,21\%$ при монозиготной двойне и $14,39\pm3,06\%$ – при дизиготной.

Как следует из данных литературных источников, основными причинами развития дискордантности и задержки роста плода (ЗРП) считаются различия в размерах плацентарных площадок, приводящие к неравномерному обмену веществ и крови, а также нарушения кровоснабжения плодов, обусловленные сосудистыми аномалиями в плаценте [10].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что средняя масса последа при монозиготной двойне была $605,43\pm89,0$ г, при дизиготной – $956,8\pm67,0$ г, при одноплодной беременности – $615,9\pm75,4$ г. Отношение массы последа к суммарной массе младенцев при рождении при монозиготной двойне было 1/7–1/8, при дизиготной – 1/5, при одноплодной беременности – 1/5–1/6. При этом масса плаценты при двойне, как правило, меньше, чем удвоенная масса плаценты при одноплодной беременности [8].

Изучение морфологических характеристик плацентарного комплекса показало, что более высокая частота аномального прикрепления пуповины была зафиксирована при монозиготной двойне ($p<0,001$) по сравнению с дизиготной двойней, тогда как центральный вариант прикрепления пуповины преобладал при одноплодной беременности ($p<0,001$). Кроме этого, при монозиготной двойне по сравнению с дизиготной двойней и одноплодной беременностью выявлено статистически значимое наличие отечности плодных оболочек ($p<0,01$), плацентита ($p<0,01$; $p<0,01$), точечного некроза плаценты ($p<0,001$), отложения фибрина

($p<0,001$; $p<0,001$), отслойки плаценты ($p<0,05$; $p<0,01$).

Аномальное прикрепление одной или обеих пуповин к плаценте сопровождается снижением пуповино-плацентарного кровотока, что повышает риск развития тромбоза и СФФТ, а наличие отложения фибрина, отслойки плаценты свидетельствует об плацентарной недостаточности [11–14].

Таким образом, морфологическая характеристика плацентарного комплекса может быть своего рода визитной карточкой, позволяющей дать представление об особенностях условий, в которых развивался плод, а также прогнозировать риск возможных осложнений в неонатальном периоде несмотря на то, что младенец родился без асфиксии с высокой оценкой по шкале Апгар. Особую значимость данный факт приобретает при многоплодной беременности, как монозиготной, так и дизиготной.

Заключение

Многоплодная беременность является серьезной проблемой современного акушерства и перинатологии. За последние годы повсеместно отмечается возрастание

частоты многоплодной беременности. Исходы многоплодной беременности зависят от множества факторов, оценить и спрогнозировать которые не всегда представляется возможным. Поэтому необходимо учитывать морфофункциональные особенности последа как провизорного органа плодов, которые могут помочь определить оптимальные рекомендации ведения младенцев с многоплодной беременностью, а также выявить дополнительные факторы риска по возможным осложнениям в неонатальном периоде.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Т.Ю. Пестрикова. Сбор и обработка материала – С.Л. Бачалдин, О.И. Сорочинская, А.В. Фоменко. Статистическая обработка данных – О.И. Сорочинская, А.В. Фоменко.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Authors' contribution. Concept and design of the study, writing, editing –

T.Yu. Pestrikova. Collection and processing of material – S.L. Bachaldin, O.I. Sorochinskaya, A.V. Fomenko. Statistical data processing – O.I. Sorochinskaya, A.V. Fomenko.

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

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Литература / References

1. Васильева М.Ю., Ботоева А.О., Хромова М.И. Современные аспекты ведения беременностиmonoхориальной двойней. *Женское здоровье и репродукция*. 2024;3(64). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-6-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/sovremennye-aspekty-vedeniya-beremennosti-monoхorialnoj-dvojnej/>
2. Vasilyeva M.Yu., Botoeva A.O., Khrumova M.I. Modern aspects of pregnancy management with monochorionic twins. *Women's Health and Reproduction*. 2024;3(64). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-6-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/sovremennye-aspekty-vedeniya-beremennosti-monoхorialnoj-dvojnej/> (in Russian).
3. Khalil A, Liu B. Controversies in the management of twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(6):888-902. DOI: 10.1002/uog.22181
4. Макацария Н.А. Monoхориальная многоплодная беременность. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):126-30. Makatsaria N.A. Monoхorionic multiple pregnancy. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):126-30 (in Russian).
5. Цибизова В.И., Сапрыкина Д.О., Первунина Т.М. и др. К вопросу о ведении беременности при monoхориальной двойне. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022;16(4):479-92. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.321
6. Tsibizova V.I., Saprykina D.O., Pervunina T.M. et al. On the issue of pregnancy management in monoхorionic twins. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2022;16(4):479-92 (in Russian).
7. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Блошинская И.А. Перинатальные потери: проблемы, приоритеты, потенциал. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;3:114-9.
8. Туманова У.Н., Ляпин В.М., Щеголев А.И. Патология плаценты при двойне. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:56. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Shchegolev A.I. Pathology of the placenta in twins. *Modern problems of science and education*. 2017;5:56 (in Russian).
9. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. Obstetrics: national guide. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., processed and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).
10. Gou C, Li M, Zhang X et al. Placental characteristics in monoхorionic twins with selective intrauterine growth restriction assessed by gradient angiography and three-dimensional reconstruction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(21):2590-5. DOI: 10.1080/14767058.2016.1256995
11. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. СПб.: ГРААЛЬ, 2002. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Pathology of the placenta. St. Petersburg: GRAAL, 2002 (in Russian).
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Butko T.M. Perinatal losses. Reserves for reduction. Moscow: Litterra, 2008 (in Russian).
13. Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monoхorionic twin placentas. *J Clin Pathol* 2008;61(12):1247-53. DOI: 10.1136/jcp.2008.055210
14. Фролова Е.Р., Гладкова К.А., Туманова У.Н. и др. Морфологическая характеристика плаценты при monoхориальной диамниотической двойне, осложненной синдромом селективной задержки роста плода. *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):79-85. DOI: 10.17116/repbro20232901179
15. Frolova E.R., Gladkova K.A., Tumanova U.N. et al. Morphological characteristics of the placenta in monoхorionic diamniotic twins complicated by selective fetal growth retardation syndrome. *Problems of reproduction*. 2023;29(1):79-85 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: oooo-0003-0219-3400

Бачалдин Сергей Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ДВГМУ, врач патологоанатомического отд-ния КГБУЗ «Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола». E-mail: bachaldinsl@gmail.com; ORCID: ooo9-0000-1419-086X

Сорочинская Ольга Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: lelya200147@yandex.ru; ORCID: ooo9-0008-4351-7188

Фоменко Артем Витальевич – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: artem_fomenko98@mail.ru; ORCID: ooo9-0007-9751-804X

Поступила в редакцию: 03.12.2024

Поступила после рецензирования: 16.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: oooo-0003-0219-3400

Sergey L. Bachal'din – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Far Eastern State Medical University, Postol Perinatal Center. E-mail: bachaldinsl@gmail.com; ORCID: ooo9-0000-1419-086X

Olga I. Sorochinskaya – resident, Far Eastern State Medical University. E-mail: lelya200147@yandex.ru; ORCID: ooo9-0008-4351-7188

Artem V. Fomenko – resident, Far Eastern State Medical University. E-mail: artem_fomenko98@mail.ru; ORCID: ooo9-0007-9751-804X

Received: 03.12.2024

Revised: 16.12.2024

Accepted: 19.12.2024



Самоотношение и мотивация на родительство у женщин старшего репродуктивного возраста

М.А. Милютинова¹, Ж.Р. Гарданова²⁻⁴, Е.А. Володарская⁵

¹ Клинический госпиталь MD GROUP клиники «Мать и дитя», Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ АНОО ВО «Медицинский университет МГИМО-МЕД» Москва, Россия

⁵ ФГБУН «Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН», Москва, Россия

[✉]zanna777@inbox.ru

Аннотация

В статье рассматриваются вопросы формирования мотивации и самоотношения у женщин старшего репродуктивного возраста.

Цель. Выявить сформированность уровня мотивации и типа самоотношения к материнству у женщин старшего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Исследование выполнено в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, участвовали 60 респонденток, средний возраст 41 год. Психодиагностические методики: методика исследования самоотношения Р.С. Пантелейева и В.В. Столина, методика «Мотивация родительства» Ю.Ф. Лахвич, опросник «Степень принятия родительской позиции» Е.И. Захаровой.

Результаты. Большинство женщин позднего репродуктивного возраста, планирующих материнство, характеризуются недостаточно позитивным самоотношением и переживанием внутренней неустроенности. Отношение к материнской роли у женщин с позитивным самоотношением, в сравнении с женщинами с негативным самоотношением, отличается более выраженным когнитивным компонентом, эмоциональным и мотивационным компонентами, которые проявляются в виде более высокой осознанности родительства, в более позитивном эмоциональном отношении к себе как к будущей матери, желании иметь ребенка и подарить ему свою любовь и заботу, а также реализоваться в качестве родителя, испытать радость материнства. У женщин с негативным самоотношением в структуре мотивации родительства доминирует желание укрепления семьи, гармонизации или сохранения отношений в семье, защиты интересов членов семьи. У женщин с позитивным самоотношением в большей степени, чем у женщин с негативным самоотношением, выражен поведенческий компонент отношения к материнской роли в виде готовности заботиться о ребенке, нести ответственность за ребенка, испытывать к будущему ребенку безусловную любовь и симпатию.

Ключевые слова: материнство, готовность, ожидание беременности, старший репродуктивный возраст, поздняя беременность, отсроченная беременность, самоотношение, мотивация.

Для цитирования: Милютинова М.А., Гарданова Ж.Р., Володарская Е.А. Самоотношение и мотивация на родительство у женщин старшего репродуктивного возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (2): 89–95. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00574

Self-attitude and motivation for parenthood in women of older reproductive age

Mariia A. Milyutina¹, Zhanna R. Gardanova²⁻⁴, Elena A. Volodarskaya⁵

¹ MD GROUP Clinical Hospital of the clinic "Mother and Child", Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴ Medical University MGIMO-MED, Moscow, Russia;

⁵ Vavilov Institute of the History of Natural Sciences and Technology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[✉]zanna777@inbox.ru

Abstract

The article deals with the formation of motivation and self-attitude in women of older reproductive age.

Aim. To identify the level of motivation and type of self-attitude to motherhood in women of older reproductive age.

Materials and methods. The study was carried out in Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, in which 60 respondents, average age 41 years, took part. Psychodiagnostic techniques: self-attitude research by R.S. Panteleyev and V.V. Stolin, methodology "Motivation of parenthood" by Yu.F. Lakhvich, questionnaire "Degree of acceptance of parental position" by E.I. Zakharova.

Results. The majority of women of late reproductive age planning motherhood are characterized by insufficiently positive self-attitude and experience of inner unsettledness. The attitude to the maternal role in women with positive self-attitudes, in comparison with women with negative self-attitudes, is characterized by a more pronounced cognitive component, emotional and motivational components, which are manifested in the form of a higher awareness of parenthood, in a more positive emotional attitude to herself as a future mother, the desire to have a child and to give her love and care, as well as to be realized as a parent, to experience the joy of motherhood. In women with negative self-attitudes, the desire to strengthen the family, harmonize or preserve relations in the family, and protect the interests of family members dominates in the structure of parenting motivation. In women with positive self-attitudes, the desire to strengthen the family, harmonize or preserve family relationships, and protect the interests of family members dominates in more

Keywords: motherhood, readiness, expectation of pregnancy, older reproductive age, late pregnancy, delayed pregnancy, self-perception, motivation.

For citation: Milyutina M.A., Gardanova Zh.R., Volodarskaya E.A. Self-attitude and motivation for parenthood in women of older reproductive age. Clinical review for general practice. 2025; 6 (2): 89–95 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00574

Актуальность

Восприятие материнской роли у женщин старшего репродуктивного возраста в настоящее время во многом определяется современными социокультурными и экономическими особенностями. Карьерный рост, финансовая независимость порой являются ведущими причинами отложенной или поздней беременности. В последние два десятилетия активно отмечается увеличение числа женщин, которые принимают решение стать матерью уже в зрелом возрасте. Женское репродуктивное старение является одной из важных этических тем в репродуктологии [1].

Мы предполагаем, что феномен отложенного материнства обусловлен возможностями самореализации в профессиональной сфере, возможностью получить экономическую стабильность и личную свободу. Однако вопрос о влиянии самоотношения и мотивации на родительство в данной возрастной категории остается малоизученным.

К.Р. Роджерс подчеркивал, что самоотношение формируется на основе непосредственного опыта и является результатом внутренней оценки собственных достоинств и недостатков. Многие женщины в разные возрастные периоды имеют разную степень мотивации к реализации материнской роли. Женщины старшей возрастной группы более ответственно относятся к предстоящей беременности и в то же время более тревожны в связи с возникающими опасениями по поводу своего здоровья и здоровья ребенка [2].

С возрастом у женщин снижается репродуктивная способность, что может вызывать тревожные переживания и усиливать мотивацию на рождение ребенка. В психологическом аспекте возрастной фактор связан с формированием так называемого кризиса среднего возраста, который может сопровождаться пересмотром жизненных приоритетов и стремлением к новым смыслам. Материнство в таком случае может восприниматься как способ преодоления кризиса и как источник эмоциональной поддержки. Женщины старшего возраста могут воспринимать материнство как способ подтверждения своей значимости и реализации экзистенциальных потребностей. Кроме того, женщины старшего возраста чаще задумываются о качестве воспитания ребенка, какую роль матери и какой стиль воспитания лучше выбирать. Их мотивация к материнству характеризуется высокой степенью осознанности и ответственности за принятие родительской роли.

Подобное поведение наиболее характерно для таких стран, как Австрия, Франция, Италия и Россия, где 28–32% женщин рассматривают возможность стать матерью после 35 лет [3, 4].

М. Розенберг акцентирует внимание на социальных факторах, которые способствуют формированию самоотношения. С. Rogers, в свою очередь, видит самоотношение как систему представлений о себе, которая складывается на основе индивидуального опыта и переживаний [5]. Он выделяет две составляющие этой системы: когнитивную (самооценку) и эмоциональную (самопринятие).

В связи с актуальностью выявления уровня самоотношения и уровня мотивации к материнской роли у женщин старшего репродуктивного возраста было проведено данное исследование.

Характеристика выборки. В исследовании приняли участие 60 женщин старшего репродуктивного возраста (35–47 лет), которые планировали стать матерями в ближайшие 2 года. Средний возраст участниц составил 41 год.

Цель исследования – выявить сформированность уровня мотивации и типа самоотношения к материнству у женщин старшего репродуктивного возраста.

Методики исследования:

- Методика исследования самоотношения Р.С. Пантелеева и В.В. Столина. Позволяет выявить когнитивные и эмоциональные аспекты самоотношения.
- Методика «Мотивация родительства» Ю.Ф. Лахвич. Оценивает выраженность отдельных мотивов и их групп (направленность на ребенка, на себя, на общество, на семью и экзистенциальные мотивы).
- Опросник «Степень принятия родительской позиции» Е.И. Захаровой. Оценивает поведенческий компонент родительского отношения по таким показателям, как забота, зависимость, ответственность, руководство, поддержка и эмоциональное принятие ребенка.

Методы математической обработки данных.

В процессе исследования применялись следующие методы статистического анализа: описательная статистика, включающая расчет процентных показателей и средних значений; непараметрический критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых выборок; критерий углового преобразования Фишера.

Результаты

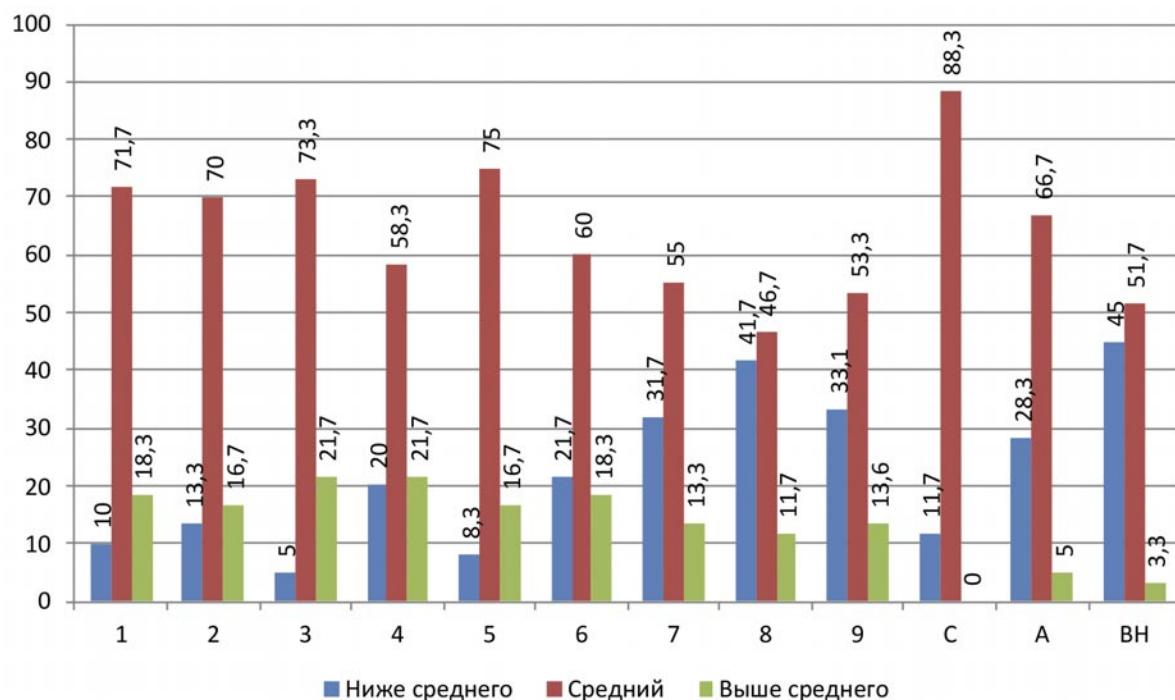
При изучении особенностей самоотношения женщин позднего репродуктивного возраста анализу подвергались ответы женщин с разным уровнем выраженности показателей самоотношения, оцениваемого по методике исследования самоотношения Р.С. Пантелеева, В.В. Столина. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Согласно полученным данным, умеренный уровень самоотношения по шкале «открытость» выявлен у 71,7% женщин. У 10% опрошенных женщин получены низкие показатели по этой шкале, свидетельствующие об открытости, а у 18,3% – высокие показатели, указывающие на закрытость, неспособность или нежелание осознавать и выдавать значимую информацию о себе.

Наибольшая доля женщин позднего репродуктивного возраста (70%) имеют средние показатели по шкале «самоуверенность». Высокий уровень самоуверенности выявлен у 16,7% женщин, а у 13,3% участниц исследования уровень самоуверенности низкий.

Только у 5% женщин позднего репродуктивного возраста, планирующих материнство, выявлен низкий уровень саморуководства, тогда как доля женщин с высокими показателями саморуководства составила лишь

Рис. 1. Процентное распределение женщин с разным уровнем самоотношения.
 Fig. 1. Percentage distribution of women with different self-attitude levels.



Примечание. 1 – открытость, 2 – самоуверенность, 3 – саморуководство, 4 – зеркальное «Я», 5 – самоценность, 6 – самопринятие, 7 – самопривязанность, 8 – внутренний конфликт, 9 – самообвинение, С – самоуважение, А – аутосимпатия, BH – внутренняя неустроенность.

Таблица 1. Различия в выраженности показателей самоотношения у женщин с позитивным и негативным самоотношением
 Table 1. Differences in indicators of self-attitude in women having positive and negative self-attitude

Сравниваемые показатели	Средние значения		U-критерий Манна–Уитни
	Женщины с позитивным самоотношением	Женщины с негативным самоотношением	
Открытость	5,0	6,2	320*
Самоуверенность	7,3	4,3	43**
Саморуководство	7,3	4,7	82**
Зеркальное «Я»	7,1	3,6	28,5**
Самоценность	7,0	4,9	126,5**
Самопринятие	6,2	4,1	206,5**
Самопривязанность	5,9	4,1	222**
Конфликтность	2,8	5,9	94**
Самообвинение	2,9	5,9	102**
Самоуважение	26,8	18,8	36**
Аутосимпатия	19,0	13,1	105,5**
Внутренняя неустроенность	5,7	11,8	58,5**

Здесь и далее в табл. 2: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$.

21,7%. Большинство (73,3%) характеризуются удовлетворительным уровнем саморуководства.

По шкале «зеркальное Я» (или «отраженное самоотношение») у 20% опрошенных женщин выявлен низкий уровень, у 21,7% – высокий, а у 58,3% – умеренный.

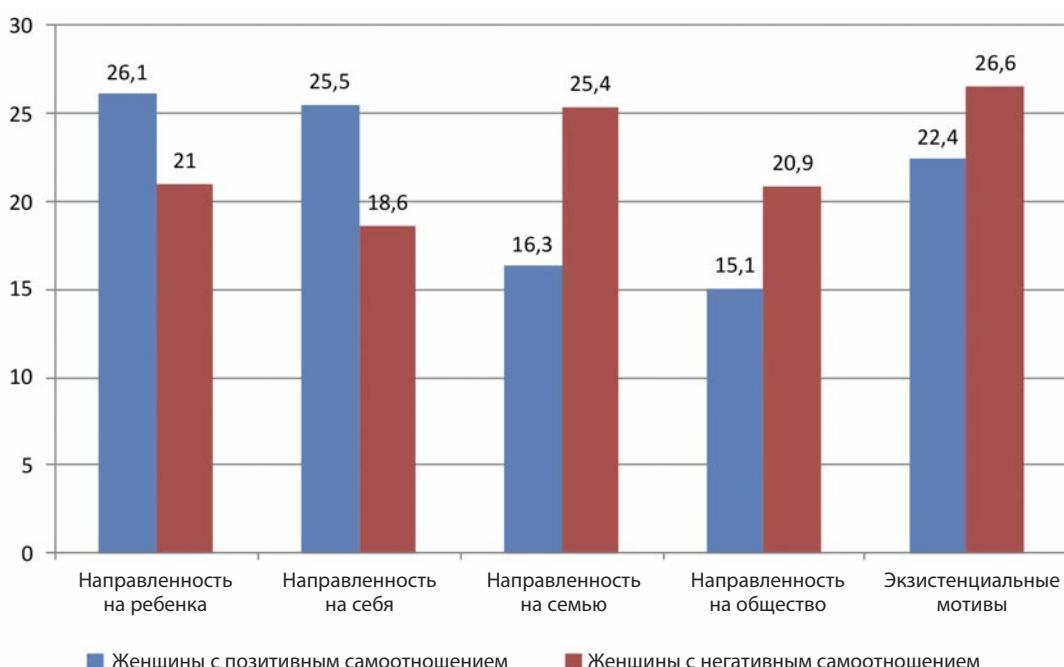
Результаты оценки самоотношения по шкале «самоценность» показали, что только 16,7% опрошенных женщин характеризуются высокими показателями по этой шкале. У 8,3% участниц исследования выявлен

низкий уровень самоценности, а у 75% уровень самоценности оказался средним.

В исследуемой выборке лишь 18,3% женщин характеризуются высоким уровнем самопринятия. У 21,7% участниц наблюдается недостаток самопринятия, а у 60% выявлена умеренная степень самопринятия.

31,7% женщин 35–47 лет, участвующих в исследовании, отличаются низким уровнем самопривязанности. У 55% уровень самопривязанности умеренный, а у

Рис. 2. Средние значения мотивов родительства у женщин с разным уровнем самоотношения.
Fig. 2. Average values of parenting motivation in women with different self-attitude levels.



13,3% выявлены высокие показатели самопривязанности.

Анализ внутренней конфликтности, как показателя самоотношения, показал, что 41,7% женщин имеют низкий уровень внутреннего конфликта. Высокая степень внутреннего конфликта характерна для 11,7% участниц, тогда как у 46,7% уровень конфликтности умеренный.

У 53,3% женщин самообвинение имеет умеренный уровень. Выраженная склонность к самообвинению наблюдается у 11,7%, а 33,1% участниц исследования отличаются низким уровнем самообвинения.

Анализ обобщенных факторов самоотношения показал, что никто из опрошенных не имеет чрезмерно высоких показателей по фактору «самоуважение». Низкие показатели выявлены у 11,7% женщин, а у 88,3% уровень самоуважения удовлетворительный. 28,3% женщин имеют низкий уровень аутосимпатии, и только 5% – высокий. У 66,7% уровень аутосимпатии умеренный. Низкий уровень внутренней неустроенности обнаружен у 45% опрошенных, 51,7% характеризуются умеренной степенью, а у 3,3% выявлен высокий уровень неустроенности, что свидетельствует о наличии проблем самоотношения у большинства женщин позднего репродуктивного возраста.

Для проведения сравнительного исследования были сформированы две равные по объему группы (по 30 человек), критерием выделения которых явились статистически значимые различия в уровне самоотношения по всем показателям ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$); табл. 1. Различия в группах определялись с помощью критерия Манна–Уитни.

В 1-ю группу были включены женщины с более высокими показателями самоотношения («женщины с по-

зитивным самоотношением»). Вторую группу составили женщины со значимо более низким уровнем самоотношения («женщины с негативным самоотношением»).

Результаты сравнительного исследования мотивационного компонента отношения к материнской роли по методике «Мотивация родительства» у женщин позднего репродуктивного возраста с разным уровнем самоотношения представлены на рис. 2.

Как следует из данных, указанных на рис. 2, у женщин с позитивным самоотношением в структуре мотивов родительства преобладают направленность на ребенка (26,1 балла) и направленность на себя (25,5 балла из 30 максимально возможных баллов). В наименьшей степени у этих женщин выражены направленность на семью (16,3 балла) и направленность на общество (15,1 балла).

У женщин с негативным самоотношением в структуре мотивации родительства доминируют экзистенциальные мотивы (26,6 балла) и направленность на семью (25,4 балла). В наименьшей степени у них представлена направленность на себя (18,6 балла).

Согласно результатам сравнительного анализа у женщин с позитивным самоотношением значимо сильнее, чем у женщин с негативным самоотношением, выражены направленность на ребенка ($p \leq 0,01$, средние показатели в группах 26,1 и 21,0 балла соответственно) и направленность на себя ($p \leq 0,01$, 25,5 и 18,6 балла соответственно).

У женщин с негативным самоотношением значимо сильнее, чем у женщин с позитивным самоотношением, выражены направленность на семью ($p \leq 0,01$, средние показатели в группах 16,3 и 25,4 балла соответственно).

Таблица 2. Различия в выраженности степени принятия родительской позиции у женщин с позитивным и негативным самоотношением

Table 2. Differences in the degree of adoption of parental position in women having positive and negative self-attitude

Сравниваемые показатели	Средние значения		U-критерий Манна–Уитни
	Женщины с позитивным самоотношением	Женщины с негативным самоотношением	
Забота	4,7	2,9	290,5**
Ответственность	4,6	2,8	273**
Зависимость	3,5	2,5	350
Руководство	4,7	3,7	299**
Поддержка	5,2	3,5	248,5**
Эмоциональное принятие	5,2	3,5	173,5**

ственno), направленность на общество ($p \leq 0,01$, 15,1 и 20,9 балла соответственно) и экзистенциальные мотивы ($p \leq 0,01$, 26,6 и 22,4 балла соответственно).

Результаты сравнительного исследования поведенческого компонента отношения к материнской роли, оцениваемого по методике «Степень принятия родительской позиции», представлены в табл. 2. Согласно интерпретации данных в методике, положительное значение результатов отражает положительное отношение к атрибутам родительской позиции, отрицательное значение – отрицательное отношение.

Как следует из полученных данных, у женщин позднего репродуктивного возраста независимо от уровня самоотношения наблюдается положительное отношение к родительской позиции. Женщины с позитивным самоотношением отличаются от женщин с негативным самоотношением более значимо более высоким уровнем принятия родительской позиции по всем показателям, кроме зависимости.

Минимальный балл по всем шкалам методики составляет -8 баллов, максимальный – +8 баллов.

Согласно полученным данным, средний показатель по шкале «отношение к заботе о ребенке, удовлетворению его потребностей» у женщин с позитивным самоотношением составил 4,7 балла, у женщин с негативным самоотношением – 2,9 балла ($p \leq 0,01$).

Средний показатель по шкале «отношение к ответственности родителя» у женщин с позитивным самоотношением составил 4,6 балла, у женщин с негативным самоотношением – 2,8 балла ($p \leq 0,01$).

Средний показатель по шкале «отношение к зависимости положения родителя» у женщин с позитивным самоотношением составил 3,5 балла, у женщин с негативным самоотношением – 2,5 балла, но различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Средний показатель по шкале «отношение к руководству ребенком» у женщин с позитивным самоотношением составил 4,7 балла, у женщин с негативным самоотношением – 3,7 балла ($p \leq 0,01$).

Средний показатель по шкале «отношение к необходимости поддерживать ребенка» у женщин с позитив-

ным самоотношением составил 5,2 балла, у женщин с негативным самоотношением – 3,5 балла ($p \leq 0,01$).

Средний показатель по шкале «эмоциональное принятие ребенка» у женщин с позитивным самоотношением составил 5,2 балла, у женщин с негативным самоотношением – 3,5 балла ($p \leq 0,01$).

Таким образом, в ходе сравнительного исследования выявлены статистически значимые различия в отношении к материнской роли у женщин позднего репродуктивного возраста с разным уровнем самоотношения.

Обсуждение

Социально-экономическая нестабильность способствует тому, что материнство начинает восприниматься некоторыми женщинами как препятствие на пути к достижению карьерных и личных целей. Тем не менее материнская функция остается фундаментальной для гармоничного физического и психического развития ребенка, обеспечивая его воспитание, обучение и эмоциональную поддержку [5, 6].

Самоотношение определяется как система представлений человека о себе и включает три компонента: эмоциональный, поведенческий и когнитивный. Согласно исследованиям Р.С. Пантелеева и В.В. Столина, самоотношение играет ключевую роль в формировании жизненных установок и принятии решений, включая решение о материнстве.

Ряд исследователей [6–8] утверждают, что самоотношение женщины играет важную роль в ее восприятии материнской роли, что было подтверждено и в ходе проведенного нами сравнительного анализа.

В ходе сравнительного анализа восприятия материнской роли женщин с разным уровнем самоотношения выявлено, что женщины с позитивным самоотношением более осознанно относятся к материнской роли, чем женщины с негативным самоотношением. Женщины с позитивным самоотношением более уверены, что по мере взросления ребенок будет доставлять меньше хлопот и беспокойства, что родители должны при принятии решения всерьез считаться с мнением своего ребенка, в определенных пределах обращаться с

ребенком как с равным и с позиции сотрудничества, умеют настоять на своем и полагают, что родитель должен в семье пользоваться уважением.

Также в сравнении с женщинами с негативным самоотношением женщины с позитивным самоотношением в большей степени осознают родительские чувства. Женщины с позитивным самоотношением в большей степени готовы все прощать своему ребенку, испытывают больше приятных переживаний при контактах с ребенком, в большей степени умеют понимать чувства своего ребенка и уверены, что ребенок не может вызывать у родителей негативные чувства, более терпимы к недостаткам ребенка и больше готовы его опекать.

Женщины с позитивным самоотношением в сравнении с женщинами с негативным самоотношением в большей степени любят проводить время в кругу семьи и считают, что шутки и смех с ребенком во многом улучшают атмосферу в семье, в большей степени осознают семейные ценности, что проявляется в большей готовности поступиться своими будущими планами ради интересов семьи, позволяют ребенку высказывать собственную точку зрения.

Также выявлено, что женщины с позитивным самоотношением в сравнении с женщинами с негативным самоотношением в большей степени осознают стили семейного воспитания, что выражается в большей уверенности в необходимости обсуждать и выявлять причины конфликтов в семье, важности для психологического благополучия детей формирования неформальных отношений с родителями, большей готовности обсуждать проблемы воспитания детей в семье и в меньшей убежденности в необходимости того, чтобы родители ломали волю ребенка.

Полученные нами результаты о негативном самоотношении у женщин позднего репродуктивного возраста соответствуют данным таких исследователей, как С.В. Никифорова, Ю.В. Живаева, Е.И. Стоянова [9, 10], И.В. Султанова и И.А. Карцаева-Пятак [11], Т.П. Шарай [12], М. Kumthekar [13].

Таким образом, когнитивный компонент отношения к материнской роли у женщин позднего репродуктивного возраста с позитивным самоотношением выражен больше, чем у женщин с негативным самоотношением.

Также у женщин с позитивным самоотношением больше, чем у женщин с негативным самоотношением, выражен эмоциональный компонент отношения к материнской роли, что выражается в более позитивном отношении к себе как к будущей матери. При этом чем выше уровень позитивного самоотношения, тем более выражено эмоциональное принятие женщинами роли матери.

Мотивационный компонент отношения к материнской роли у женщин с разным уровнем самоотношения имеет свои особенности. Если у женщин с позитивным самоотношением в структуре родительских мотивов доминируют направленность на ребенка и направленность на себя, то у женщин с негативным самоотношением преобладает направленность на семью. То есть у

женщин позднего репродуктивного возраста с позитивным самоотношением желание стать матерью обусловлено, в первую очередь, желанием иметь ребенка, подать ему свою любовь и заботу, а также реализоваться в качестве родителя, испытать радость материнства. У женщин же с негативным самоотношением планирование материнства связано в первую очередь с желанием «решить семейные проблемы» (например, удовлетворить желание мужа иметь ребенка или желание родителей иметь внуков), укрепить отношения в семье или сохранить семью. То есть рождение ребенка планируется ради укрепления семьи, гармонизации или сохранения отношений в семье, защиты интересов членов семьи.

Выходы

- Большинство женщин позднего репродуктивного возраста, планирующих материнство, характеризуются недостаточно позитивным самоотношением и переживаниями внутренней неустроенности.

- Отношение к материнской роли у женщин с позитивным самоотношением в сравнении с женщинами с негативным самоотношением отличается более выраженным когнитивным компонентом в виде более высокой осознанности родительства, что проявляется в более осознанных родительских позициях, чувствах к ребенку, родительской ответственности за ребенка, родительских установках и ожиданиях, семейных ценностях, стилях взаимодействия с ребенком и его воспитания, своем отношении к ребенку.

- У женщин с позитивным самоотношением в большей степени, чем у женщин с негативным самоотношением, выражен эмоциональный компонент отношения к материнской роли, что проявляется в более позитивном эмоциональном отношении к себе как к будущей матери.

- Особенностью мотивационного компонента восприятия материнской роли женщин с позитивным самоотношением является желание иметь ребенка, подать ему свою любовь и заботу, а также реализоваться в качестве родителя, испытать радость материнства. У женщин с негативным самоотношением в структуре мотивации родительства доминирует желание укрепления семьи, гармонизации или сохранения отношений в семье, защиты интересов членов семьи.

- У женщин с позитивным самоотношением в большей степени, чем у женщин с негативным самоотношением, выражен поведенческий компонент отношения к материнской роли в виде готовности заботиться о ребенке, нести ответственность за ребенка, поддерживать ребенка, создавая оптимальные условия для его развития и воспитания, утверждать право ребенка на неповторимую индивидуальность и испытывать к будущему ребенку безусловную любовь и симпатию, а также в понимании того, что развитие ребенка зависит от из материнского воздействия.

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

Литература / References

1. De Clercq E et al. Rethinking advanced motherhood: a new ethical narrative. *Med Health Care Philos* 2023;26(4):591-603. DOI: 10.1007/s11019-023-10172-w
2. Гарданова Ж.Р., Есаулов В.И. и др. Особенности эмоциональных нарушений у женщин старшего репродуктивного возраста в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) и их психотерапевтическая коррекция. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1):17.
3. Gardanova Zh.R., Esaulov V.I., et al. Features of emotional disorders in women of older reproductive age in the program of assisted reproductive technologies (IVF, ICSI) and their psychotherapeutic correction. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):17. (in Russian).
4. Beaujouan E, Sobotka T. Late motherhood in low-fertility countries: reproductivity intentions, trends and consequences. Wien: Vienna Institute of Demography Austrian Academy of Sciences, 2017.
5. Beaujouan E. Counting how many children people want: The influence of question filters and pre-codes. *Demográfia English Edition* 2014;56(5):35-61.
6. Rogers C. On becoming a person: A Therapists View of Psychotherapy. Boston, 1961. Available at: <https://www.booksfree.org/wp-content/uploads/2022/03/On-Becoming-a-Person-A-Therapists-View-of-Psychotherapy.pdf> (accessed: 10.09.2024).
7. Долгих А.Г., Е.И. Захарова. Гармоничность представлений о будущей материнской роли как условие становления отношения к ней. Психология семьи в современном мире. Сборник материалов Международной научно-практической конференции. Екатеринбург, 2017;с.137-40.
8. Dolgikh A.G., E.I. Zakharova. Harmony of ideas about the future maternal role as a condition for the formation of attitudes towards it. Family psychology in the modern world. Collection of materials from the International scientific and practical conference. Ekaterinburg, 2017; pp. 137-40 (in Russian).
9. Захарова Е.И. Психология освоения родительства: научная монография. М.: ИИУ МГОУ, 2014.
10. Zakharova E.I. Psychology of mastering parenthood: scientific monograph. Moscow, 2014 (in Russian).
11. Dos Santos S, de Meresa A, Pinho D. A teoria da compreensão do papel materno na adolescência. *Rev Min Enferm* 2020;(24):1-5.
12. Mercer RT. Becoming a Mother Versus Maternal Role Attainment. *J Nursing Scholarship* 2004;36(3):226-32.
13. Никифорова С.В. и др. Гендерный аспект исследования самоотношения женщин в зрелом возрасте. *Теория и практика современной науки*. 2019;5(47):452-6.
14. Nikiforova S.V. et al. Gender aspect of the study of self-attitude of women in adulthood. *Theory and practice of modern science*. 2019;5(47):452-6 (in Russian).
15. Султанова И.В., Картаева-Пятак И.А. Особенности самоотношения, психологической дистанции и психологических границ у женщин. *Modern Science* 2021;(7):233-9.
16. Sultanova I.V., Kartsaeva-Pyatik I.A. Features of self-attitude, psychological distance and psychological boundaries in women. *Modern Science* 2021;(7):233-9 (in Russian).
17. Шарай Т.П. Изменение самоотношения личности у женщин в результате многомерного психологического воздействия. Дис. ... канд. психол. наук. Казань, 2005.
18. Sharai T.P. Changes in self-attitude of women as a result of multidimensional psychological influence. Diss. ... Cand. of Psychology. Kazan, 2005 (in Russian).
19. Kumthekar M. Women's Self-concept and Mental Health. *J Health Management* 2004;6(2):163-75.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Милютина Мария Аркадьевна – канд. мед. наук, репродуктолог, клинический госпиталь MD GROUP

Гарданова Жанна Робертовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: oooo-ooo02-9796-0846

Володарская Елена Александровна – д-р психол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУН ИИЕТ РАН

Поступила в редакцию: 27.01.2025

Поступила после рецензирования: 10.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mariia A. Milyutina – Cand. Sci. (Med.), MD GROUP Clinical Hospital

Zhanna R. Gardanova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Research Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: oooo-ooo02-9796-0846

Elena A. Volodarskaya – Dr. Sci. (Psychol.), Vavilov Institute of the History of Natural Sciences and Technology of the Russian Academy of Sciences

Received: 27.01.2025

Revised: 10.02.2025

Accepted: 13.02.2025



Обзор

Патогенез и патогенетическая терапия доброкачественной дисплазии молочной железы в реальной клинической практике

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Пролиферативные заболевания молочных желез, включающие как диффузные, так и узловые формы доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ), по-прежнему остаются одним из наиболее актуальных вопросов репродуктивной медицины XXI века. Изменение образа жизни женщин и эколого-репродуктивный диссонанс, знаменующие начало нового целеполагания в медицине, привели к стремительному повышению распространенности ДДМЖ и масталгии, которые, согласно имеющимся данным, ассоциированы со значимым повышением риска реализации рака молочной железы, остающимся лидером по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований женского населения. В этой связи необходимо рассмотреть патогенетические особенности формирования ДДМЖ и масталгии и отметить современные стратегии персонифицированной патогенетически оправданной терапии с целью осуществления эффективного клинического менеджмента пациенток данной когорты.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы, масталгия, патогенетическая терапия, микронизированный прогестерон.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Патогенез и патогенетическая терапия доброкачественной дисплазии молочной железы в реальной клинической практике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 96–100. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00575

Review

Pathogenesis and pathogenetic therapy of benign breast dysplasia in real clinical practice

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Proliferative disorders of mammary glands, including both diffuse and nodular forms of benign mammary dysplasia (BMD), remain one of the most pressing issues of the 21st century reproductive medicine. Changes in women's lifestyle together with the environmental and reproductive discordance heralding new goal-setting in medicine have led to the rapid increase in the prevalence of BMD and breast pain, which, according to the available data, are associated with the significantly increased risk of realization of breast cancer still being the "leader" in morbidity and mortality among all malignant neoplasms in the female population. In this regard, it is necessary to consider pathogenetic features of developing benign mammary dysplasia and breast pain and note modern strategies of personalized, pathogenetically justified therapy in order to ensure effective clinical management of patients in this cohort.

Keywords: benign mammary dysplasia, breast pain, pathogenetic therapy, micronized progesterone.

For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. Pathogenesis and pathogenetic therapy of benign breast dysplasia in real clinical practice. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 96–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00575

Пролиферативные заболевания молочных желез: на острие актуальности

За последнее столетие развитие репродуктивной медицины совершило колossalный скачок и позволило нам понять главный принцип функционирования женской репродуктивной системы. Знаменитая «репродуктивная пятиэтажка» со сложными механизмами обратной связи пролила свет на весьма непростой вопрос молекулярных эффектов ключевых стероидов – андрогенов, эстрогенов и, конечно же, прогестерона. Однако при упоминании женской репродуктивной системы многие клиницисты не подразумевают один из главных

ее органов – молочную железу (МЖ), которая также подвергается типичным циклическим изменениям в ходе менструального цикла. При этом у некоторых специалистов по-прежнему сохраняется стойкое ощущение того, что все заболевания МЖ должны лечить либо хирурги (при наличии императивных показаний), либо онкологи. Однако во всем мире в целом и в Российской Федерации в частности лечение пролиферативных заболеваний МЖ давно относится к компетенции акушера-гинеколога, который должен проводить как скрининговые осмотры пациенток в рамках программы онкопрофилактики, так и полноценное лечение пролифе-

ративных заболеваний МЖ при верифицированной доброкачественности патологического процесса и отсутствии прямых показаний к хирургическому лечению. Таким образом, врач акушер-гинеколог является первым и, пожалуй, самым важным «барьером», позволяющим скорректировать имеющиеся нарушения на раннем этапе и предотвратить развитие фатальных исходов.

Глобально заболевания МЖ можно подразделить на две основные группы: пролиферативные и непролиферативные. В свою очередь, в категории пролиферативных заболеваний мы прежде всего подразумеваем доброкачественную дисплазию МЖ (ДДМЖ), лечение которой как раз и возложено на плечи акушера-гинеколога. Вместе с тем важно отметить, что рак МЖ (РМЖ) по-прежнему остается лидером по заболеваемости среди всех онкологических заболеваний и главной причиной смертности женского населения от злокачественных новообразований во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, только в 2022 г. в мире РМЖ был выявлен у 2,3 млн пациенток, при этом более чем у 666 тыс. женщин он оказался фатальным [1]. Вместе с тем, по данным Американского онкологического общества, в 2024 г. только в США показатели заболеваемости и смертности от РМЖ достигнут 310 тыс. и 42 тыс. соответственно [2]. Однако, несмотря на то что в настоящее время РМЖ по-прежнему остается проблемой без решения, развитие медицинской науки в период с 1975 по 2019 г. позволило сократить заболеваемость и смертность от РМЖ более чем наполовину (на 58%)! Причем в структуре данного снижения отмечается эффективное лечение РМЖ I–III стадий (46%), метастатического РМЖ (29%) и, конечно же, внедренная общемировая стратегия онкоскрининга, которая позволила снизить данные показатели на четверть (25%) [3]. Однако в XXI в. динамика снижения данных показателей замедлилась, а в ближайшем будущем и вовсе будет носить реверсный характер, и основная причина этому – пандемия ожирения, которая не будет иметь тенденции к снижению.

Не менее интересна с точки зрения современной гинекологии ДДМЖ, которая определяется как группа заболеваний, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регressiveных изменений ткани МЖ, с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компартментов [4]. Кроме того, важно отметить значение еще одного синдрома, который может существовать как в рамках ДДМЖ и являться его основным клиническим симптомом, так и самостоятельно вследствие отека и механического растяжения тканей МЖ. Речь идет о масталгии, которая характеризуется наличием боли в проекции одной или обеих МЖ и которая может носить как интра-, так и экстрамаммарный характер. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, ДДМЖ и масталгия встречаются у каждой второй пациентки в возрасте старше 30 лет, а изолированная масталгия вовсе встречается у 70% женщин. Между тем пик заболеваемости приходится именно на

старший репродуктивный и перименопаузальный возраст, в то время как РМЖ наиболее часто верифицируется у пациенток в постменопаузе [5, 6].

Однако наиболее интересным вопросом является риск РМЖ у пациенток с доброкачественными изменениями МЖ. В настоящее время доказано, что масталгия может быть ассоциирована с РМЖ у 2–7% пациенток, а ДДМЖ – у 8% женщин [7–9]. При этом потенцирование риска РМЖ у пациенток с пролиферативными формами ДДМЖ происходит кратно – в 25–30 раз [10]. Таким образом, важно резюмировать, что ДДМЖ и масталгия (интрамаммарного происхождения/на фоне исходно высокой маммографической плотности) являются крайне актуальными вопросами современной гинекологии, ассоциированными с повышением риска РМЖ. Исходя из этого необходимо рассмотреть основные патогенетические механизмы активации аномальной пролиферации эпителиального компартмента МЖ и отметить современные возможности патогенетической терапии масталгии и ДДМЖ.

Патогенетическая основа ДДМЖ: что известно?

Выше мы отметили классическое определение ДДМЖ, в котором как раз и заложена главная патогенетическая суть данной группы нозологии, а именно дисбаланс между факторами пролиферации и «антипролиферации». Следует помнить, что МЖ является полноценным органом женской репродуктивной системы, поскольку подвергается типичным изменениям в течение менструального цикла: в фолликулярную фазу за счет воздействия эстрогенов происходит активная пролиферация гормонозависимых тканей (эпителий и строма МЖ), а в лuteиновую за счет действия прогестерона – угнетение пролиферации клеток в качестве противовесного механизма. Более того, МЖ – признанный интракринный орган, в котором есть все ключевые ферменты для локального синтеза и метаболизма стероидных гормонов. Существование данной динамической системы в гармоничном состоянии позволяет избежать ряда проблем, при этом ее диссоциация неизбежно приведет к манифестиации гиперпролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы, в том числе ДДМЖ. Универсальный патогенетический механизм ДДМЖ – гиперэстрогенация, которая может отмечаться изолированно вследствие гиперпродукции или избыточного экзогенного поступления эстрогенов или быть относительной за счет дефицита прогестерона и избыточного влияния эстрогенов на ткань МЖ [11–14]. Клиницисту важно помнить, что эстрогены (особенно эстрадиол и активный в ткани МЖ эстрон) являются универсальным пролиферативным фактором и реализуют свой эффект не только за счет активации экспрессии пролиферативных генов и прямого влияния на хроматин, но и за счет способности увеличивать экспрессию мембранных рецепторов к себе – тот самый механизм положительной ауторегуляции, который в отсутствие прогестерона формирует патогенетический порочный круг. В свою очередь, прогестерон,

являясь протективным агентом, оказывает ряд позитивных эффектов в ткани МЖ: локальная активация ферментов 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, трансформирующих эстрадиол в менее активный эстрон (связывая последний, ферменты превращают его в неактивный эстрона сульфат), снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов, активация апоптотического потенциала клеток и др. [15].

Справедливо ради следует помнить, что в числе причин кроме гиперэстрогенеза избыточный синтез пролактина, недостаток тиреоидных гормонов и нарушение активности факторов роста также служат гормональным «субстратом» для реализации ДДМЖ. При этом основной патогенетический механизм масталгии на фоне ДДМЖ или без нее, согласно имеющимся данным, наиболее часто также представлен локальной гиперэстрогенией в ткани МЖ или прогестеронодефицитными состояниями [16].

Вместе с тем в настоящее время доказано, что пролиферативная форма ДДМЖ и гормонозависимый РМЖ имеют ряд патогенетических точек соприкосновения, к которым относятся [4, 17, 18]:

- повышение чувствительности тканей МЖ к ним;
- нарушение соотношения подтипов эстрогенов и прогестероновых рецепторов;
- гиперэкспрессия локальных факторов роста и кианых комплексов;
- гиперпролиферация эпителиальных клеток и подавление механизмов апоптоза.

Однако ключевым отличием данных состояний является характер гиперпролиферации, поскольку при РМЖ мы подразумеваем наличие гиперпролиферации онкогенного характера (атипия клеток с аномальным количеством митозов). Именно поэтому важно помнить о потенциальном риске перехода ДДМЖ в РМЖ, поскольку грань между ними не столь прочна.

Современные возможности патогенетической терапии ДДМЖ

Исходя из сказанного важно отметить, что в основе патогенеза пролиферативной формы ДДМЖ и масталгии (на фоне ДДМЖ или без нее) лежат гиперэстрогения и недостаточная модуляция эффектов прогестерона в ткани МЖ. При этом важно помнить, что в компетенции акушера-гинеколога находится лечение лишь диффузной формы ДДМЖ, в то время как локализованная/узловая форма заболевания должна послужить поводом для консультации онколога. Согласно действующим клиническим рекомендациям, в настоящее время имеются три варианта лечения ДДМЖ: патогенетическая, симптоматическая (нестероидные противовоспалительные препараты) и вспомогательная (экстракт прутняка обыкновенного, препараты индолкарбинала, антиэстрогены, агонисты дофаминовых рецепторов) терапия. **Назначение патогенетической терапии ДДМЖ должно преследовать конкретные цели, к которым относятся:**

- снижение/подавление избыточной пролиферации ткани МЖ за счет максимального антипролиферативного эффекта;
- лечение циклической/ациклической масталгии интрамаммарного происхождения;
- снижение маммографической плотности;
- уменьшение числа и размеров кист МЖ;
- профилактика прогрессирования и рецидивирования гиперпролиферативных заболеваний МЖ;
- снижение риска реализации РМЖ.

Исходя из поставленных целей, в основе лечения диффузной ДДМЖ и масталгии должна лежать патогенетически оправданная терапия. В этой связи важно отметить, что основой патогенетической терапии ДДМЖ, согласно действующим отечественным рекомендациям (2024 г.), является использование локальной гормональной терапии с помощью трансдермальной формы доставки микронизированного прогестерона [19]. Использование локальной гормональной терапии продемонстрировало высокую эффективность в лечении ДДМЖ и циклической масталгии. Так, по данным исследования M. Brkic и соавт. (2016 г.) было доказано, что использование трансдермальной формы микронизированного прогестерона у женщин с фиброзно-кистозной формой ДДМЖ способствовало уменьшению соотношения сывороточных концентраций эстрадиола/прогестерона ($p<0,001$), снижению уровня эстрадиола и повышению уровня прогестерона ($p<0,001$), а также снижению интенсивности масталгии и напряжения в области МЖ ($p<0,001$) и уменьшению числа и размеров кист ($p<0,001$) [20]. В настоящее время доказано, что локальная терапия с использованием трансдермального микронизированного прогестерона купирует основные патогенетические звенья ДДМЖ, включая:

- снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов;
- уменьшение локальных метаболически активных эстрогенов за счет повышения активности ферментов 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, трансформирующих эстрадиол в менее активный эстрон (связывая последний, ферменты превращают его в неактивный эстрона сульфат).

При этом немаловажными преимуществами данного препарата является не только избирательность в отношении ткани МЖ, где он и накапливается, но и отсутствие системного действия и быстрое наступление эффекта от терапии, что обуславливает его благоприятный профиль безопасности.

В настоящее время в РФ активно используется препарат **топического микронизированного прогестерона (Прожестожель®)**, хорошо зарекомендовавший себя в реальной клинической практике. В этой связи важно отметить результаты крупного многоцентрового исследования БРЕСТ (65 исследовательских центров РФ) отечественных коллег, включавшего 1044 пациентки со средним возрастом 34,8 года с верифицированной диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. В ходе исследования было доказано, что

использование локальной гормональной терапии трансдермальным микронизированным прогестероном (Прожестожель®) в течение 3–6 мес в непрерывном режиме способствует статистически значимому улучшению состояния ткани МЖ по данным сонографии: снижение доли жировой инволюции ткани ($p<0,05$), уменьшение очагового фиброза ($p<0,05$), а также уменьшение участков с кистозной трансформацией ($p<0,05$). Кроме того выявлено, что использование препарата было ассоциировано со статистически значимым снижением маммографический плотности по шкале BI-RADS ($p<0,05$), а также со снижением интенсивности масталгии по данным визуальной аналоговой шкалы ($p<0,001$). Таким образом, было доказано, что использование локальной гормональной терапии микронизированным прогестероном является патогенетически оправданным и способствует значимому улучшению клинического течения ДДМЖ, а также купированию масталгии и повышению качества жизни пациенток [21].

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования БРЕСТ-2, согласно которым использование трансдермального микронизированного прогестерона от 3 до 6 мес в непрерывном режиме у 722 пациенток с верифицированной диффузной фиброзно-кистозной мастопатией было ассоциировано со статистически значимым улучшением сонографической структуры МЖ ($p<0,001$), снижением маммографической плотности по шкале BI-RADS ($p<0,001$), а также снижением интенсивности масталгии по визуальной аналоговой шкале ($p<0,001$) [22].

Вместе с тем наиболее интересным вопросом при назначении локальной гормональной терапии с использованием трансдермального микронизированного прогестерона является ее персонификация исходя из потребностей конкретной пациентки и особенностей клинического течения заболевания. На основании собственного опыта мы представляем конкретные клинические решения (не противоречащие действующей инструкции трансдермального микронизированного прогестерона!), которые позволяют клиницисту персонифицировать патогенетически оправданную терапию ДДМЖ и масталгии.

Патогенетическая терапия ДДМЖ и масталгии в реальной клинической практике:

- При высоком пролиферативном риске ДДМЖ, независимо от наличия/отсутствия масталгии, с целью достижения максимального антитролиферативного эффекта пациенткам рекомендован непрерывный режим использования микронизированного прогестерона: 1 аппликация (2,5 г геля) 1–2 раза в сутки в течение не менее 3 мес/циклов.

- При низком пролиферативном риске ДДМЖ, независимо от наличия/отсутствия масталгии, пациенткам рекомендован циклический режим использования микронизированного прогестерона: 1 аппликация (2,5 г геля) 1–2 раза в сутки с 16 по 25-й день менструального цикла в течение не менее 3 циклов.

- При циклической масталгии на фоне ДДМЖ с целью достижения максимального антитролиферативного эффекта пациенткам рекомендован непрерывный режим использования микронизированного прогестерона: 1 аппликация (2,5 г геля) 1–2 раза в сутки в течение не менее 3 мес/циклов.

- При масталгии без ДДМЖ пациенткам рекомендован циклический режим использования микронизированного прогестерона: 1 аппликация (2,5 г геля) 1–2 раза в сутки с 16 по 25-й день менструального цикла в течение не менее 3 циклов.

Заключение

Исходя из сказанного важно резюмировать, что проблема пролиферативных заболеваний МЖ и масталгии в настоящее время остается на острие актуальности, а ДДМЖ признана самостоятельным фактором риска развития РМЖ. Несмотря на стремительное развитие медицины и внедрение общемировой стратегии онкоскринингов за последние 50 лет, заболеваемость и смертность от РМЖ, к сожалению, остается высокой. Изменение образа жизни женщин в XXI в. и развитие экологического-репродуктивного диссонанса привели к стремительному распространению среди пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста ДДМЖ и масталгии, которые, согласно имеющимся данным, ассоциированы со значительным повышением риска РМЖ.

В настоящее время доказано, что в основе патогенеза ДДМЖ и масталгии лежит гиперэстрогенация, которая может носить как абсолютный, так и относительный (при прогестеронодефицитных состояниях) характер. В этой связи особую актуальность приобретают современные стратегии патогенетически оправданной терапии ДДМЖ и масталгии, позволяющей повысить результативность терапии и качество жизни пациенток изучаемой когорты, а также свести канцерогенные риски к минимуму. Важно отметить, что в РФ согласно действующим клиническим рекомендациям (версия 2024 г., в том числе на основании действующей инструкции) патогенетической терапией ДДМЖ (независимо от наличия масталгии) является **использование трансдермального микронизированного прогестерона (Прожестожель®)**.

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

Литература / References

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. <https://gco.iarc.fr>
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49.

3. Caswell-Jin JL et al. Analysis of breast cancer mortality in the US – 1975 to 2019. *JAMA* 2024;331(3):233-41.
4. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
5. Stachs A et al. Benign breast disease in women. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019;116(33-34):565.
6. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. *StatPearls [Internet]* 2022.
7. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ* 2013;(347). DOI: 10.1136/bmj.f3288
8. Eberl MM, Phillips RL Jr, Lamberts H et al. Characterizing breast symptoms in family practice. *Ann Fam Med* 2008;(6):528-33. DOI: 10.1370/afm.905
9. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999;(130):651-7. DOI: 10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00005
10. Хуцишвили О.С. и др. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин раннего репродуктивного возраста. *Женское здоровье и репродукция*. 2018;(10).
Khutshishvili O.S. et al. Analysis of risk factors for breast cancer in women of early reproductive age. *Women's Health and Reproduction*. 2018;(10) (in Russian).
11. Orr B, Kelley JL. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(4):710-26.4.
12. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459-73.
13. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2017.
Radzinsky V.E. Medicine of the mammary gland and gynecological diseases. Ed. V.E. Radzinsky. Moscow: StatusPraesens, 2017 (in Russian).
14. Родионов В.В., Сметник А.А. Добропачественные заболевания молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:90-100.
Rodionov V.V., Smetnik A.A. Benign diseases of the mammary glands. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;1:90-100 (in Russian).
15. Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения. *Гинекология*. 2019;21(1):52-8. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217
Bespalov V.G., Kovalevskaya E.I. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of mastopathy: possibilities of pathogenetic treatment.
16. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK et al. Mastalgia – The Burden Beneath. *Eur J Breast Health* 2023;20(1):15.
17. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58-70.
Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrocytic disease and the risk of breast cancer (literature review). *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11(4):58-70 (in Russian).
18. Рак молочной железы. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Breast cancer. Edited by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow: GEO-TAR-Media, 2018 (in Russian).
19. Добропачественная дисплазия молочной железы. Федеральные клинические рекомендации. 2024.
Benign Dysplasia of the Mammary Gland. Federal Clinical Guidelines. 2024 (in Russian).
20. Brkic M, Vujoovic S, Ivanisevic MF et al. The influence of progesterone gel therapy in the treatment of fibrocystic breast disease. *Open J Obstet Gynecol* 2016;6(5):334-41.
21. Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Вандеева Е.Н. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне трансдермального геля микронизированного прогестерона: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования БРЕСТ. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):138-44. DOI: 10.18565/aig.2018.11.138-134
Protasova A.E., Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Vandeeva E.N. Dynamics of clinical symptoms of fibrocystic mastopathy against the background of transdermal gel of micronized progesterone: results of the Russian multicenter observational study BREST. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11):138-44. DOI: 10.18565/aig.2018.11.138-134 (in Russian).
22. Протасова А.Э. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне монотерапии препаратом трансдермального микронизированного прогестерона: результаты многоцентрового открытого проспективного когортного исследования Брест-2. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8).
Protasova A.E. Dynamics of clinical symptoms of fibrocystic mastopathy against the background of monotherapy with transdermal micronized progesterone: results of a multicenter open prospective cohort study Brest-2. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(8) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 17.01.2025
Поступила после рецензирования: 28.01.2025
Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-8129

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 17.01.2025
Revised: 28.01.2025
Accepted: 06.02.2025



ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ®

трансдермальный микронизированный 1% прогестерон

Патогенетическая терапия мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии

- Повышает концентрацию прогестерона в тканях молочной железы не оказывая системного действия
- Блокирует рецепторы эстрогенов и пролактина, снижая выраженность болевого синдрома в молочной железе
- Уменьшает степень отека, обеспечивая уменьшение боли и дискомфорта в молочной железе
- Подходит для пациенток с мастодинией связанной с приемом пероральных контрацептивов, пременопаузой, ПМС

**Прожестожель® —
надежный союзник
в заботе о молочной
железе**



Общая характеристика лекарственного препарата Прожестожель® ПМС – предменструальный синдром.

Настоящая информация является научной и предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.



123100, г. Москва,
ул. 2-я Звенигородская,
д. 12, стр. 1, помещ. 13Н

BESINS
HEALTHCARE
На вашей стороне. Ради жизни



Оригинальная статья

Анализ состояния новорожденных при активном ведении беременных с высоким риском развития задержки роста плода

Н.Ф. Кунешко¹, А.В. Ершов², А.В. Лазарчук^{✉2}¹ ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия;² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ arina.lazarchuk@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить особенности протекания беременности у женщин с высоким риском развития задержки роста плода (ЗРП), а также провести оценку состояния новорожденных в данной группе.

Материалы и методы. Проспективное нерандомизированное исследование, включающее 534 женщины с высоким риском ЗРП. Контрольная группа состояла из 112 пациенток с физиологической беременностью. Пациентки с высоким риском ЗРП были разделены на группы в зависимости от срока обращения за медицинской помощью. Оценивались анамнестические данные, течение и исходы беременности, а также анализировалось состояние плода.

Результаты. Ранний токсикоз, дистресс плода, плацентарная недостаточность чаще встречались в группе сравнения, в которой не проводилось активное ведение беременности. Частота преждевременных родов не различалась в исследуемых и контрольной группах, однако в группе сравнения основным методом родоразрешения являлась операция кесарева сечения. В группах с высоким риском развития ЗРП во время беременности были выявлены более низкие показатели массы тела и роста новорожденных. ЗРП была диагностирована у 29,96% детей, чаще в группе сравнения.

Заключение. Раннее вмешательство и коррекция патологии у женщин с высоким риском ЗРП позволяют улучшить исходы беременности и снизить риски для плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, ведение беременности, оценка состояния новорожденного, плацентарная недостаточность.

Для цитирования: Кунешко Н.Ф., Ершов А.В., Лазарчук А.В. Анализ состояния новорожденных при активном ведении беременных с высоким риском развития задержки роста плода. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 102–108. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00576

Original Article

Analysis of the newborns condition during active management of pregnant women with a high risk of fetal growth restriction development

Nart F. Kuneshko¹, Anton V. Ershov², Arina V. Lazarchuk^{✉2}¹ Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia;² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ arina.lazarchuk@mail.ru

Abstract

Aim. To assess the features of pregnancy progression in women with high risk of fetal growth restriction, and to investigate the condition of newborns born to these women.

Material and methods. A prospective non-randomized study including 534 women at high risk of fetal growth restriction. The control group consisted of 112 patients with a physiological pregnancy. The women with high risk of fetal growth restriction were divided into groups based on the timing of seeking medical assistance. Anamnestic data pregnancy course and outcomes, and fetal condition were evaluated.

Results. Early toxicosis, fetal distress, and placental insufficiency were more frequent in the comparison group, where active pregnancy management was not carried out. The frequency of preterm labor was similar between the study and control groups, but in the comparison group, the primary method of delivery was cesarean section. In the groups at high risk of fetal growth restriction, lower birth weight and length of newborns were observed. Fetal growth restriction was diagnosed in 29.96% of the children, more often in the comparison group.

Conclusion. Early intervention and correction of pathology in women with high risk of fetal growth restriction improve pregnancy outcomes and reduce fetal risks.

Keywords: fetal growth restriction, pregnancy management, assessment of newborn condition, placental insufficiency.

For citation: Kuneshko N.F., Ershov A.V., Lazarchuk A.V. Analysis of the newborns condition during active management of pregnant women with a high risk of fetal growth restriction development. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 102–108 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.2.00576

Введение

Задержка роста плода (ЗРП) представляет собой состояние, при котором плод не достигает своего потен-

циала роста и его размеры ниже 10-го перцентиля для данного гестационного срока [1]. Причинами ЗРП может являться широкий спектр факторов, начиная от

хронических заболеваний матери до патологии плаценты и пуповины. Хотя многие новорожденные с ЗРП рождаются практически здоровыми, в тяжелых случаях может возникнуть необходимость в преждевременном родоразрешении и продолжительном стационарном наблюдении из-за риска ухудшения их состояния. Возможными осложнениями, связанными с ЗРП, являются преждевременные роды, малая масса тела плода, дистресс плода, низкие баллы по шкале Апгар, низкая сопротивляемость инфекциям и развитие некротизирующего энтероколита [2]. После постановки диагноза ЗРП важно регулярное наблюдение за беременной и плодом для выбора оптимального времени родоразрешения.

Ультразвуковой мониторинг совместно с допплерографией играет решающую роль в оценке состояния плода при беременностях высокого риска.

В патофизиологии ЗРП важную роль играют нарушения материнской гемодинамики: артериальная гипертензия и изменения периферического сосудистого сопротивления. Преэклампсия является одним из лидирующих факторов риска (ФР) развития ЗРП [3]. Sato и соавт. при помощи подсчета полигенного риска (PGS) оценили влияние систолического, диастолического и пульсового давления на массу плода и плаценты при рождении. Было выявлено, что при повышенном PGS наблюдается снижение скорости роста плода, что связано с функциональными нарушениями в работе плаценты. Понимание этих механизмов позволяет внедрять превентивные меры на ранних сроках беременности, минимизируя влияние гипертензии на рост плода и улучшая исходы беременности [4].

Цель – изучить особенности течения беременности у женщин с высоким риском развития ЗРП, а также провести анализ состояния новорожденных в данной группе.

Материалы и методы

Проведено проспективное нерандомизированное исследование 534 женщин с высоким риском развития ЗРП. Риск ЗРП оценивался согласно диагностическим критериям, представленным в табл. 1. При сумме баллов более 20 женщина относилась к группе высокого риска. В контрольную группу (КГ) вошли 112 пациенток с одноплодной физиологически протекающей беременностью, с низким риском развития ЗРП. Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено на заседании межвузовского комитета по этике.

Пациенток с высоким риском развития ЗРП разделили на группы в зависимости от первичного поступления под наблюдение.

В 1-ю группу ($n=195$) вошли женщины, обратившиеся в Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы на сроке беременности 8–16 нед. Во 2-ю группу ($n=191$) вошли пациентки, обратившиеся в медицинское учреждение на сроке 16–24 нед. В 3-ю группу ($n=148$) вошли пациентки с высоким риском ЗРП, которые обратились в медицинское

учреждение на III триместре беременности, поэтому наблюдение и лечение данных женщин проводились не в полном объеме.

У пациенток 1-й группы на начало исследования сумма диагностического коэффициента составила 21 (19; 24), в 2-й группе – 22 (19; 24), в 3-й группе – 23 (20; 25). Статистически значимой разницы между группами установлено не было.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациенток от 18 до 32 лет;
- одноплодная беременность;
- отсутствие тяжелой соматической или хирургической патологии в стадии декомпенсации.

Также оценивалось наличие высоких рисков развития ЗРП, к которым относились: угроза прерывания настоящей беременности, ранний токсикоз, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), железодефицитная анемия во время беременности, нарушения жирового обмена.

Критерии исключения:

- несоответствие возрастным рамкам;
- тяжелая соматическая патология (например, декомпенсированный сахарный диабет);
- многоплодная беременность;
- наличие наследственной тромбофилии;
- хромосомные аномалии плода, выявленные во время беременности.

У всех пациенток были тщательно собраны клинические данные, оценены риски развития ЗРП и исходы беременности. Для определения состояния новорожденных были измерены антропометрические данные и оценено их состояние по шкале Апгар.

Активное ведение пациенток с высоким риском ЗРП включало в себя коррекцию сопутствующей патологии совместно со смежными специалистами, модификацию образа жизни (отказ от курения, изменение рациона питания), снижение физических нагрузок, назначение низкомолекулярных гепаринов или антиагрегантов (ацетилсалicyловая кислота – АСК). Всем пациенткам регулярно проводилось ультразвуковое исследование с допплерометрией. При снижении динамики роста плода и нарушении показателей маточно-плацентарного кровотока повторные ультразвуковые исследования проводились с интервалом 2 нед.

Для статистической обработки результатов исследования использовались программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel (США). В исследовании определяли медиану (Ме) и интерквартильный размах (Q1–Q3) для описания центральной тенденции и вариативности распределения. Сравнение групп проводилось с использованием точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни для оценки различий между независимыми выборками. Критический уровень значимости установлен на уровне $p<0,05$.

Результаты

При первичном анализе ФР развития ЗРП было выявлено, что наиболее часто у обследуемых пациенток

Таблица 1. ФР развития ЗРП (по данным А.Н. Стрижакова и соавт.) [5]
Table 1. Risk factors of intrauterine growth restriction (according to A. Strizhakov et al.) [5]

Группа признаков	Признаки	Диагностический коэффициент
Осложнения настоящей беременности	Угроза выкидыша	+8
	Ранний токсикоз беременности	+6
	Без осложнений	-3
Акушерский анамнез	Медицинские аборты на сроке более 7 нед	+5
	Самопроизвольное прерывание беременности	+4
	Неразвивающаяся беременность	+2
	Бесплодие	+7
	Неосложненный анамнез	-5
Гинекологический анамнез	Позднее менархе	+5
	Своевременное менархе	-3
	Нерегулярный менструальный цикл	+5
	Регулярный менструальный цикл	-3
	Воспалительные заболевания органов малого таза	+6
	Кольпит, цервицит	+4
	Пороки развития матки	+5
	Пороки развития плаценты	+6
	Отсутствие инфекционной патологии	-4
	Артериальная гипертензия	+3
Экстрагенитальная патология	Артериальная гипотония	+4
	Заболевания мочевыводящих путей	+5
	Анемия	+6
	ОРВИ во время беременности	+3
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	+4
	Без патологии	-7
	Нормальная	-3
Масса тела беременной	ИМТ>28	+5
	ИМТ<18,5	+3
	До 18 лет	+2
Возраст беременной	18–24 года	-2
	25–29 лет	-3
	Старше 30 лет	+3
	Да	+4
Курение	Нет	-2

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

встречается железодефицитная анемия (56,4% в 1-й группе, 56,5% – во 2-й, 64,9% – в 3-й), а также ОРВИ во время беременности (39,0% в 1-й группе, 39,3% – во 2-й, 44,6% – в 3-й). В исследуемых группах средний возраст пациенток старше 30 лет наблюдался в 38,5% случаев в 1-й группе, 38,7% – во 2-й и 43,9% – в 3-й. Еще одним распространенным ФР ЗРП являлся ранний токсикоз беременных. Статистически значимых различий в оценке ФР развития ЗРП между группами установлено не было (табл. 2).

При сравнительном анализе частоты осложнений беременности между пациентками исследуемых групп, а также КГ выявлены статистически значимые различия в развитии преэклампсии, дистресса плода и плацентарной недостаточности (ПН); табл. 3. В I триместре ранний токсикоз статистически значимо чаще наблюдался у пациенток 3-й группы (52,0%) по сравнению с 1-й (38,5%), 2-й (43,5%) и КГ (25%).

Во II триместре частота угрожающего выкидыша была сопоставима между всеми группами (6,7% в 1-й группе, 5,2% – во 2-й, 10,8% – в 3-й, 10,7% – в КГ). Умеренная преэклампсия статистически значимо чаще диагностировалась в 3-й группе – в 41,2% против 14,3% в КГ. ПН также чаще наблюдалась у пациенток 2-й (26,7%) и 3-й групп (35,1%) по сравнению с КГ (10,7%).

В III триместре частота риска преждевременных родов статистически значимо различалась между 1-й (24,6%) и 3-й группой (44,6%). ПН статистически значимо чаще регистрировалась в 3-й группе (31,1%) по сравнению с КГ (7,1%). Частота развития дистресса плода была существенно выше в исследуемых группах (19% – в 1-й, 22,5% – во 2-й, 37,8% – в 3-й) по сравнению с КГ (7,1%).

Частота преждевременных родов в исследуемых группах и КГ статистически значимо не различалась (табл. 4). Однако в 3-й группе родоразрешение чаще проходило

Таблица 2. Оценка ФР развития ЗРП у обследуемых пациенток

Table 2. Estimation of the risk factors of intrauterine growth restriction in the patients assessed

ФР	1-я группа (n=195)	2-я группа (n=191)	3-я группа (n=148)
Угроза выкидыша в настоящую беременность	24 (12,3%)	26 (13,6%)	29 (19,6%)
Ранний токсикоз беременности	75 (38,5%)	83 (43,5%)	77 (52,0%)
Медицинские аборты после 7-й недели беременности	51 (26,2%)	50 (26,2%)	35 (23,6%)
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе	17 (8,7%)	16 (8,4%)	12 (8,1%)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	16 (8,2%)	15 (7,9%)	13 (8,8%)
Бесплодие	15 (7,7%)	10 (5,2%)	8 (5,4%)
Позднее менархе	22 (11,3%)	20 (10,8%)	17 (11,5%)
Нерегулярный менструальный цикл	41 (21,0%)	40 (20,9%)	32 (21,6%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	45 (23,1%)	44 (23,0%)	38 (25,7%)
Кольпит, цервицит	65 (33,3%)	59 (30,9%)	51 (34,5%)
Пороки развития матки	5 (2,6%)	4 (2,1%)	4 (2,7%)
Пороки развития плаценты	4 (2,1%)	4 (2,1%)	3 (2,0%)
Артериальная гипертензия	60 (30,8%)	57 (29,8%)	47 (31,8%)
Артериальная гипотония	27 (13,8%)	27 (14,2%)	24 (16,2%)
Заболевания мочевыводящих путей	16 (8,2%)	15 (7,9%)	12 (8,1%)
Анемия	110 (56,4%)	108 (56,5%)	96 (64,9%)
ОРВИ во время беременности	76 (39,0%)	75 (39,3%)	66 (44,6%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	36 (18,5%)	35 (18,3%)	30 (20,3%)
ИМТ>28	42 (21,5%)	39 (20,4%)	36 (24,3%)
ИМТ<18,5	5 (2,6%)	6 (3,1%)	4 (2,7%)
Возраст старше 30 лет	75 (38,5%)	74 (38,7%)	65 (43,9%)
Курение	40 (20,5%)	40 (20,9%)	44 (29,7%)

Таблица 3. Частота осложнений беременности у пациенток, вошедших в исследование

Table 3. Rate of pregnancy complications in the patients included in the study

Осложнение	1-я группа (n=195)		2-я группа (n=191)		3-я группа (n=148)		КГ (n=112)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I триместр								
Угроза самопроизвольного выкидыша	11	5,6	16	8,4	13	8,8	4	3,6
Ранний токсикоз беременности	75	38,5	83	43,5*	77	52,0*	28	25
II триместр								
Угроза самопроизвольного выкидыша	13	6,7	10	5,2	16	10,8	12	10,7
Преэклампсия	44	22,6	55	28,8	61	41,2*	16	14,3
ПН	39	20	51	26,7*	52	35,1*	12	10,7
III триместр								
Угроза преждевременных родов	48	24,6^	58	30,4	69	46,6*	24	21,4
Преэклампсия умеренная	30	15,4	36	19,9	38	25,7	12	10,7
ПН	21	10,8	30	15,7*	46	31,1*	4	7,1
Дистресс плода	37	19,0*	43	22,5*	56	37,8*	4	7,1

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с КГ, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, $p<0,017$.^Наличие статистически значимых различий по сравнению с 3-й группой, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, $p<0,05$.

путем операции кесарева сечение (49,3%) по сравнению с КГ (7,1%) в связи с прогрессированием гемодинамических нарушений, признаков дистресса и ЗРП.

Маловодие диагностировано в 106 (19,8%) случаях в исследуемых группах, в то время как в КГ маловодие не наблюдалось. Выход мекония в околоплодные воды

Таблица 4. Исходы беременности и метод родоразрешения у обследуемых женщин
Table 4. Pregnancy outcomes and mode of delivery in the women assessed

Исходы беременности	1-я группа (n=195)	2-я группа (n=191)	3-я группа (n=148)	КГ (n=112)
Преждевременные роды	34 (17,4%)	41 (21,5%)	12 (13,8%)	12 (10,7%)
Срочные роды	161 (82,6%)	150 (78,5%)	75 (86,2%)	100 (89,3%)
Через естественные родовые пути	137 (70,3%)	119 (62,3%)	73 (49,3%)*	104 (92,9%)
Кесарево сечение	58 (29,7%)	72 (37,7%)	75 (50,7%)*	8 (7,1%)

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с КГ, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, $p<0,05$.

Таблица 5. Антропометрические данные и оценка новорожденных по шкале Апгар
Table 5. Anthropometric data and the neonates' Apgar scores

Показатель	1-я группа (n=195)	2-я группа (n=191)	3-я группа (n=148)	КГ (n=112)
Масса тела, г	2870 (2355; 3160)*	2630 (2155; 2995)*	2385 (2170; 2760)*	3503 (3210; 3750)
Рост, см	49 (46; 53)	47 (44; 50)*	45 (43; 49)*	52 (50; 55)
Недоношенность	34 (17,4%)	41 (21,5%)	31 (20,9%)	12 (10,7%)
ЗРП	38 (19,5%)*	51 (26,7%)*	71 (48%)*	0
1-я степень	29 (14,9%)	36 (18,8%)	47 (31,8%)*	
2-я степень	7 (3,6%)	10 (5,2%)	18 (12,2%)	
3-я степень	2 (1,0%)	5 (2,6%)	6 (4,1%)	
Гипотрофия	45 (23,1%)*	58 (30,4%)*	65 (43,9%)*	0
Морффункциональная незрелость	25 (41,7%)*	25 (41%)*	14 (25%)*	0
Маловодие	30 (15,4%)	38 (19,9%)	38 (25,7%)*	0
Выход мекония в околоплодные воды	20 (10,3%)	26 (13,6%)	31 (20,9%)	8 (7,1%)
1А	19 (9,7%)	23 (12%)	21 (14,2%)	8 (7,1%)
2А	1 (0,5%)	3 (1,6%)	8 (5,4%)	0
2Б	0	0	2 (1,4%)	0
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы:				
6 и менее	21 (10,8%)	24 (12,6%)	26 (17,6%)	4 (3,6%)
7	82 (42,1%)	78 (40,8%)	71 (48%)	28 (25%)
8	92 (47,1%)*	89 (46,6%)*	51 (34,4%)*	80 (71,4%)
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы:				
6	23 (11,8%)	19 (9,9%)	24 (16,2%)	0
7	26 (13,3%)*	54 (28,3%)*	56 (37,9%)*	0
8	97 (49,7%)*	80 (41,9%)	45 (30,4%)*	72 (64,3%)
9	49 (25,1%)	38 (19,9%)	23 (15,5%)*	40 (35,7%)
Ишемия центральной нервной системы:				
• синдром возбуждения	143 (73,3%)	125 (65,4%)	99 (66,9%)	84 (75%)
• синдром угнетения	31 (15,9%)	38 (19,9%)	41 (27,7%)*	4 (3,6%)

*Наличие статистически значимых различий по отношению к КГ, $p<0,05$, критерий χ^2 , точный критерий Фишера или критерий Манна–Уитни.

^Наличие статистически значимых различий по сравнению с 3-й группой, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, $p<0,05$.

осложняло нормальное течение родов в 77 (14,42%) случаях в исследуемых группах, однако по сравнению с КГ статистически значимой разницы обнаружено не было. Наибольшие показатели массы тела и роста новорожденных зафиксированы в КГ. В 1-й группе масса тела и рост были меньше на 18,07% ($p=0,03$) и 5,8% ($p=0,86$) соответственно, во 2-й – на 24,92% ($p=0,039$) и 9,6% ($p=0,048$), в 3-й – на 31,92% ($p<0,05$) и 13,46% ($p<0,05$). Признаки гипотрофии были выявлены у 168 (31,46%) новорожденных, морффункциональной незрелости – у 64 (11,9%). ЗРП диагностирована у 160 детей (29,96%), статистически значимо чаще встречалась во 2 и 3-й

группах в отличие от КГ. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте более 8 баллов чаще наблюдалась в КГ. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте различалась между исследуемыми группами: в 3-й группе преобладали более низкие показатели по сравнению с 1 и 2-й группами. Синдром угнетения нервной системы чаще наблюдался в 3-й группе по сравнению с КГ (27,7% и 3,6% соответственно, $p<0,05$); табл. 5.

Высокие риски ЗРП, отсутствие профилактики и коррекции нарушений в ранние сроки беременности приводят к рождению детей с низкой массой тела, гипотрофии и сниженными адаптационными возможностями.

Обсуждение

Проблема ведения беременных с высоким риском ЗРП до сих пор остается одним из самых актуальных вопросов клинической практики. С позиции доказательной медицины многие методы лечения и препараты, используемые у беременных с целью профилактики ЗРП и для улучшения кровотока в системе «мать–плацента–плод», не имеют высокой эффективности. D. Barker и соавт. в своем исследовании отметили, что эффект от лечения ЗРП достигается только у 12,0% беременных, в то время как у 62,5% женщин лишь удается пролонгировать беременность до жизнеспособного возраста [6]. Некоторые авторы проводили активное наблюдение за беременными женщинами с риском ЗРП. Тактика заключается в модификации образа жизни (отказ от курения, алкоголя, адекватное питание, соответствующее потребностям беременной женщины), контроле за сопутствующими соматическими патологиями, уменьшении физической активности и наблюдении за функциональным состоянием плода [7]. По результатам метаанализа E. Bujold и соавт. было продемонстрировано положительное влияние начала приема АСК до 16-й недели беременности на снижение риска ЗРП (отношение шансов – ОШ 0,44, 95% доверительный интервал – ДИ 0,30–0,65). В то же время начало приема АСК после 16 нед беременности статистически значимо не влияло на развитие ЗРП (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,87–1,10) [8]. J. Verlijssdonk и соавт. в ретроспективном когортном исследовании оценивали исходы беременности у пациенток с подозрением на ЗРП (основная группа). По сравнению с пациентками, которым не был поставлен диагноз ЗРП во время беременности (3-я группа), в основной группе наблюдалась более высокая частота планового кесарева сечения. При более активном ведении беременности и родов в основной группе также реже наблюдались неблагоприятные исходы, к которым относились оценка по шкале Аpgar менее 7 на 5-й минуте и госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии [9]. Аналогично P. Lindqvist и соавт. в своем исследовании продемонстрировали улучшение исходов беременности при применении структурированной программы ведения пациенток с диагнозом ЗРП, установленным до родов. Отсутствие своевременной антенатальной диагностики приводило к четырехкратному увеличению риска неблагоприятного исхода для плода (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,5–6,8) [10]. J. Milosavljevic и соавт. в исследовании оценили ФР развития ЗРП и провели морфофункциональную оценку новорожденных у данных пациенток. ЗРП во II триместре наиболее часто ассоциировалась с низким ростом матери, наличием протеинурии и никотиновой зависимостью в анамнезе [11]. В процессе поиска литературы нами не было обнаружено источников, в которых бы проводился сравнительный анализ состояния новорожденных в зависимости от начала активного ведения беременности, поэтому необходимо продолжать исследования в данной области.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлены ключевые ФР, ассоциированные с ЗРП, и продемонстрированы отличия в состоянии новорожденных в зависимости от сроков начала активного ведения беременности. Установлено, что у пациенток с высоким риском развития ЗРП часто встречаются железодефицитная анемия, ОРВИ во время беременности, токсикоз на ранних сроках. Срок начала наблюдения (8–16 или >24 нед) оказывает значительное влияние на частоту осложнений беременности, включая преэкламсию, ПН и дистресс плода.

По результатам сравнительного анализа было продемонстрировано, что раннее начало наблюдения за беременными (1 и 2-я группы) ассоциируется с более благоприятными исходами беременности. У новорожденных из 1-й группы показатели массы тела и роста были выше, чем в других исследуемых группах, реже диагностировались гипотрофия и ЗРП. Тем не менее в нашем исследовании в КГ морфофункциональное состояние новорожденных было лучше, чем в исследуемых группах, что подчеркивает необходимость совершенствования методов активного ведения беременности.

Данные исследования подчеркивают важность своевременного выявления и мониторинга ФР ЗРП. Активная тактика ведения беременности, включающая модификацию образа жизни, контроль соматических заболеваний, способствует снижению частоты неблагоприятных перинатальных исходов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, подтверждая эффективность структурированных программ наблюдения за беременными с высоким риском ЗРП.

Необходимы дальнейшие исследования для разработки протоколов, учитывающих оптимальные сроки начала активного ведения беременности. Это позволит снизить риски ЗРП, улучшить адаптационные возможности новорожденных и повысить качество перинатальной помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

1. Melamed N, Baschat A, Yinon Y et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152(Suppl.1):3-57. DOI: 10.1002/ijgo.13522
2. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M et al. Neonatal Morbidity of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;(10):55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055
3. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaides KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S1182-S1195. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.029
4. King VJ, Bennet L, Stone PR et al. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Front Physiol* 2022;(13):959750. DOI: 10.3389/fphys.2022.959750
5. Стрижаков А.Н., Тимохина Ф.Т., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003;(2):53-63.
Strizhakov A.N., Timokhina F.T., Baev O.R. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics and treatment. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2003;(2):53-63 (in Russian).
6. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298(6673):564-7.
7. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J Pers Med* 2024;14(7):698. DOI: 10.3390/jpm14070698
8. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402-14. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
9. Verlijdenk JW, Winkens B, Boers K et al. Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):938-43. DOI: 10.3109/14767058.2011.600793
10. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):258-64. DOI: 10.1002/uog.1806. PMID: 15717289.
11. Milosavljevic J, Pejcic A, Arsenijevic P et al. Factors associated with fetal growth restriction and small for gestational age newborns. *Ginekol Pol* 2023;94(8):645-53. DOI: 10.5603/GP.a2022.0127. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36448354.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кунешко Нарт Фарук – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, перинатолог, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии, зав. Одинцовским родильным домом ГБУЗ МО «Одинцовская ОД». E-mail: drnartfaruk@mail.ru; ORCID: oooo-ooo2-2754-5129

Ершов Антон Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: oooo-0001-5758-8552

Лазарчук Арина Владимировна – клин. ординатор каф. акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: arina.lazarchuk@mail.ru; ORCID: oooo-0003-2136-1641

Поступила в редакцию: 20.01.2025

Поступила после рецензирования: 28.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nart F. Kuneshko – Cand. Sci. (Med.), Odintsovo Regional Hospital, head of Odintsovo Maternity Hospital. E-mail: drnartfaruk@mail.ru; ORCID: oooo-ooo2-2754-5129

Anton V. Ershov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: oooo-0001-5758-8552

Arina V. Lazarchuk – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: arina.lazarchuk@mail.ru; ORCID: oooo-0003-2136-1641

Received: 20.01.2025

Revised: 28.01.2025

Accepted: 30.01.2025



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 СЕНТЯБРЯ 2025 ГОДА
КАЗАНЬ

НАУКА И ИННОВАЦИИ
В КАРДИОЛОГИИ



CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



CON-MED.RU

С нами уже 202 081 врачей

MED-LIBRARY ВИДЕО ИГРЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПАРТНЕРЫ СПЕЦПРОЕКТЫ MEDICAL VISUAL FERTILITY TODAY



14 января
16:00 (мск)

Академия
неврологии
Сотекс

Итоговая пресс-конфе

Интерактивное
интернет-издание для врачей **DigitalDoctor**

Актуально



Med-library:
профессиональные
журналы
и публикации

Спецпроекты
по актуальным
проблемам

Игры для врачей



Коллега,
ищете
хорошую
работу?

Новый раздел
ВАКАНСИИ
для ВАС!

СМОТРЕТЬ
748



Баллы
НМО
СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО
по изучению боли приглашает

врачей разных специальностей принять
участие в бесплатном образовательном
медицинском проекте в ТВ - формате:

ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ

Повысьте ваш профессиональный
уровень до экспертины!

ЖДЁМ ВАС У ЭКРАНОВ КАЖДЫЙ
ЧЕТВЕРГ В 19:00!



Проблемы
эндокринологии
Научно-практический
рецензируемый журнал

читать онлайн



Анонсы
предстоящих
мероприятий



Дайджесты
по материалам
симпозиумов

ПРИСОЕДИНИЯЙТЕСЬ!

