The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



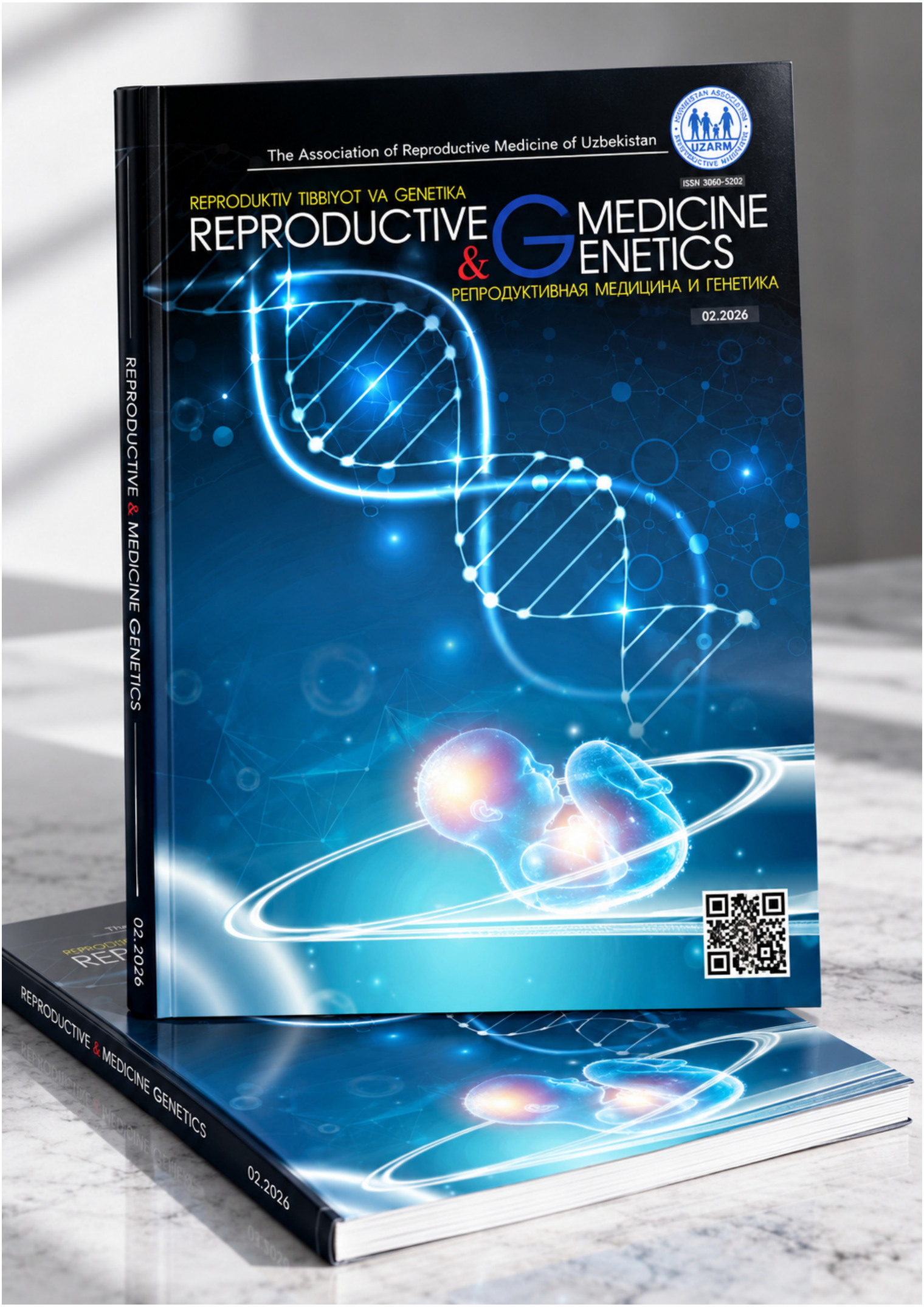
ISSN 3060-5202

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & GENETICS MEDICINE

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

02.2026


The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan
UZARM
ISSN 3060-5202
REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA
REPRODUCTIVE & GENETICS MEDICINE
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА
02.2026
REPRODUCTIVE & MEDICINE GENETICS
02.2026
REPRODUCTIVE & MEDICINE GENETICS
02.2026

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA
REPRODUCTIVE & GENETICS MEDICINE
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Бош муҳаррир Д.С. Иргашев, Репродуктив тиббиёт ва генетика институти бош директори, уролог-андролог, тиббиёт фанлари доктори

Бош муҳаррир ўринбосари Н.А. Мирзаахмедова, тиббиёт фанлари доктори, акушер-гинеколог, репродуктолог, «Doctor D» ЭКУ клиникаси бош шифокори

Таҳририят ҳайъати:

Д.К. Нажмутдинова, ТТА УАШ Акушерлик-гинекология кафедраси мудири, профессор, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Д. Фелдберг, Тель-Авив тиббиёт университети профессори, Хелен Шнайдер номидаги аёллар шифохонаси директори ўринбосари, Рабин тиббиёт маркази қошидаги кўп тармоқли Бейлинсон ва Кампус Гольда шифохоналари акушерлик ва гинекология бўлимлари мудири, Акушерлик ва гинекология халқаро федерациясининг репродуктив тиббиёт бўйича қўмитаси вице-раиси (FIGO), т.ф.д. (Исроил, Тель-Авив)

С. Демирель, профессор, PhD, Аджибадем Аташехир шифохонаси гинеколог шифокори (Туркия, Истанбул)

Н.А. Мирзаахмедова, «Doctor D – IVF» клиникаси ЭКУ бўлими мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор, репродуктолог (Ўзбекистон, Тошкент)

А.А. Олина, Д.О. Отта номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктологияни ривожлантириш бўйича илмий текшириш институти директори ўринбосари, академик Е.А. Вагнер номидаги ПДТУ (Перм давлат тиббиёт университети) Акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, акушер-гинеколог шифокор, т.ф.д., профессор (Россия, Санкт-Петербург)

А.Х. Каримов, ТТА УАШ акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Г.А. Ихтиёрова, Бухоро тиббиёт институти 1-сонли Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Ш.А. Зуфарова, Республика аҳоли репродуктив саломатлиги маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Н.С. Нодирхонов, Республика ихтисослашган акушерлик-гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог (Ўзбекистон, Тошкент)

Таҳририят аъзолари:

В. Б. Аҳмад, «Bilmed Group of Institutions» бош директори, профессор, т.ф.д., (Ҳиндистон)

К.Т. Бабаев, РИПИАТМ Тиббиёт генетикаси кафедраси мудири, т.ф.д., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

С.Б. Байкошкарова, «Экомед» инсон репродукцияси клиникаси гуруҳининг илмий раҳбари, ҚР Фанлар миллий академиясининг фахрий аъзоси, б.ф.д., профессор, эмбриолог (Қозоғистон, Алмата)

И.В. Виноградов, «Репродуктив ва регенератив тиббиёт» илмий-амалий маркази илмий раҳбари, уролог-андролог шифокор, т.ф.д. (Россия, Москва)

С.И. Гамидов, РДМУ урология кафедраси профессори, И.М. Сеченова номидаги Биринчи МДТУ акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, В.И. Кулаков номидаги НМИЦ АГП урология бўлими раҳбари (Россия, Москва)

Ж.И. Глинкина, МЧЖ «Хайтек Генетикс» бош директори, б.ф.д. (Россия, Москва)

А.М. Гзгзян, Д.О. Отта номидаги ВРТ НИИ акушерлик, гинекология ва репродуктология бўлими илмий раҳбари, Санкт-Петербург давлат университети акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

И.А. Корнеев, Халқаро Репродуктив тиббиёт маркази уролог-андролог шифокори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

Л.А. Левков, «Vasteras IVF» эмбриология лабораторияси мудири (Швеция), Каролина университети лектори, т.ф.н., эмбриолог (Швеция, Стокгольм)

Р.С. Муҳамедов, МЧЖ «Hayot Tecnology» илмий консультанти, б.ф.н., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

М. Бренгауз, Тель-Авив «Assuta medical center» катта эмбриологи, «IVF lab Sheba Medical Center» собиқ директори, PhD (Исроил, Тель-Авив)

Э. Гирш, Ашкелондаги «Pirion HaNegev» андрология лабораторияси директори, МЧЖ «QART Medical Ltd» илмий раҳбари, Ришон-ле-Цион да «RefaelCare» тиббиёт маркази ҳамтаъсисчиси, Халқаро ооцит ва суррогат оналик донорлиги маркази директори, PhD, эмбриолог (Исроил)

Ж.Е. Пахомова, ЎзР акушер-гинекологлар ассоциацияси президенти, ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д., акушер-гинеколог

Чораклик илмий журнал
Нашр Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Ахборот ва оммавий коммуникация агентлигида 2023 йил 12 июлда 101399 рақами билан рўйхатга олинган.
Индекс - 1445
ISSN 3060-5202

Таъсисчи: Ўзбекистон Репродуктив тиббиёт ассоциацияси
Нашр босма табоғи
Босма усули
Формат А4
Нархи шартнома асосида

Таҳририят манзили: 100019 Тошкент ш. Олмазор тумани
Фурқат боғи кўчаси, 6-уй.
Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

«Printwell» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Ташкент шаҳри, Чилонзор 9,
Қатортол МФЙ, 1б
Тел.: +998 (55) 501-35-35
Буюртма № 221-7

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & GENETICS MEDICINE

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Главный редактор Д. С. Иргашев, генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики, врач уролог-андролог, д. м. н.

Заместитель главного редактора Н. А. Мирзахмедова, доктор медицинских наук, акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач клиники «Doctor D» ЭКО

Редакционная коллегия:

Нажмутдинова Д. К., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Фелдберг Д., профессор медицинского факультета Тель-Авивского университета, заместитель директора женской больницы им. Хелен Шнайдер, заведующий отделением акушерства и гинекологии многопрофильной больницы Бейлинсон и Кампуса Гольды при медицинском центре Рабин, вице-председатель комитета по репродуктивной медицине Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), д. м. н. (Тель-Авив, Израиль)

Демирель С., профессор, PhD, врач-гинеколог больница Аджибадем Аташехир (Стамбул, Турция)

Мирзахмедова Н. А., заведующая отделом ЭКО клиники «Doctor D – IVF», д. м. н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог (Ташкент, Узбекистан)

Олина А. А., заместитель директора по развитию НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессор кафедры АиГ ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, врач акушер-гинеколог, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Каримов А. Х., профессор кафедры акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Ихтиярова Г. А., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института №1 (Бухара, Узбекистан)

Зуфарова Ш. А., директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Надырханова Н. С., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Редакционный совет:

Ахмад В. Б., генеральный директор «Bilmed Group of Institutions», профессор, д. ф. н. (Индия)

Бабаев К. Т., заведующий кафедрой медицинской генетики РСГНПМЦ, д. м. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Байкошкарова С. Б., научный руководитель группы клиник репродукции человека «Экомед», почетный член Национальной академии наук РК, д. б. н., профессор, эмбриолог (Алматы, Казахстан)

Виноградов И. В., научный руководитель НПЦ «Репродуктивной и регенеративной медицины», врач уролог- андролог, д. м. н. (Москва, Россия)

Гамидов С. И., профессор кафедры урологии РГМУ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель отделения урологии «НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова» (Москва, Россия)

Глинкина Ж. И., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс», д. б. н. генетик (Москва, Россия)

Гзгзян А. М., научный руководитель отделения ВРТ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Корнеев И. А., врач уролог-андролог Международного центра репродуктивной медицины, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Левков Л. А., заведующий эмбриологической лабораторией «Vasteras IVF» (Швеция), лектор Каролинского университета, к. м. н., эмбриолог (Стокгольм, Швеция)

Мухамедов Р. С., профессор, научный консультант ООО «Hayot Tecnology», д. б. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Бренгауз М., старший эмбриолог «Assuta medical center» в Тель-Авиве, бывший директор «IVF lab Sheba Medical Center», PhD (Тель-Авив, Израиль)

Гирш Э., директор Андрологической лаборатории «Pirion HaNegev» в Ашкелоне, научный руководитель ООО «QART Medical Ltd», соучредитель Медицинского центра «RefaelCare» в Ришон-ле-Ционе, директор Международного центра донорства ооцитов и суррогатного материнства, PhD, эмбриолог (Израиль)

Пахомова Ж. Е., президент Ассоциации акушеров-гинекологов РУз, профессор кафедры акушерства и гинекологии ТашМИ, д. м. н., врач акушер-гинеколог

Ежеквартальный научный журнал
Издание зарегистрировано Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан 12.07.2023 г.
Регистрационный номер 101399.
Индекс - 1415
ISSN 3060-5202

Учредитель: Ассоциация репродуктивной медицины Узбекистана
Формат (обьем) издания п/л
Способ печати
Формат А4
Цена договорная

Адрес редакции: 100019 Ташкент, Алмазарский район, ул. Фуркат боги, 6.
Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

Отпечатано в типографии:
ООО «Printwell» г. Ташкент .Чилазар 9, махалинский комитет "Катартал", 16
Тел. +998 (55) 501-35-35
Заказ № 221-7

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA
2026-yil • 2-son

MUNDARIJA / СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

MAQOLALAR / СТАТЬИ / ARTICLES

№	Muallif(lar) va maqola nomi / Автор(ы) и название / Author(s) and title	Sah. / Стр. / P.
1	*Dilmurad S. Irgashev, Nargiz A. Mirzakhmedova[1], Nigora D. Aripova[1], Nozima A. Khikmatillaeva[1]* **PREDICTIVE VALUE OF THE OVARIAN SENSITIVITY INDEX FOR OVARIAN RESPONSE IN IVF CYCLES**	3
2	*Мирзахмедова Н.А., Арипова Н.Д., Хикматиллаева Н.А.* **ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ К ЭКО: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ В КЛИНИКЕ DOCTOR-D-IVF**	10
3	*Бетти Мейри Фербер, M.Sc.* **ОТБОР СПЕРМАТОЗОИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**	16
4	*Yusupov U.Y., Ummatova R.Sh.* **VAGINAL MIKROBIOTSENOZ BUZILISHLARINI METABOLIK MARKERLAR ASOSIDA EKSPRESS-DIAGNOSTIKA QILISH VA METABOLIK DAVOLASH YONDASHUVLARI: ADABIYOTLAR SHARHI**	21
5	*М.Р. Маматова* **МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАЧЕСТВО АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНЫХ И ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА**	26
6	*Pulatova Gulrux Alisher qizi, Yusupbayev Rustem Bazarbayevich* **NOIMMUN HOMILA SHISHIDA XROMOSOMAL O'ZGARISHLARNING PRENATAL DIAGNOSTIK AHAMIYATI**	34
7	*Ахмедова К.А., Алиева Д.А., Надырханова Н.С.* **ПРОГРЕССИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА И FISH-ВЫЯВЛЯЕМОЙ ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ**	41
8	*Веселовская Анастасия Владимировна* **ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО: ВЗГЛЯД ИЗ ПРАКТИКИ**	49
9	*Каримова Лутфия Азизовна, Нишанова Фируза Пулатовна, Хегай Татьяна Рудольфовна* **ПОЛИМОРФИЗМ rs4769613 ГЕНА FLT1 И АНГИОГЕННЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**	56
10	*К. Билолов, М. Музаффарова, Д. Иргашев[1]* **ОДНИ ДАННЫЕ, ДВЕ ПРАВДЫ: ПОЧЕМУ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ ПОКАЗЫВАЮТ AUC 0,95 ТАМ, ГДЕ ЕГО НЕТ**	62
11	*Kayumova Dilrabo Talmasovna, Tinchlikova Saodat Shavkat qizi* **EKTOPIK HOMILADORLIK ASORATLAR TAHLILI**	72
12	*Sidikxodjaeva Mohira Adilxodjayevna, Yangiboyeva Luiza Oybek qizi* **GESTATSION QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN HOMILADOR AYOLLARDA DAVOLASH TAKTIKASINI OPTIMALLASHTIRISH VA PERINATAL NATIJALARNI YAXSHILASH**	76
13	*Реймова К.Р., Мавлянова Н.Н.* **РОЛЬ КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПЛОДА**	81

14	*Мирахмедова Ш.Т., Каюмова Д.Т., Ходжаева Н.Х., Салимова Н.Д.* **МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ**	**88**
15	*Давронова Ю.А., Иргашева С.У., Зазерская И.Е., Юкова А.Д.* **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ЕСТЕСТВЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ А ТАКЖЕ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**	**93**
16	*Komilova Dildora Komilovna, Kayumova Dilrabo Talmasovna* **THE IMPORTANCE OF PIPELLE ENDOMETRIAL BIOPSY AND HISTOLOGICAL EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF INFERTILE WOMEN WITH THIN ENDOMETRIUM**	**101**
17	*Шукурова М.Р., Иргашева С.У.* **КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**	**107**
18	*Камилов А. И., Ким Ен-Дин* **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ**	**113**
19	*Хайдаров Ф. Ш., Ким Ен – Дин.* **ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ**	**119**
20	*Бурибаева А.И.[1]* **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИБИОТИКА ПРИ ВЛАГАЛИЩНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ**	**124**

TEZISLAR / ТЕЗИСЫ / ABSTRACTS

№	Muallif(lar) va maqola nomi / Автор(ы) и название / Author(s) and title	Sah. / Стр. / P.
1	*Икрамова Н.А.[1], Юлдашев С.К.[2]* **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ**	**130**
2	*Ахмедова К.А., Надырханова Н.С.* **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ, УРОГЕНИТАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПРОГРЕССИИ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**	**132**
3	*Ахмедова К.А., Надырханова Н.С.* **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ CIN I И CIN II: РЕЗУЛЬТАТЫ 24-МЕСЯЧНОГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С LSIL**	**133**
4	*Уралова З.С., Асатова М.М.* **ДИНАМИКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КИСТЭКТОМИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ**	**134**
5	*Уралова З.С., Асатова М.М.* **PRP-ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ КИСТЭКТОМИИ ЭНДОМЕТРИОМ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**	**136**
6	*Бурибаева А.И.* **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА PGLA ПОСЛЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИМПРЕГНАЦИИ ЦЕФТРИАКСОНОМ**	**138**
7	*Бурибаева А.И.* **ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ВЛАГАЛИЩНОЙ ПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНО ИМПРЕГНИРОВАННОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА**	**139**

PREDICTIVE VALUE OF THE OVARIAN SENSITIVITY INDEX FOR OVARIAN RESPONSE IN IVF CYCLES

Dilmurad S. Irgashev, Nargiz A. Mirzakhmedova[1], Nigora D. Aripova[1], Nozima A. Khikmatillaeva[1]
[1] Tashkent, Uzbekistan, Doctor- D IVF

Annotation. *Ovarian reserve is an important determinant of reproductive function and plays a key role in the ovarian response to controlled ovarian stimulation. The effectiveness of gonadotropin stimulation may vary considerably among patients and is influenced by individual markers of ovarian sensitivity. The Ovarian Sensitivity Index (OSI) may therefore serve as a useful indicator for assessing ovarian response during assisted reproductive technology (ART) cycles. Objective: To evaluate the association between the Ovarian Sensitivity Index and patient age, body mass index (BMI), anti-Müllerian hormone (AMH) levels, and antral follicle count (AFC). Materials and Methods: A retrospective analysis was performed on 150 in vitro fertilization (IVF) cycles conducted between January 2026 and May 2026 at the IVF Department of the Institute of Reproductive Medicine and Genetics. The Ovarian Sensitivity Index was calculated as the number of retrieved oocytes divided by the total administered gonadotropin dose and multiplied by 1000. The associations between OSI and AMH level, AFC, age, and BMI were subsequently assessed. Results: An inverse association was observed between OSI and both patient age and BMI. In contrast, OSI demonstrated a positive association with AFC and serum AMH levels, indicating that younger patients and those with higher ovarian reserve markers tended to exhibit greater ovarian sensitivity to gonadotropin stimulation. Conclusion: The Ovarian Sensitivity Index is associated with key clinical and ovarian reserve parameters, including age, BMI, AMH, and AFC. OSI may represent a useful quantitative indicator for characterizing individual ovarian response to gonadotropin stimulation during IVF cycles.*

Keywords: *body mass index, anti-muller hormone, ovarian sensitivity index, controlled ovarian stimulation, ovarian reserve, gonadotropin.*

Annotatsiya. *Tuxumdon zaxirasi reproduktiv funksiyaning muhim ko‘rsatkichlaridan biri bo‘lib, tuxumdonlarning nazorat qilinadigan stimulyatsiyaga javobida muhim rol o‘ynaydi. Gonadotropinlar bilan stimulyatsiya samaradorligi bemorlar orasida sezilarli darajada farq qilishi mumkin va tuxumdonlarning individual sezgirlik ko‘rsatkichlariga bog‘liq. Shu sababli, tuxumdonlar sezgirligi indeksi (Ovarian Sensitivity Index — OSI) yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) sikllari davomida tuxumdonlarning javob reaksiyasini baholashda foydali ko‘rsatkich bo‘lib xizmat qilishi mumkin. Maqsad: Tuxumdonlar sezgirligi indeksi bilan bemor yoshi, tana massasi indeksi (TMI), antimüller gormoni (AMH) darajasi va antral follikulalar soni (AFC) o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash. Materiallar va usullar: Reproduktiv tibbiyot va genetika instituti IVF bo‘limida 2026-yil yanvaridan 2026-yil mayigacha o‘tkazilgan 150 ta ekstrakorporal urug‘lantirish (IVF) sikli retrospektiv tahlil qilindi. Tuxumdonlar sezgirligi indeksi olingan oositlar sonini gonadotropinlarning umumiy yuborilgan dozasiga bo‘lish va natijani 1000 ga ko‘paytirish orqali hisoblandi. Keyinchalik OSI ko‘rsatkichi bilan AMH darajasi, AFC, yosh va TMI o‘rtasidagi bog‘liqlik baholandi. Natijalar: OSI bilan bemor yoshi hamda TMI o‘rtasida teskari bog‘liqlik aniqlandi. Aksincha, OSI antral follikulalar soni va qon zardobidagi AMH darajasi bilan ijobiy bog‘liqlikni ko‘rsatdi. Bu yoshroq bemorlarda va tuxumdon zaxirasi ko‘rsatkichlari yuqoriroq bo‘lgan ayollarda gonadotropinlar bilan stimulyatsiyaga tuxumdonlar sezgirligi yuqoriroq bo‘lishini ko‘rsatadi. Xulosa: Tuxumdonlar sezgirligi indeksi yosh, tana massasi indeksi, AMH va AFC kabi muhim klinik hamda tuxumdon zaxirasi ko‘rsatkichlari bilan bog‘liq. OSI IVF sikllari davomida gonadotropinlar bilan stimulyatsiyaga tuxumdonlarning individual javobini tavsiflash uchun foydali miqdoriy ko‘rsatkich bo‘lib xizmat qilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *tana massasi indeksi, antimüller gormoni, tuxumdonlar sezgirligi indeksi, nazorat qilinadigan tuxumdon stimulyatsiyasi, tuxumdon zaxirasi, gonadotropin.*

Аннотация. *Овариальный резерв является важным показателем репродуктивной функции и играет ключевую роль в ответе яичников на контролируемую овариальную стимуляцию. Эффективность стимуляции*

гонадотропинами может значительно различаться у разных пациенток и зависит от индивидуальных показателей чувствительности яичников. В связи с этим индекс чувствительности яичников (Ovarian Sensitivity Index — OSI) может служить полезным показателем для оценки овариального ответа в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель: Оценить взаимосвязь между индексом чувствительности яичников и возрастом пациенток, индексом массы тела (ИМТ), уровнем антимюллерова гормона (АМГ) и количеством антральных фолликулов (КАФ). Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 150 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выполненных в период с января по май 2026 года в отделении ЭКО Института репродуктивной медицины и генетики. Индекс чувствительности яичников рассчитывали как отношение количества полученных ооцитов к общей введенной дозе гонадотропинов с последующим умножением полученного значения на 1000. Далее оценивали взаимосвязь OSI с уровнем АМГ, количеством антральных фолликулов, возрастом и ИМТ. Результаты: Выявлена обратная взаимосвязь между OSI и возрастом пациенток, а также индексом массы тела. В то же время OSI продемонстрировал положительную взаимосвязь с количеством антральных фолликулов и уровнем АМГ в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток более молодого возраста и женщин с более высокими показателями овариального резерва наблюдается более высокая чувствительность яичников к стимуляции гонадотропинами. Заключение: Индекс чувствительности яичников взаимосвязан с основными клиническими показателями и параметрами овариального резерва, включая возраст, ИМТ, АМГ и КАФ. OSI может служить полезным количественным показателем для характеристики индивидуального ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО.

Ключевые слова: *индекс массы тела, антимюллеров гормон, индекс чувствительности яичников, контролируемая овариальная стимуляция, овариальный резерв, гонадотропин.*

An increase in the number of oocytes retrieved following controlled ovarian stimulation (COS) has been associated with improved reproductive outcomes, including higher live birth rates (LBR). Previous studies suggest that the retrieval of approximately 8–18 oocytes may be associated with a favorable probability of live birth following embryo transfer [2]. Assessment of ovarian reserve is based on a combination of clinical, biochemical, and ultrasound parameters, including patient age, antral follicle count (AFC), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), and anti-Müllerian hormone (AMH) levels.

Both the number of oocytes retrieved and the total gonadotropin dose required during COS are important indicators of ovarian responsiveness. Their relationship can be quantitatively assessed using the Ovarian Sensitivity Index (OSI), which reflects the ovarian response relative to the amount of exogenous gonadotropins administered. Previous research has demonstrated an association between OSI and established markers of ovarian reserve, particularly AMH and AFC.

Ovarian response to controlled stimulation is considered one of the key determinants of IVF outcomes. The sensitivity of ovarian tissue to exogenous gonadotropins, including FSH, LH, or their combination, varies considerably between individuals. This variability may be influenced by genetic factors, including polymorphisms of the follicle-stimulating hormone receptor (FSHR), as well as by differences in the dynamics and maturation of the follicular pool [2]. Therefore, clinical characteristics such as age and BMI, biochemical markers such as AMH, and ultrasound parameters such as AFC are commonly used to predict ovarian response to stimulation.

Female age is one of the major factors influencing both the quantity and quality of oocytes. An age-related decline in ovarian reserve and reproductive potential has been demonstrated in several studies (Fleming R. et al., 2015; Ramalho de Carvalho B. et al., 2012). Serebrennikova K.G. et al. reported an increasing proportion of patients with diminished reproductive potential, which may be partly attributed to the growing number of women of advanced reproductive age seeking treatment at ART centers. In addition to age-related decline, previous surgical interventions involving the ovaries may adversely affect ovarian reserve. Ubaldi F. et al. (2014) reported that ovarian surgery, particularly unnecessary cystectomy, may result in a reduction in ovarian reserve. Similar findings were subsequently reported by Amanvermez R. et al. (2016), further supporting the potential negative impact of ovarian surgery on reproductive potential.

The relationship between excess body weight and ovarian reserve has also been investigated in women with infertility. A 2019 study involving 364 infertile women classified participants according to BMI as having normal weight, overweight, or obesity, and additionally according to waist circumference. The analysis did not demonstrate a statistically significant association between obesity-related parameters, including BMI and waist circumference, and ovarian reserve status.

However, the number of oocytes retrieved alone may not fully reflect the functional capacity or sensitivity of the ovaries to gonadotropin stimulation. Therefore, additional indicators of ovarian response have been proposed, including the Follicular Output Rate (FORT) and the Follicle-to-Oocyte Index (FOI) [4]. FORT, defined as the ratio of the number of preovulatory follicles following stimulation to the number of antral follicles observed at baseline, and FOI, calculated as the ratio of retrieved oocytes to the number of antral follicles at baseline, provide additional information regarding follicular development and ovarian responsiveness to exogenous gonadotropins [4,5].

Another quantitative parameter developed to assess ovarian sensitivity to gonadotropin stimulation is the Ovarian Sensitivity Index (OSI). This index is calculated based on the number of oocytes retrieved relative to the total dose of gonadotropins administered during controlled ovarian stimulation. Thus, OSI provides an assessment of ovarian efficiency in response to exogenous gonadotropin exposure and may complement conventional markers of ovarian reserve.

The aim of the present study was to investigate the association between the Ovarian Sensitivity Index and established markers of ovarian reserve and patient characteristics, including age, antral follicle count (AFC), anti-Müllerian hormone (AMH) level, and body mass index (BMI), and to assess its potential value in predicting IVF cycle outcomes.

Materials and methods of research. The study was conducted in the field of obstetrics and gynecology from 2021 to 2023 at the Department of Obstetrics and Gynecology in Family Medicine of Tashkent Medical Academy and at the multidisciplinary hospital of Doctor D IVF.

The study population comprised women aged 21–39 years undergoing IVF treatment who had either diminished or normal ovarian reserve and either normal body weight or obesity. Patients with immunological infertility factors, male-factor infertility, uterine fibroids of any size or location, and women aged 40 years or older were excluded from the study. Prior to controlled ovarian stimulation, all participants underwent a comprehensive clinical, laboratory, and instrumental assessment.

A total of 120 IVF cycles performed in 120 patients were included in the analysis. The mean age of the participants was 29.0 ± 4.3 years. Controlled ovarian stimulation was performed using gonadotropins according to a short stimulation protocol.

The study protocol included the following assessment methods:

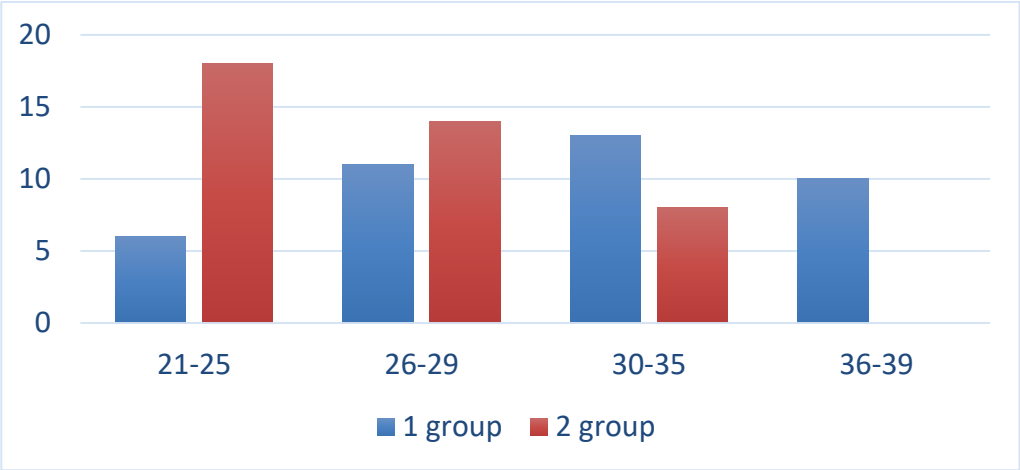
1. Clinical assessment: collection of medical and reproductive history, general physical examination, and gynecological examination.

2. Laboratory assessment: measurement of serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), anti-Müllerian hormone (AMH), and estradiol (E2).

3. Instrumental assessment: transvaginal ultrasonography with determination of the antral follicle count (AFC).

4. Statistical analysis: statistical methods were used to evaluate the associations between the Ovarian Sensitivity Index (OSI) and the clinical, hormonal, and ultrasound parameters assessed in the study.

Diagram 1



Age gradation of patients

According to ovarian reserve status, body mass index (BMI), and age, the participants were divided into two groups. Group 1 consisted of 60 women with diminished ovarian reserve, with a mean age of 32.0 ± 4.94 years, whereas Group 2 included 60 women with normal ovarian reserve and a mean age of 27.3 ± 4.48 years. All patients underwent controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. The proportion of women older than 30 years was higher in the diminished ovarian reserve group, accounting for 57.5% of participants.

BMI was assessed in all study participants. The mean BMI in Group 2 was 23.7 ± 0.4 kg/m², which was approximately 15% lower than that observed in Group 1.

The initial gonadotropin dose was individualized according to the patient's age, BMI, serum AMH concentration, and baseline AFC. The stimulation regimen was subsequently adjusted on stimulation days 5–7 based on the ovarian response assessed by transvaginal ultrasonography.

Final oocyte maturation was triggered when at least one leading follicle reached ≥17 mm in diameter, taking into account the serum estradiol concentration and overall follicular development. The trigger was administered as a single subcutaneous injection. Oocyte retrieval was performed 36 hours after trigger administration by transvaginal ultrasound-guided follicular aspiration.

The retrieved oocytes were assessed for their maturity and morphological characteristics in the embryology laboratory. Embryo culture was performed using the MIRI TL time-lapse incubator (ESCO Medical).

The Ovarian Sensitivity Index (OSI) was calculated according to the following formula [3]:

OSI = (number of oocytes retrieved / total gonadotropin dose) × 1000.

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD).

Results. Ovarian Stimulation Protocol. Controlled ovarian stimulation was performed using recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH; Gonal-F, Merck Serono, Italy) and human menopausal gonadotropin (hMG; Menopur, Ferring Pharmaceuticals, Switzerland).

The initial gonadotropin dose in Group 1 was 300 IU rFSH combined with 75 IU LH activity, whereas patients in Group 2 received 225 IU rFSH. Gonadotropin doses were subsequently adjusted according to the individual ovarian response. A flexible GnRH antagonist protocol was used. Cetrorelix (Cetrotide, 0.25 mg) was administered subcutaneously once daily when the leading follicle reached 14 mm in diameter. Final oocyte maturation was triggered when at least one leading follicle reached ≥17 mm in diameter. Depending on the serum estradiol concentration and the individual ovarian response, either a GnRH agonist trigger (triptorelin; Decapeptyl, 0.1 mg, Ferring Pharmaceuticals, Switzerland) or urinary human chorionic gonadotropin (hCG; 10,000 IU, Merck, USA) was administered. The choice of trigger was based on serum estradiol levels and the overall follicular response. In Group 1, ovarian stimulation continued for 11.0 ± 2.42 days, with a mean total gonadotropin dose of 3641.92 ± 673.23 IU. In Group 2, the mean total gonadotropin dose was 2475.00 ± 309.23 IU, while the duration of stimulation was 9.8 ± 1.92 days.

Estradiol Response. Serum estradiol concentrations demonstrated a progressive increase with the number of follicles aspirated. The mean estradiol concentration was 937.75 ± 421.96 pmol/L in patients with up to five follicles aspirated, 2462.11 ± 1488.80 pmol/L in those with 5–15 follicles, and 5260.00 ± 1806.48 pmol/L in patients with more than 15 follicles aspirated. A positive association was observed between basal serum AMH levels and estradiol concentrations measured before follicular aspiration. Higher AMH levels were associated with higher pre-retrieval serum estradiol concentrations, suggesting a relationship between baseline ovarian reserve and the hormonal response to controlled ovarian stimulation.

Table 1

The number of aspirated follicles	**<5** follicles	**5-15** follicles	**>15** follicles
Level of E2	937.75±421.96	2462.11±1488.8	5260±1806.48
Basal level of AMH	0.29±0.08	1.2±0.97	2.42±1.84

Hormone levels in the peripheral blood during the stimulation cycle

In the diminished ovarian reserve group, 7.7 ± 2.4 follicles developed during controlled ovarian stimulation, 8.8 ± 4.5 follicles were aspirated, and 6.3 ± 3.9 oocytes were retrieved. In the normal ovarian reserve group, these values were 20.9 ± 8.0, 20.6 ± 7.9, and 18.2 ± 3.4, respectively. Oocyte quality was assessed microscopically based on the morphology of the oocyte–cumulus complexes.

The Ovarian Sensitivity Index (OSI) was calculated using the number of retrieved oocytes and the total gonadotropin dose. OSI showed an inverse association with age and BMI and a positive association with AMH and AFC, particularly in women with diminished ovarian reserve (Table 2).

Table 2

	Correlation coefficient	**p**
Age	−0.454	<0.0001
BMI	−0.117	<0.0188
AFC	0.503	<0.0001
AMH	0.45	<0.0001

The relationship between the ovarian sensitivity index (OSI), clinical parameters (age, body mass index), hormonal index (AMH) and the number of follicles in group 1

The associations between the Ovarian Sensitivity Index (OSI), clinical characteristics (age and BMI), and ovarian reserve biomarkers (AMH and AFC) are presented in Table 3. OSI demonstrated significant positive correlations with AMH and AFC and significant negative correlations with age and BMI. All observed associations were statistically significant.

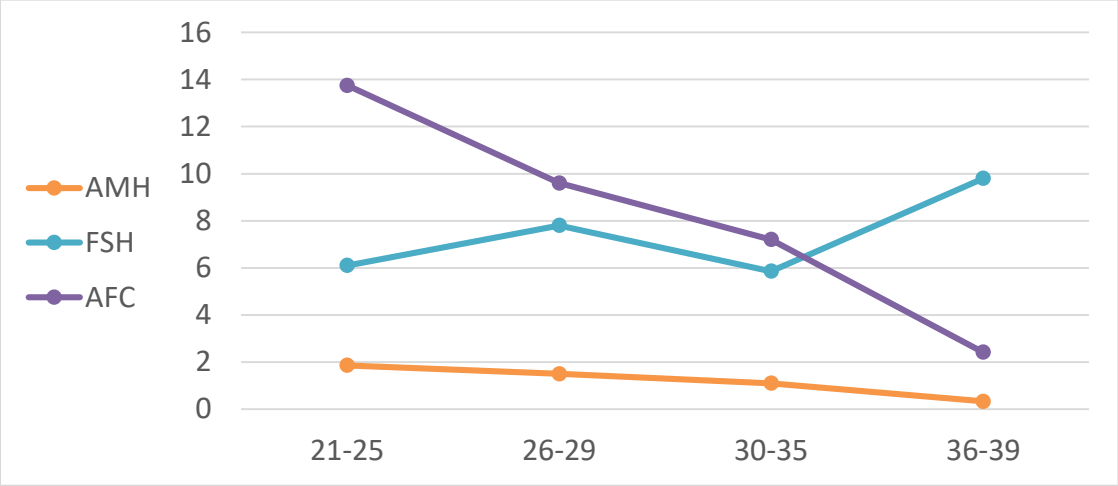
Table 3

	Correlation coefficient	**p**
Age	−0.584	<0.0001
BMI	−0.213	<0.0188
AFC	0.46	<0.0001
AMH	0.456	<0.0001

Correlation between the ovarian sensitivity index (OI), clinical parameters (age, BMI), endocrine index- AMH and the quantity of antral follicles on ultrasound- group 2

Moreover, comparative analysis of median AMH, FSH, and AFC levels across age groups showed the highest AMH levels and antral follicle counts in women younger than 25 years. In women aged 36–39 years, median AMH was approximately fivefold lower (0.4 vs. 2.0), while AFC was 4.6-fold lower (3 vs. 14). FSH levels increased progressively with age.

Diagram 2



Comparison of median levels of AMH, FSH and CAF in different age groups

Discussion of the results. Over the past decade, serum anti-Müllerian hormone (AMH) has become one of the most widely used biomarkers of ovarian reserve. AMH is also considered a reliable predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation (COS), and recent studies have investigated its association with live birth rates in IVF cycles. AMH is a dimeric glycoprotein belonging to the transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily and is produced by granulosa cells of preantral and small antral follicles. Unlike FSH and estradiol, serum AMH levels show relatively limited variation throughout the menstrual cycle.

Based on these parameters, the initial gonadotropin dose for individualized COS is determined according to indicators of ovarian sensitivity, including age, AMH, and antral follicle count (AFC), with the aim of optimizing ovarian response and reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). The Ovarian Sensitivity Index (OSI) quantifies ovarian response by relating the number of oocytes retrieved to the total gonadotropin dose administered during stimulation.

Conclusions. In summary, ovarian reserve is an important determinant of ovarian response to exogenous gonadotropins and the effectiveness of controlled ovarian stimulation. However, adequate ovarian reserve does not necessarily guarantee an appropriate response to stimulation. Therefore, additional indicators of ovarian sensitivity may be useful for individualizing gonadotropin dosing.

In our study, the Ovarian Sensitivity Index (OSI) showed significant positive correlations with AFC and AMH and significant negative correlations with age and BMI, consistent with previously reported associations between OSI and established markers of ovarian response [6].

Our findings suggest that OSI may provide a quantitative measure of ovarian sensitivity to gonadotropin stimulation and may be useful for optimizing individualized COS protocols. However, further prospective studies with larger cohorts and clinical ART outcomes are required to determine its predictive value and establish clinically applicable OSI thresholds [7].

REFERENCES

1. Alberto Revelli. The Ovarian Sensitivity Index (OSI) Significantly Correlates with Ovarian Reserve Biomarkers, Is More Predictive of Clinical Pregnancy than the Total Number of Oocytes, and Is Consistent in Consecutive IVF Cycles. Alberto Revelli, Gianluca Gennarelli, Valentina Biasoni, Alessandra Chiadò, Andrea Carosso, Francesca Evangelista, Carlotta Paschero, Claudia Filippini and Chiara Benedetto // J. Clin. Med. 2020, 9, 1914; doi:10.3390/jcm9061914

2. Alviggi, C.; Conforti, A.; Esteves, S.C.; Vallone, R.; Venturella, R.; Staiano, S.; Castaldo, E.; Andersen, C.Y.; de Placido, G. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker-the follicle-to-oocyte (FOI) index. // Front. Endocrinol. (Lausanne) 2018, 9, 589. [CrossRef] [PubMed]

3. Revelli, A.; Rovei, V.; Dalmasso, P.; Gennarelli, G.; Racca, C.; Evangelista, F.; Benedetto, C. Large randomized trial comparing transabdominal ultrasound-guided embryo transfer with a technique based on uterine length measurement beforeembryo transfer. // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016, 48, 289–295. [CrossRef] [PubMed]

4. Vaegter, K.K.; Lakic, T.G.; Olovsson, M.; Berglund, L.; Brodin, T.; Holte, J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. // Fertil. Steril. 2017, 107, 641–648. [CrossRef] [PubMed]

5. Jing Xu. Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. Jing Xu, Maralee S Lawson, Fuhua Xu, Yongrui Du, Olena Y Tkachenko, Cecily V et al. //-2018. PubMed DOI: 10.3389/fphys.2018.01600

6. Muscogiuri G. (2017). Shedding new light on female fertility: the role of vitamin D. Muscogiuri, G., Altieri, B., de Angelis, C., Palomba, S., Pivonello, R., Colao, A., et al. // Rev. Endocr. Metab. Disord. -2017. -№18. –P. 273–283.

doi: 10.1007/s11154–017–9407–2

7. Xu J. Hennebold J.D.Seifer D.B. Direct vitamin D3 actions on rhesus macaque follicles in three-dimensional culture: assessment of follicle survival, growth, steroid, and anti-Mullerian hormone production. // Fertil Steril. -2016. -№106. –P. 1815–1820.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ К ЭКО: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ В КЛИНИКЕ DOCTOR-D-IVF

Мирзахмедова Н.А., Арипова Н.Д., Хикматиллаева Н.А.

Annotatsiya. *Endometrioz reproduktiv yoshdagi ayollarda bepushtlikning muhim sabablaridan biri bo‘lib, tuxumdon zaxirasining kamayishi, kichik chanoq a’zolari anatomiyasining o‘zgarishi, bitishmalar va mahalliy yallig‘lanish jarayonlari orqali reproduktiv salohiyatga salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Ushbu maqolada endometriozli bemorlarni ekstrakorporal urug‘lantirish (EKO) dasturiga tayyorlashning zamonaviy yondashuvlari hamda klinik boshqaruv algoritmi ko‘rib chiqilgan. Bemorning yoshi, bepushtlik davomiyligi, og‘riq sindromi, avvalgi jarrohlik amaliyotlari, endometriomalarning joylashuvi va tarqalganligi, tuxumdon zaxirasi ko‘rsatkichlari — anti-Myuller gormoni (AMG) va antral follikulalar soni, shuningdek, hamroh bepushtlik omillarini kompleks baholash zarurligi ta’kidlangan. EKO/IKSI oldidan endometriomalarni faqat reproduktiv natijalarni yaxshilash maqsadida muntazam jarrohlik yo‘li bilan olib tashlash yetarli daliliy asosga ega emas. Jarrohlik davolash kuchli og‘riq sindromi, sezilarli anatomik o‘zgarishlar, follikulalarga xavfsiz kirishning qiyinlashuvi yoki xavfli o‘sma jarayonini istisno qilish zarurati mavjud bo‘lgan holatlarda individual ravishda ko‘rib chiqilishi lozim. Shaxsiylashtirilgan yondashuv ortiqcha jarrohlik aralashuvlarini kamaytirish, tuxumdon zaxirasini saqlash va yordamchi reproduktiv texnologiyalarni o‘z vaqtida qo‘llash imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *endometrioz, bepushtlik, tuxumdon endometriomasi, chuqur infiltrativ endometrioz, EKO/IKSI, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, tuxumdon zaxirasi, anti-Myuller gormoni, antral follikulalar soni, jarrohlik davolash.*

Аннотация. *Эндометриоз является одной из значимых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста и может негативно влиять на репродуктивный потенциал за счет снижения овариального резерва, изменения анатомии органов малого таза, спаечного процесса и локальных воспалительных механизмов. В статье рассмотрены современные подходы к подготовке пациенток с эндометриозом к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) и представлен алгоритм клинического ведения. Подчеркивается необходимость комплексной оценки возраста пациентки, длительности бесплодия, выраженности болевого синдрома, предшествующих хирургических вмешательств, локализации и распространенности эндометриоза, показателей овариального резерва — антимюллерова гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов, а также сопутствующих факторов бесплодия. Рутинное хирургическое удаление эндометриом перед ЭКО/ИКСИ исключительно с целью улучшения репродуктивных исходов не имеет достаточного доказательного обоснования. Хирургическое лечение следует рассматривать индивидуально при выраженном болевом синдроме, значимых анатомических изменениях, технических затруднениях доступа к фолликулам или необходимости исключения злокачественного процесса. Персонализированный подход позволяет избежать необоснованных хирургических вмешательств, сохранить овариальный резерв и своевременно перейти к применению вспомогательных репродуктивных технологий.*

Ключевые слова: *эндометриоз, бесплодие, эндометриома яичника, глубокий инфильтрирующий эндометриоз, ЭКО/ИКСИ, вспомогательные репродуктивные технологии, овариальный резерв, антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов, хирургическое лечение.*

Abstract. *Endometriosis is an important cause of infertility in women of reproductive age and may adversely affect reproductive potential through reduced ovarian reserve, altered pelvic anatomy, adhesions, and local inflammatory mechanisms. This article reviews current approaches to preparing patients with endometriosis for in vitro fertilization (IVF) and presents a clinical management algorithm. Comprehensive assessment of patient age, duration of infertility, severity of pelvic pain, previous surgical interventions, localization and extent of endometriosis, ovarian reserve markers — including anti-Müllerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC) — as well as other contributing infertility factors is emphasized. Routine surgical removal of ovarian endometriomas before IVF/ICSI*

solely to improve reproductive outcomes is not sufficiently supported by current evidence. Surgical treatment should be considered individually in patients with severe pain, significant anatomical abnormalities, technical difficulties in accessing follicles, or when malignancy needs to be excluded. A personalized approach may help avoid unnecessary surgical interventions, preserve ovarian reserve, and ensure timely access to assisted reproductive technologies.

Keywords: *endometriosis, infertility, ovarian endometrioma, deep infiltrating endometriosis, IVF/ICSI, assisted reproductive technologies, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, antral follicle count, surgical treatment.*

Введение

Эндометриоз является одной из значимых причин снижения фертильности у женщин репродуктивного возраста. Нарушение репродуктивной функции при эндометриозе может быть связано с изменением анатомии органов малого таза, спаечным процессом, нарушением функции яичников, локальными воспалительными механизмами и снижением овариального резерва. Выбор оптимальной тактики лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом, особенно при планировании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), остается актуальной клинической проблемой.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является необходимость хирургического лечения перед проведением ЭКО/ИКСИ. В прошлом удаление эндометриоидных очагов и эндометрием яичников нередко рассматривалось как обязательный этап подготовки к ВРТ. Однако накопленные данные не подтверждают универсального преимущества такой стратегии в отношении репродуктивных исходов. При этом хирургическое вмешательство на яичниках может сопровождаться повреждением здоровой ткани и снижением овариального резерва, что особенно важно у пациенток с исходно низким уровнем АМГ, сниженным количеством антральных фолликулов или анамнезом предшествующих операций.

Согласно современным рекомендациям ESHRE, рутинное хирургическое лечение перед ВРТ не рекомендуется исключительно с целью повышения вероятности беременности или живорождения. В частности, при эндометриомах яичников операция перед ВРТ не должна выполняться рутинно, поскольку доказательств улучшения репродуктивных исходов недостаточно, тогда как негативное влияние хирургического вмешательства на овариальный резерв возможно. Оперативное лечение может рассматриваться при наличии клинических показаний, включая выраженный болевой синдром или необходимость улучшения доступа к фолликулам.

Таким образом, современная стратегия ведения пациенток с эндометриозом должна основываться на индивидуальной оценке репродуктивного потенциала, клинических проявлений заболевания, анатомической ситуации и репродуктивных планов пациентки.

Влияние эндометриоза на репродуктивный потенциал

При планировании ЭКО пациентка с эндометриозом требует комплексной оценки не только распространенности заболевания, но и факторов, определяющих вероятность получения достаточного количества ооцитов и достижения беременности.

На этапе первичного обследования необходимо учитывать возраст пациентки, длительность бесплодия, наличие и выраженность тазовой боли, анамнез предшествующих хирургических вмешательств, состояние обоих яичников, наличие эндометрием и глубокого инфильтрирующего эндометриоза, состояние маточных труб, а также возможный мужской фактор бесплодия.

Особое значение имеет оценка овариального резерва. Для этого используются уровень антимюллерова гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ). Оценка этих показателей особенно важна при двусторонних эндометриомах, рецидивирующем эндометриозе и наличии операций на яичниках в анамнезе.

Указанные факторы должны оцениваться не изолированно, а в совокупности, поскольку именно их сочетание определяет репродуктивный прогноз и позволяет выбрать оптимальную последовательность лечения.

Хирургическое лечение перед ЭКО

Основным вопросом при принятии решения об операции является наличие клинической пользы, которая потенциально превышает риск снижения репродуктивного потенциала.

Современные данные не демонстрируют убедительного улучшения частоты клинической беременности или живорождения после рутинного удаления эндометрием перед ЭКО. Поэтому само наличие эндометриомы не должно автоматически рассматриваться как показание к хирургическому лечению.

При принятии решения о хирургическом вмешательстве следует учитывать выраженность болевого синдрома, возраст пациентки, её репродуктивные планы и предпочтения, предшествующие операции, другие факторы бесплодия, состояние овариального резерва и предполагаемый репродуктивный прогноз.

Хирургическое лечение перед ВРТ может рассматриваться при следующих клинических обстоятельствах:

- выраженный или прогрессирующий болевой синдром;
- значимые анатомические изменения органов малого таза;
- технические трудности или невозможность безопасного доступа к фолликулам при трансвагинальной пункции;
- наличие клинических или визуализационных признаков, требующих исключения злокачественного процесса;
- другие индивидуальные клинические показания.

При отсутствии перечисленных показаний предпочтение в большинстве случаев следует отдавать своевременному проведению ВРТ без предварительного хирургического вмешательства, особенно у пациенток с ограниченным овариальным резервом.

Эндометриома яичника и сохранение овариального резерва

Эндометриомы яичников требуют особенно взвешенного подхода, поскольку на состояние овариального резерва могут влиять как само заболевание, так и хирургическое лечение.

Риск снижения овариального резерва имеет особое значение при двустороннем поражении яичников, рецидивирующих эндометриомах и повторных хирургических вмешательствах. Поэтому перед принятием решения об операции необходимо оценить исходные показатели АМГ и КАФ и определить предполагаемую репродуктивную стратегию. Хирургическое удаление эндометриомы исключительно с целью улучшения результатов ЭКО не имеет достаточного доказательного обоснования. В то же время операция может иметь клиническую ценность при выраженной симптоматике или в ситуации, когда расположение образования существенно затрудняет доступ к фолликулам.

Таким образом, при эндометриомах основным принципом является не само наличие образования, а оценка его клинического значения в контексте конкретной пациентки и предполагаемой программы ВРТ.

Эндометриоз и стратегия ВРТ

ВРТ является эффективным методом лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, особенно при наличии нарушений функции или проходимости маточных труб, мужского фактора бесплодия, неблагоприятного репродуктивного прогноза или неэффективности предшествующих методов лечения.

Наличие эндометриоза само по себе не является основанием для использования отдельного универсального протокола стимуляции. Согласно рекомендациям ESHRE, для пациенток с эндометриозом не установлен единственный предпочтительный протокол контролируемой стимуляции яичников; могут применяться как протоколы с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ.

Выбор протокола должен определяться индивидуальными характеристиками пациентки, включая возраст, показатели АМГ и AFC, ожидаемый ответ яичников, результаты предыдущих циклов стимуляции и риск синдрома гиперстимуляции яичников.

Таким образом, эндометриоз следует учитывать как один из факторов клинического решения, но не как самостоятельное основание для применения единой схемы стимуляции.

Персонализированный подход к подготовке пациентки

Оптимальная тактика подготовки к ЭКО определяется совокупностью клинических и репродуктивных факторов.

При принятии решения необходимо учитывать:

1. **Возраст пациентки** и ожидаемый репродуктивный потенциал.
2. **Овариальный резерв** по данным АМГ и AFC.
3. **Локализацию и распространенность эндометриоза.**
4. **Размер и латеральность эндометрием** — одностороннее или двустороннее поражение.
5. **Наличие и выраженность тазовой боли.**
6. **Предыдущие операции на яичниках** и количество хирургических вмешательств.
7. **Длительность бесплодия.**
8. **Мужской фактор бесплодия.**
9. **Состояние маточных труб и анатомии малого таза.**
10. **Предыдущие попытки ВРТ и их результаты.**
11. **Репродуктивные планы и предпочтения пациентки.**

Комплексная оценка этих параметров позволяет определить, является ли приоритетной хирургическая коррекция, непосредственное проведение ВРТ или последовательное сочетание нескольких методов лечения.

Клинический алгоритм ведения пациенток с эндометриозом перед ЭКО

На основании современных рекомендаций и данных литературы может быть предложен следующий алгоритм клинического принятия решений.

Этап 1. Первичная клиническая оценка

Проводятся сбор анамнеза, оценка возраста, длительности бесплодия, выраженности болевого синдрома, предшествующих операций и результатов лечения бесплодия.

Этап 2. Оценка распространенности эндометриоза

Определяются локализация и распространенность заболевания, наличие эндометрием и глубокого инфильтрирующего эндометриоза. Основным методом оценки является экспертное трансвагинальное ультразвуковое исследование; при необходимости обследование дополняется МРТ.

Этап 3. Оценка репродуктивного потенциала

Определяются АМГ и КАФ, оценивается состояние обоих яичников и предполагаемый ответ на контролируемую стимуляцию. Особое внимание уделяется пациенткам с двусторонними или рецидивирующими эндометриомами и анамнезом хирургических вмешательств на яичниках.

Этап 4. Определение необходимости хирургического лечения

При отсутствии выраженного болевого синдрома, значимых анатомических нарушений или технических препятствий для проведения пункции рутинное хирургическое лечение перед ВРТ не показано исключительно с целью повышения репродуктивной эффективности.

При наличии выраженной боли, значимых анатомических изменений, затрудненного доступа к фолликулам или других четких клинических показаний вопрос о хирургическом лечении рассматривается индивидуально.

Этап 5. Выбор стратегии ВРТ

При принятии решения о проведении ЭКО/ИКСИ определяется индивидуальная схема стимуляции с учетом возраста, овариального резерва, предполагаемого ответа яичников, предыдущего опыта ВРТ и риска осложнений.

Этап 6. Контроль стимуляции

Проводится динамическая оценка роста фолликулов и гормонального ответа с коррекцией терапии в соответствии с индивидуальной реакцией яичников.

Этап 7. Ооцитарный и эмбриологический этап

После трансвагинальной пункции проводится получение ооцитов и последующий эмбриологический этап в соответствии с показаниями к ЭКО или ИКСИ.

Этап 8. Перенос эмбриона

Тактика переноса определяется с учетом состояния эндометрия, количества и качества эмбрионов, возраста пациентки и других клинических факторов.

Алгоритм принятия решения о хирургическом лечении перед ЭКО

Практически решение о хирургическом вмешательстве можно представить следующим образом:

Эндометриоз + бесплодие → оценка клинического фенотипа → оценка овариального резерва → определение показаний к хирургии → выбор стратегии ВРТ.

При этом:

Низкий овариальный резерв, двусторонняя/рецидивирующая эндометриома или предшествующие операции на яичниках

→ максимально осторожное отношение к повторному хирургическому вмешательству и своевременное планирование ВРТ при отсутствии самостоятельных показаний к операции.

Выраженный болевой синдром

→ рассмотрение хирургического лечения с учетом репродуктивных планов и риска снижения овариального резерва.

Эндометриома, существенно затрудняющая доступ к фолликулам

→ индивидуальная оценка целесообразности хирургической коррекции.

Выраженные анатомические изменения малого таза

→ оценка потенциальной пользы хирургического вмешательства перед ВРТ.

Подозрение на злокачественный процесс

→ тактика определяется соответствующими диагностическими и онкологическими показаниями.

Отсутствие клинических показаний к операции

→ непосредственное планирование ВРТ без хирургического вмешательства исключительно с целью улучшения репродуктивных исходов.

Обсуждение

Современная тактика ведения пациенток с эндометриозом перед ЭКО требует баланса между контролем клинических проявлений заболевания и сохранением репродуктивного потенциала. Наиболее сложной является ситуация при эндометриомах яичников, когда потенциальная польза хирургического вмешательства должна сопоставляться с возможным снижением овариального резерва.

Доступные данные не подтверждают необходимость рутинной операции перед ЭКО/ИКСИ для повышения вероятности беременности или живорождения. При этом в исследованиях хирургического лечения эндометрием описано снижение показателей овариального резерва и количества полученных ооцитов после вмешательства. Эти данные особенно важны для пациенток с исходно ограниченным фолликулярным пулом и для женщин, перенесших предыдущие операции на яичниках.

Отдельно следует учитывать основную цель лечения. При выраженном болевом синдроме хирургическое вмешательство может иметь самостоятельную клиническую ценность. Если же ведущей целью является достижение беременности, особое значение приобретает сохранение овариального резерва и своевременное проведение ВРТ.

Таким образом, современная концепция предполагает переход от рутинной стратегии хирургического лечения эндометриоза перед ЭКО к индивидуальному определению необходимости хирургического вмешательства у каждой пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подготовка пациенток с эндометриозом к ЭКО должна основываться на индивидуальной оценке клинического фенотипа заболевания, возраста, овариального резерва, сопутствующих факторов бесплодия, предшествующего лечения и репродуктивных планов.

Рутинное хирургическое лечение перед ЭКО/ИКСИ исключительно с целью повышения вероятности беременности или живорождения не имеет достаточного доказательного обоснования. При эндометриомах яичников хирургическое вмешательство может дополнительно негативно влиять на овариальный резерв, что необходимо учитывать при выборе лечебной стратегии.

Хирургическое лечение следует рассматривать при наличии клинически значимых показаний, прежде всего выраженного болевого синдрома, существенных анатомических нарушений, технических препятствий для проведения пункции или необходимости исключения злокачественного процесса.

Персонализированный подход позволяет избежать необязательных хирургических вмешательств, не откладывать ВРТ без достаточных оснований и максимально сохранять репродуктивный потенциал пациентки.

ОТБОР СПЕРМАТОЗОИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Автор: Бетти Мейри Фербер, M.Sc.,
директор по клиническим применениям BAIBYS™.

Annotation. *Sperm selection is one of the most important and least standardized stages of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Conventional selection is largely based on the embryologist's visual assessment of sperm morphology and motility, which may be associated with considerable variability. Recent advances in high-magnification imaging, molecular profiling, artificial intelligence (AI), and robotics provide new opportunities to improve the consistency and objectivity of sperm selection. AI-based systems can analyze sperm morphology and motility in a standardized manner and may serve as an additional decision-support tool for embryologists. However, the clinical impact of these technologies on fertilization, embryo development, pregnancy, and live birth outcomes has not yet been fully established. Further clinical validation and well-designed studies are required to determine which patient groups may benefit most from AI-assisted sperm selection.*

Keywords: *artificial intelligence, sperm selection, ICSI, sperm morphology, sperm motility, assisted reproductive technologies, high-magnification sperm selection, robotics, male infertility.*

Annotatsiya. *Spermatozoidlarni tanlash intratsitoplazmatik spermatozoid inyeksiyasi (ICSI) jarayonining eng muhim va eng kam standartlashtirilgan bosqichlaridan biridir. An'anaviy tanlash asosan embriolog tomonidan spermatozoidlarning morfologiyasi va harakatchanligini vizual baholashga asoslanadi, bu esa baholash natijalarida sezilarli farqlarga olib kelishi mumkin. Yuqori kattalashtirish, molekulyar profillash, sun'iy intellekt (SI) va robototexnika sohasidagi zamonaviy yutuqlar spermatozoidlarni tanlashning izchilligi va obyektivligini oshirish uchun yangi imkoniyatlar yaratmoqda. Sun'iy intellekt asosidagi tizimlar spermatozoidlarning morfologiyasi va harakatchanligini standartlashtirilgan tarzda baholashi hamda embriolog uchun qo'shimcha qaror qabul qilish vositasi sifatida xizmat qilishi mumkin. Biroq ushbu texnologiyalarning urug'lanish, embrion rivojlanishi, homiladorlik va tirik tug'ilish natijalariga klinik ta'siri hali to'liq aniqlanmagan. Sun'iy intellekt yordamida spermatozoid tanlashdan qaysi bemor guruhlari ko'proq foyda olishini aniqlash uchun qo'shimcha klinik tadqiqotlar va validatsiya talab etiladi.*

Kalit so'zlar: *sun'iy intellekt, spermatozoid tanlash, ICSI, spermatozoid morfologiyasi, spermatozoid harakatchanligi, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, yuqori kattalashtirish, robototexnika, erkaklar bepushtligi.*

Аннотация. *Отбор сперматозоидов является одним из наиболее важных и наименее стандартизированных этапов интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Традиционный отбор в значительной степени основан на визуальной оценке морфологии и подвижности сперматозоидов эмбриологом, что может сопровождаться существенной вариабельностью результатов. Современные достижения в области визуализации при большом увеличении, молекулярного профилирования, искусственного интеллекта (ИИ) и робототехники создают новые возможности для повышения последовательности и объективности отбора сперматозоидов. Системы на основе искусственного интеллекта способны стандартизированно оценивать морфологию и подвижность сперматозоидов и могут служить дополнительным инструментом поддержки принятия решений эмбриологом. Однако клиническое влияние данных технологий на оплодотворение, развитие эмбрионов, наступление беременности и живорождение пока окончательно не установлено. Для определения групп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от отбора сперматозоидов с использованием ИИ, необходимы дальнейшая клиническая валидация и качественно спланированные исследования.*

Ключевые слова: *искусственный интеллект, отбор сперматозоидов, ИКСИ, морфология сперматозоидов, подвижность сперматозоидов, вспомогательные репродуктивные технологии, отбор при большом увеличении, робототехника, мужское бесплодие.*

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении трех десятилетий интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), при которой один сперматозоид вводится непосредственно в яйцеклетку, является золотым стандартом в области вспомогательных репродуктивных технологий. Однако один из наиболее значимых этапов этой процедуры – выбор сперматозоида для инъекции – по-прежнему остается одним из наименее стандартизированных. Выбор осуществляется эмбриологом визуально, при относительно небольшом увеличении, обусловленном размерами яйцеклетки, и в условиях ограниченного времени. При этом два квалифицированных эмбриолога могут сделать разный выбор из одного и того же образца. В настоящее время все больше исследований посвящается вопросу о том, могут ли искусственный интеллект и робототехника сделать этот этап более стандартизированным и менее зависимым от субъективной оценки эмбриолога. В данной статье представлен обзор текущего положения дел в этой области.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА, КОТОРУЮ ПЫТАЮТСЯ РЕШИТЬ

В лаборатории ЭКО выделяют три элемента, с которыми связаны основные этапы работы: яйцеклетка, эмбрион и сперматозоид. Яйцеклетки – это просто извлеченные клетки, поэтому возможности для отбора ограничены оценкой их зрелости (зрелые, незрелые или атретические, то есть дегенерирующие), а все подходящие яйцеклетки оплодотворяются. В случае с эмбрионами лаборатория определяет, какие из них перенести в первую очередь, а какие заморозить – то есть это скорее ранжирование, чем отбор. Сперматозоид – единственный элемент, в отношении которого возможен настоящий отбор, поскольку для ИКСИ требуется только один сперматозоид на ооцит (яйцеклетку), а остальные отбраковываются. Именно этот этап является решающим этапом отбора в процессе ИКСИ.

Такой отбор затруднен по одной простой причине. Сперматозоид очень мал и находится в постоянном движении, а его ДНК невозможно оценить напрямую, не разрушив саму клетку, поэтому его приходится оценивать только по внешним признакам, которые служат косвенными показателями качества его ДНК. Кроме того, процедура ИКСИ проводится в условиях жесткого ограничения по времени, поскольку извлеченную яйцеклетку необходимо оплодотворить в течение двух-трех часов после извлечения, что исключает применение методов, требующих длительного времени.

Значимые для оценки признаки трудно различить при стандартном увеличении. Небольшие структуры в головке сперматозоида, известные как вакуоли, расположены внутри ядра и ассоциируются с неправильной упаковкой хроматина (нарушением упаковки ДНК), а в некоторых исследованиях – с более высоким уровнем метилирования (повышенное метилирование – химическая модификация ДНК). Шейка сперматозоида, благодаря своей форме и правильному соединению с головкой, удерживает центриоли – структуры, обеспечивающие первое деление эмбриона. Правильное движение сперматозоида – поступательное и вращательное, напоминающее движение штопора, а не колебательное. Головка должна иметь правильную овальную форму, а акросома (шапочка над передней частью головки) должна покрывать от 40 до 70 % ее площади. Однако при малом увеличении головка может выглядеть овальной, даже если ее пропорции или форма не соответствуют норме, а акросома имеет слишком маленький или слишком большой размер.

Следствием этого являются измеримые расхождения в оценке, что хорошо документировано: традиционный отбор зависит от проводящего оценку специалиста, при этом наблюдается высокая вариабельность как между специалистами, так и при повторной оценке одним и тем же специалистом. В одном исследовании 62 клинических лаборанта и биолога с опытом работы в андрологии оценивали морфологию 100 сперматозоидов по ранее полученным изображениям – коэффициент вариации между участниками составил 40 % для нормальных сперматозоидов.[1] Наибольшие расхождения наблюдаются при оценке сперматозоидов с пограничными морфологическими характеристиками.

ЧТО ПОКАЗЫВАЮТ ПОСЛЕДНИЕ НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

Одно из направлений исследований касается использования увеличения. Отбор сперматозоидов при большом увеличении позволяет выявить мелкие дефекты, невидимые при стандартном увеличении ИКСИ,

и у некоторых групп пациентов такой подход был связан с улучшением исходов. Систематический обзор и метаанализ 2021 года показали более низкую частоту врожденных пороков развития после отбора сперматозоидов при большом увеличении – 2,5 % против 4,5 % при стандартной ИКСИ, при этом статистически значимое снижение наблюдалось в отношении структурных врожденных пороков развития – 2,2 % против 3,8 %, тогда как частота хромосомных аномалий не изменилась.[2] Вероятная польза такого подхода наиболее выражена в случаях тяжелых форм мужского бесплодия (тяжелого мужского фактора бесплодия), тогда как для других показаний она остается менее очевидной. Однако использование большого увеличения требует более сложного оборудования, высокой квалификации специалистов и дополнительного времени,[3] а более масштабные рандомизированные исследования не дают однозначных результатов,[4] что отчасти объясняет, почему данный метод не стал рутинным.

Второе направление исследований выходит за пределы морфологии и рассматривает молекулярный и эпигенетический уровень (эпигенетические сигналы – это химические метки, влияющие на активность тех или иных генов). Исследования, в которых проводилось профилирование сперматозоидов, отсортированных по морфологическим признакам под большим увеличением, выявили устойчивые различия в экспрессии генов (активности генов), паттернах микроРНК (небольших регуляторных молекулах, известных как микроРНК) и уровнях метилирования ДНК между нормальными и аномальными клетками.[5],[6] Это свидетельствует о том, что видимые на поверхности признаки коррелируют с внутренним молекулярным состоянием. Эти методы по-прежнему используются в основном в исследовательских целях, а не в рамках рутинной клинической практики, однако они указывают на возможность более комплексной оценки качества сперматозоидов.

Фрагментация ДНК – это отдельный показатель, который часто интерпретируют неверно. Действующее руководство ВОЗ по анализу спермы, 6-е издание, включает исследование фрагментации ДНК в число расширенных исследований,[7] однако этот тест оценивает образец в целом: образец считается патологическим, если такая фрагментация выявлена более чем в 25 % сперматозоидов. Он не позволяет определить неповрежденные сперматозоиды в остальной части образца и плохо коррелирует с морфологическими характеристиками при большом увеличении. На молекулярном уровне с морфологией коррелируют именно экспрессия генов и метилирование, а не разрывы ДНК. Именно поэтому видимые морфологические признаки, выступающие косвенными показателями качества, по-прежнему имеют значение при выборе одного сперматозоида.

Сам традиционный анализ спермы также подвергается критике. В недавнем обзоре утверждается, что современные стандартные показатели отличаются вариабельностью и лишь частично отражают функцию яичек, в связи с чем авторы призывают к разработке более информативных методов исследования.[8]

Вопрос о том, насколько все это влияет на результаты, по-прежнему остается предметом дискуссии. По данным одних исследований, точный отбор сперматозоидов улучшает эффективность на несколько процентов, по данным других – нет, и единой согласованной оценки не существует. Возраст матери еще больше усложняет картину, поскольку яйцеклетка способна исправлять некоторые повреждения ДНК сперматозоидов, а эта способность к репарации снижается после достижения женщиной возраста около сорока лет, в то время как средний возраст пациентов, прибегающих к ЭКО, продолжает расти.

ИИ СЕГОДНЯ И ЕГО ПЕРСПЕКТИВЫ

Сегодня главное преимущество ИИ – последовательность оценки. Он каждый раз проводит оценку одинаково, не подвергаясь влиянию усталости и человеческого фактора, и может учитывать параметры, недоступные человеческому глазу, но при этом влияющие на результат. Именно поэтому ИИ уже несколько лет используется для оценки эмбрионов. Подобно тому как сегодня ИИ помогает врачу-рентгенологу при интерпретации результатов, а не заменяет его, модель помогает и эмбриологу. В медицинской практике модель обучается один раз, после чего ее настройки фиксируются, поэтому одно и то же изображение каждый раз получает одну и ту же оценку – это принципиально отличает такой подход от систем, которые продолжают обучаться непосредственно в процессе работы. Периодически выпускается новая, более

точная версия модели, но только после тщательной клинической валидации, подтверждающей ее безопасность и возможность контролируемого применения.

Последовательность не означает правильность, поэтому реалистичная роль ИИ – быть вторым экспертом, а не заменой специалисту. Особенно наглядно это проявляется при оценке эмбрионов, где ИИ уже получил более широкое применение. В опубликованном сравнении оценки эмбрионов с помощью ИИ и вручную в двух третях случаев результаты совпадали, а эмбрионы, получившие разные оценки от модели и эмбриолога, демонстрировали схожие показатели наступления беременности.[9] Этот вывод применим и к сперматозоидам. Ценность модели заключается в том, что она никогда не устает и наблюдает за всем процессом, поэтому выявляет случаи, которые человек мог бы пропустить, при этом оставляя окончательное решение за эмбриологом, который теперь будет работать с более тщательно отобранным пулом кандидатов.

КОМПАНИИ, РАБОТАЮЩИЕ НАД РЕШЕНИЕМ ЭТОЙ ПРОБЛЕМЫ

В данной сфере выделяется несколько четко различающихся направлений. Ряд разработок направлен на автоматизацию всей лаборатории, включая отбор сперматозоидов, где отбор является одним из этапов в рамках более крупной платформы. Рассматриваемые здесь разработки более узконаправленные и сосредоточены на выборе отдельных сперматозоидов: некоторые системы рекомендуют конкретный сперматозоид, оставляя его физическое извлечение специалисту, тогда как меньшее число разработок пытается автоматизировать и сам процесс извлечения.

Некоторые системы анализируют подвижность (движение), кинематику (характер движения), морфологию (форму) и плотность (концентрацию) сперматозоидов при стандартном увеличении и присваивают каждой клетке оценку качества на основе обученной модели (обученной модели для выставления оценки). К системам этой группы относятся IVF 2.0, ReproScientifics и NuLifeBotics. Другая система сравнивает движение каждого сперматозоида с большой референсной базой данных (Bahceci). Отдельная группа разработок решает другую задачу – выявление любых пригодных для оплодотворения сперматозоидов у мужчин с тяжелым бесплодием вместо оценки их качества (NeoGenix Biosciences и FertilityX). Некоторые разработки выходят за рамки видимой морфологии: исследовательский альянс IVIRMA Global определяет биохимический профиль (химический состав) с помощью гиперспектральной визуализации (усовершенствованного метода сканирования с использованием света), а другая система визуализирует внутреннюю структуру клетки с учетом ее массы и объема, выходя за рамки стандартной морфологии (BetterFit). Среди этих разработок система BAIBYS™ сочетает в себе классификацию с помощью ИИ тонких морфологических характеристик и подвижности сперматозоидов, оцениваемых при большом увеличении в соответствии с критериями ВОЗ, с роботизированным извлечением выбранного сперматозоида. Цель данной статьи – не ранжировать эти системы, а показать, что этап выбора сперматозоида, который долгое время воспринимался как рутинный, превратился в активно развивающееся направление инженерных и научных разработок.

В данном направлении по-прежнему остаются открытые вопросы, однако они не столь серьезны, как может показаться на первый взгляд. Этические аспекты здесь не так значимы, поскольку системы осуществляют отбор по показателям подвижности и морфологии в пределах нормы (с движением и формой в пределах нормы), а не по полу или каким-либо генетическим признакам. Основные регуляторные требования – стабильность работы системы и доказательство того, что ни один ее компонент не причиняет вреда – именно это оценивается в рамках процедур CE и FDA. Главный вопрос остается прежним: насколько отбор сперматозоидов влияет на исходы и для каких пациентов. Этот вопрос по-прежнему остается открытым.

Автор: Бетти Мейри Фербер, M.Sc., директор по клиническим применениям BAIBYS™.

Бетти Мейри Фербер, M.Sc., является старшим эмбриологом с более чем 25-летним клиническим опытом в области эмбриологии и вспомогательных репродуктивных технологий, а также руководителем отделения андрологии в центре ЭКО в Тель-Авиве. Она занимает должность директора по клиническим

применениям в компании BAIBYS™ и в 2026 году представила обзор разработок в области отбора сперматозоидов с использованием ИИ на Научном конгрессе по ЭКО (EBART).

ИСТОЧНИКИ

1. Eustache F, Auger J. Inter-individual variability in the morphological assessment of human sperm: effect of the level of experience and the use of standard methods. Human Reproduction, 2003;18(5):1018-1022.

2. Dieamant F, et al. Impact of Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection (IMSI) on Birth Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021. PMID 34224237.

3. Cherouveim P, Velmahos C, Bormann CL. Artificial intelligence for sperm selection: a systematic review. Fertility and Sterility, 2023;120(1):24-31.

4. Teixeira DM, et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020. CD010167.

5. Cassuto NG, et al. Molecular Profiling of Spermatozoa Reveals Correlations between Morphology and Gene Expression: A Novel Biomarker Panel for Male Infertility. BioMed Research International, 2021;2021:1434546. PMID 34604380.

6. Cassuto NG, et al. Genome-Wide microRNA Expression Profiling in Human Spermatozoa and Its Relation to Sperm Quality. Genes, 2025.

7. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 6th edition. 2021.

8. Furini C, et al. Still counting sperm? Why novel, truly informative measurements of testis function in male infertility are urgently needed. Endocrine, 2025;90:1067-1078.

9. Harir Y, Halevy Amiran R, Or Y. Embryologist versus AI in embryo selection: agreement and impact on pregnancy rates. In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal, 2025;61(9):1107-1109. PMID 40751026.

VAGINAL MIKROBIOTSENOZ BUZILISHLARINI METABOLIK MARKERLAR ASOSIDA EKSPRESS-DIAGNOSTIKA QILISH VA METABOLIK DAVOLASH YONDASHUVLARI: ADABIYOTLAR SHARHI

Yusupov U.Y., Ummatova R.Sh.
Respublika ixtisoslashtirilgan Ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent shahri, O‘zbekiston

Annotatsiya

Vaginal mikrobiotsenoz buzilishlarini metabolik markerlar asosida ekspress-diagnostika qilish imkoniyatlari va zamonaviy metabolik davolash yondashuvlari tahlil qilindi. Vaginal mikrobiotaning besh asosiy jamoa holati tipi (CST), ularning himoya mexanizmlarida sut kislotasi va uchuvchan yog‘ kislotalarining roli ko‘rib chiqildi. Diagnostikada mikroorganizmlarni aniqlashdan funksional-metabolik baholashga o‘tish tendensiyasi, jumladan sialidaza, pH va uchuvchan yog‘ kislotalari asosidagi ekspress-testlarning diagnostik ahamiyati yoritildi. Shuningdek, antibiotikka asoslangan davolashdan probiotik, metabiotik va postbiotik vositalar yordamida mikrobiotani tiklashga qaratilgan yondashuvga o‘tish istiqbollari ko‘rsatildi. Metabolik markerlarni yagona diagnostik ko‘rsatkichga birlashtirish va mintaqaviy xususiyatlarni hisobga olgan shaxsga yo‘naltirilgan davolash usullarini ishlab chiqish istiqbolli yo‘nalish sifatida baholanadi.

Kalit so‘zlar: *vaginal mikrobiotsenoz, bakterial vaginoz, metabolik markerlar, ekspress-diagnostika, metabiotiklar.*

Аннотация

Проанализированы возможности экспресс-диагностики нарушений вагинального микробиоценоза на основе метаболических маркеров и современные подходы к метаболическому лечению. Рассмотрены пять основных типов состояния сообщества (CST) вагинальной микробиоты и роль молочной кислоты и летучих жирных кислот в реализации её защитных механизмов. Освещена тенденция перехода от идентификации микроорганизмов к функционально-метаболической оценке, включая диагностическое значение экспресс-тестов на основе сиалидазы, pH и летучих жирных кислот. Показаны перспективы перехода от антибиотик-ориентированного лечения к восстановлению микробиоты с применением пробиотиков, метабиотиков и постбиотиков. Объединение метаболических маркеров в единый диагностический показатель и разработка персонализированных подходов с учётом региональных особенностей рассматриваются как перспективные направления.

Ключевые слова: *вагинальный микробиоценоз, бактериальный вагиноз, метаболические маркеры, экспресс-диагностика, метабиотики.*

Abstract

The possibilities of rapid diagnosis of vaginal microbiocenosis disorders based on metabolic markers and modern approaches to metabolic treatment were analyzed. Five major community state types (CST) of the vaginal microbiota and the role of lactic acid and short-chain fatty acids in its protective mechanisms were considered. The transition from microorganism identification to functional-metabolic assessment was highlighted, including the diagnostic value of rapid tests based on sialidase, pH, and short-chain fatty acids. The prospects of shifting from antibiotic-based treatment toward microbiota restoration using probiotics, metabiotics, and postbiotics were also demonstrated. Combining metabolic markers into a single diagnostic index and developing personalized approaches that take regional characteristics into account are considered promising directions.

Keywords: *vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis, metabolic markers, rapid diagnostics, metabiotics.*

KIRISH

Ayollar reproduktiv salomatligini saqlash zamonaviy klinik ginekologiyaning ustuvor vazifalaridan biridir. Bu muammoning markazida vaginal mikrobiotsenoz — quyi jinsiy yo'llarni kolonizatsiya qiluvchi mikroorganizmlar va ular yashaydigan biokimyoviy muhitning yagona ekologik tizimi turadi. So'nggi o'n yillikda

ilmiy e'tibor mikroorganizmlarni sanab chiqishdan ularning funksional-metabolik faolligini baholashga tomon ko'chdi.

Bakterial vaginoz (BV) — reproduktiv yoshdagi ayollarda eng ko'p uchraydigan quyi jinsiy yo'llar buzilishi bo'lib, uning tarqalganligi yuqori bo'lib qolmoqda va sog'liqni saqlash tizimiga sezilarli yuk yaratadi. BV chala tug'ruq, tos a'zolari yallig'lanish kasalliklari va jinsiy yo'l orqali yuqadigan infeksiyalarga chalinish xavfining ortishi bilan bog'liq.

An'anaviy davolash asosini antibiotikoterapiya (metronidazol, klindamitsin) tashkil etadi. Biroq bu usulning ikki jiddiy kamchiligi bor: davolashdan keyingi qaytalanish darajasi yuqori — dastlabki kursdan so'ng bir yil ichida bemorlarning 50–80 foizida kasallik qayta yuzaga keladi [3]; shuningdek, Gardnerella bioplyonkalarining saqlanib qolishi va antibiotiklarga chidamlilik davolash samarasini pasaytiradi [15].

Shu sababli diagnostika va davolashning ilmiy asoslarini qayta ko'rib chiqishga ehtiyoj tug'ildi. Ushbu sharhning maqsadi — vaginal mikrobiotsenoz haqidagi zamonaviy tasavvurlarni, metabolik markerlar asosidagi ekspress-diagnostika imkoniyatlarini hamda antibiotikka asoslangan yo'q qilish yondashuvidan mikrobiotani tiklashga qaratilgan davolash yondashuviga o'tishning ilmiy asoslarini tahlil qilishdir.

NORMAL VAGINAL MIKROBIOTA

Uzoq vaqt sog'lom vaginal muhit deyarli faqat Lactobacillus turlaridan iborat, deb tasavvur qilingan. Yangi avlod sekvenatsiya usullarining joriy etilishi bu soddalashtirilgan modelni dinamik, individual tizim tushunchasi bilan almashtirdi. Ravel va hamkasblarining (2011) fundamental tadqiqotida reproduktiv yoshdagi sog'lom ayollar mikrobiotasi beshta asosiy “jamoa holati tipi”ga (CST) ajratilgan: to'rttasi turli laktobatsilla turlari (L. crispatus, L. gasseri, L. iners, L. jensenii) bilan hukmronlik qilinsa, beshinchisi (CST IV) laktobatsillalarning kamayishi va anaerob bakteriyalar xilma-xilligining ortishi bilan xarakterlanadi [10].

Laktobatsillalarning himoya roli ularning metabolik faoliyati orqali amalga oshadi: glikogenni bijg'itish natijasida hosil bo'lgan sut kislotasi muhitni kislotali holatga keltiradi (pH 3,8–4,5) va patogenlar uchun noqulay sharoit yaratadi. Sut kislotasi bevosita antimikrob va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lib, ayrim tadqiqotlarda bu ta'sir vodorod peroksididan ham samaraliroq ekanligi ko'rsatilgan [1]. Shunday qilib, sog'lom mikrobiotsenoz — muvozanatlashgan metabolik va immunologik ekotizim bo'lib, bu tushuncha keyingi bo'limlardagi metabolik diagnostika va davolashning nazariy asosini tashkil etadi.

DIZBIOZ PATOFIZIOLOGIYASI

Dizbioz — laktobatsillalar ustunligining yo'qolishi va anaerob mikroorganizmlar assotsiatsiyasining ko'payishi bilan kechuvchi mikroekologik muvozanat buzilishidir. Muzny va hamkasblari (2019) taklif etgan zamonaviy modelga ko'ra, dastlab Gardnerella turlari epiteliyga yopishib biofilm asosini yaratadi, so'ngra unga ikkilamchi anaerob bakteriyalar qo'shilib sinergik hamjamiyat shakllantiradi [8]. Biofilm — BV ning surunkali kechishi va qaytalanishining asosiy sababi hisoblanadi: u antimikrob preparatlarning kirib borishiga to'sqinlik qilib, davolashdan keyin bakteriyalarning qayta faollashuviga sabab bo'ladi [15].

BV ning kalit patogenetik omillaridan biri — sialidaza fermenti bo'lib, u servikovaginal shilliqning himoya oqsillarini parchalaydi va epiteliyni himoyasiz qoldiradi. Muhimi, patogenning shunchaki mavjudligi emas, balki uning fermentativ faolligi kasallikning klinik ahamiyatini belgilaydi — bu funksional diagnostika g'oyasini asoslaydi [5].

Dizbioz spektri faqat BV bilan cheklanmaydi: Donders va hamkasblari (2002) aerob vaginitni alohida holat sifatida ta'rifladilar — bunda anaeroblar emas, aerob patogenlar ko'payadi va kuchli mahalliy yallig'lanish kuzatiladi [6]. Vaginal dizbiozning reproduktiv oqibatlari keng qamrovli: bepushtlik, homiladorlikning erta uzilishi, xorioamnionit va chala tug'ruq shular jumlasidandir.

DIAGNOSTIKA: AN'ANAVIY VA ZAMONAVIY USULLAR

BV diagnostikasining klassik asosini Amsel mezonlari (1983) tashkil etadi: to'rtta belgidan (pH > 4,5, bir jinsli oqindi, aminli hid, “clue” hujayralar) kamida uchtasining mavjudligi [2]. Ilmiy tadqiqotlarda “oltin standart” — Nugent balli (1991) bo'lib, Gram bo'yalgan surtmadagi bakterial morfotiplarni 0–10 ball shkalasi bo'yicha baholaydi; usul yuqori aniqlikka ega, biroq malakali mutaxassis va vaqt talab qiladi [9].

Molekulyar (PZR) usullar aniqlik darajasini oshirdi: Fredricks va hamkasblari (2005) 16S rRNK sekvenatsiyasi yordamida BV bilan bog'liq ko'plab yangi bakteriyalarni aniqladilar [7]. Biroq PZR faqat mikroorganizm DNKsining mavjudligini ko'rsatadi, uning ayni damdagi funksional holatini emas — bu "funksional bo'shliq" metabolik diagnostikaga qiziqishni kuchaytirdi.

Ambulator amaliyot uchun tezkor testlar ishlab chiqilgan: sialidaza faolligini aniqlovchi ekspress-test natijani 10 daqiqada beradi, uning sezuvchanligi ~88–94%, o'ziga xosligi ~91–98% ni tashkil etadi [5]. 1-jadvalda asosiy diagnostika usullarining qiyosiy tahlili keltirilgan.

1-jadval. Bakterial vaginoz diagnostikasi usullarining qiyosiy tahlili

Usul	Sezuvchanlik / o'ziga xoslik	Vaqt	Asosiy cheklovlar
Amsel mezonlari [2]	37–70% / 94–99%	5–10 daq.	Subyektiv baholash
Nugent balli [9]	Yuqori takrorlanuvchanlik	Soatlar	Malakali mutaxassis zarur
Molekulyar PZR [7]	Yuqori (kompozitsion)	1 kungacha	Funksional holatni ko'rsatmaydi
Ekspress-test (sialidaza) [5]	88–94% / 91–98%	~10 daq.	Bitta markerga tayanadi

METABOLIK MARKERLAR

Metabolik markerlar — mikrobiotaning biokimyoviy faoliyati mahsulotlari bo'lib, muhit holatini real vaqt rejimida aks ettiradi. Sog'lom, laktobatsilla-dominant muhitda laktat ustunlik qiladi; BV da esa laktat kamayadi, atsetat, propionat va suktsinat konsentratsiyasi ortadi [1, 14]. Srinivasan va hamkasblari (2015) mass-spektrometriya yordamida BV da aminokislotalar, uglevodlar va lipidlar almashinuvidagi chuqur o'zgarishlarni aniqladilar hamda muayyan metabolitlarni muayyan bakteriyalar bilan bog'ladilar [14].

Diagnostik nuqtai nazardan alohida kislotalarning mutlaq miqdoridan ko'ra ularning o'zaro nisbatlari ko'proq ma'lumot beradi. Bundan tashqari, yuqori konsentratsiyadagi atsetat va suktsinat epiteliy hujayralarida proyallig'lanish sitokinlari ishlab chiqarilishini kuchaytiradi [1]. Boshqa muhim ko'rsatkichlar — pH, oksidlanish-qaytarilish potensiali, hamda mahalliy immunitetni aks ettiruvchi sIgA va laktoferrin darajasi hisoblanadi. 2-jadvalda asosiy metabolik markerlar tasnifi keltirilgan.

2-jadval. Vaginal metabolik markerlarning tasnifi va diagnostik ahamiyati

Marker guruhi	Asosiy vakillar	Diagnostik ma'no
Uchuvchan yog' kislotalari [1, 14]	Laktat, atsetat, propionat, suktsinat	Eubioz/dizbiozni farqlash
Elektrokimyoviy	pH, redoks-potensial	Muhit kislotaliligi va anaerobligi
Fermentativ [5]	Sialidaza	Patogen florasining faolligi
Immuno-metabolik	sIgA, laktoferrin	Mahalliy immunitet holati

Yakka markerning har biri cheklangan ma'lumot bergani sababli, istiqbolli yo'nalish — bir nechta ko'rsatkichni yagona (umumlashgan) ko'rsatkichga birlashtirishdir. Bunday ko'rsatkich (masalan, laktat/atsetat nisbati, pH va sialidaza faolligini birlashtiruvchi) amaliyotchiga tez qaror qabul qilishga imkon beradi va kelajakda avtomatlashtirilgan ekspress-analizatorlarga integratsiya qilinishi mumkin.

METABOLIK DAVOLASH: OLDINGI VA HOZIRGI QARASHLAR

Yarim asrdan ortiq vaqt davomida dizbiozni davolash patogen florani antibiotiklar bilan yo'q qilish tamoyiliga asoslangan. Metronidazol va klindamitsin hozirgacha birinchi qatordagi preparatlar bo'lib qolmoqda. Biroq bu yondashuvning cheklovlari yaqqol namoyon bo'ldi: yuqori qaytalanish darajasi [3], Gardnerella bioplyonkasining chidamliligi [15] va antibiotiklarning foydali laktobatsillalarni ham nobud qilishi — bu "antibiotik mikrobiotani tozalaydi, lekin uni qayta qurmaydi" degan xulosaga olib keldi.

Shu sababli terapevtik e'tibor mikrobiotani tiklashga qarata boshladi. Probiotiklar — yetarli miqdorda qabul qilinganda foyda keltiruvchi tirik mikroorganizmlar. Reid va hamkasblari (2011) mikrobiotani tabiiy va yordamchi tiklash konsepsiyasini ilgari surdilar [11]. Eng ishonchli dalillardan biri — Cohen va hamkasblarining (2020) tasodifiy nazoratli tadqiqoti: metronidazoldan keyin L. crispatus asosidagi preparatni qo'llash BV qaytalanishini plasebo bilan solishtirganda sezilarli kamaytirdi [4]. Bu tirik laktobatsillalar bilan mikrobiotani qayta tiklash strategiyasining ilmiy asosliligini ko'rsatdi.

So'nggi yillarda tadqiqotchilar tirik bakteriyalardan ko'ra ularning metabolik mahsulotlariga e'tibor qaratmoqda. Shenderov (2013) "metabiotiklar" atamasini kiritib, ularni probiotik mikroorganizmlarning tuzilmaviy komponentlari va metabolitlari sifatida ta'rifladi — bular hostning fiziologik funksiyalarini optimallashtiradi [13]. Xalqaro ISAPP ekspertlar guruhi (Salminen va hamk., 2021) "postbiotik" atamasini jonsiz mikroorganizmlar va/yoki ularning komponentlaridan iborat, foyda keltiruvchi preparat sifatida rasmiy ta'rifladi [12].

Metabiotik va postbiotik yondashuvning afzalliklari: tirik hujayra kiritish zaruriyati yo'qligi tufayli yuqori xavfsizlik va barqarorlik, antibiotikorezistentlik rivojlanishi xavfining yo'qligi, hamda ta'sir mexanizmining aniqligi. Bu yondashuv patogenni yo'q qilish o'rniga muhitni laktobatsillalar uchun qulay holatga keltirishga qaratilgan. Antibiotikdan keyin qo'llaniladigan kombinatsiyalangan sxemalar (avval antibiotik, keyin probiotik yoki metabiotik) alohida antibiotikoterapiyaga nisbatan qaytalanishni kamaytirishda samaraliroq ekanligi ko'rsatilgan.

Umumlashtirilsa, davolash yondashuvi tubdan o'zgarmoqda: patogenni yo'q qilishga qaratilgan usuldan host va mikrobiom o'rtasidagi muvozanatni tiklashga qaratilgan usulga o'tish sodir bo'lmoqda. Bu esa bemorning individual metabolik profiliga moslashtirilgan davolash sxemasi g'oyasini asoslaydi.

XULOSA

Vaginal mikrobiotsenoz haqidagi tasavvurlar so'nggi o'n yillikda tubdan chuqurlashdi: statik model o'rniga besh va undan ortiq jamoa holati tipiga ega bo'lgan dinamik, individual ekotizim tushunchasi qaror topdi. Diagnostikada asosiy yo'nalish — mikroorganizmlarni sanab chiqishdan ularning funksional-metabolik faolligini baholashga o'tishdir. Uchuvchan yog' kislotalari, pH, fermentativ va immuno-metabolik markerlar birgalikda mikrobiotaning funksional holatini aks ettiradi; ularni yagona ko'rsatkichga birlashtirish tezkor va arzon ekspress-diagnostikaning istiqbolli yo'nalishidir.

Davolashda patogenni yo'q qilishga qaratilgan antibiotik usuldan mikrobiotani tiklashga qaratilgan (probiotik, metabiotik, postbiotik) usulga o'tish yuqori qaytalanish va rezistentlik muammolariga javob sifatida shakllanmoqda. Kelajakdagi tadqiqotlarning ustuvor yo'nalishlari — mintaqaviy mikrobiota uchun referens qiymatlarni aniqlash, validatsiyalangan yagona metabolik ko'rsatkich va uning asosidagi ekspress-analizatorni yaratish, hamda shaxsga yo'naltirilgan metabiotik davolash sxemalarini prospektiv tadqiqotlarda sinovdan o'tkazishdan iborat.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A.C., et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis // Frontiers in Physiology. – 2015. – Vol. 6. – P. 164.

2. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // American Journal of Medicine. – 1983. – Vol. 74, N 1. – P. 14–22.

3. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // Journal of Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 193, N 11. – P. 1478–1486.

4. Cohen C.R., Wierzbicki M.R., French A.L., et al. Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, N 20. – P. 1906–1915.

5. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: an update // Journal of Clinical Microbiology. – 2018. – Vol. 56, N 9. – P. e00342-18.

6. Donders G.G.G., Vereecken A., Bosmans E., et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // BJOG. – 2002. – Vol. 109, N 1. – P. 34–43.

7. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353, N 18. – P. 1899–1911.

8. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis // Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 220, N 9. – P. 1399–1405.

9. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation // Journal of Clinical Microbiology. – 1991. – Vol. 29, N 2. – P. 297–301.

10. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2011. – Vol. 108, Suppl 1. – P. 4680–4687.

11. Reid G., Younes J.A., Van der Mei H.C., Gloor G.B., Knight R., Busscher H.J. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities // Nature Reviews Microbiology. – 2011. – Vol. 9, N 1. – P. 27–38.

12. Salminen S., Collado M.C., Endo A., et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 18, N 9. – P. 649–667.

13. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2013. – Vol. 24. – P. 20399.

14. Srinivasan S., Morgan M.T., Fiedler T.L., et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis // mBio. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. e00204-15.

15. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // Obstetrics & Gynecology. – 2005. – Vol. 106, N 5 (Pt 1). – P. 1013–1023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсупов Усман Юлдашевич, профессор, доктор медицинских наук, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, акушерғинеколог, 100125, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека, 132А, тел.: +998 90 945-44-77, e-mail: Usman_Yusupov@mail.ru, ORCID: [ ].

Умматова Раъно Шогдаровна, PhD, акушер-гинеколог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, 100125, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека, 132А, тел.: +998 90 606-07-17, e-mail: ranoshaummatova@gmail.com.

AUTHOR INFORMATION

Usman Y. Yusupov, Professor, Doctor of Medical Sciences (DSc), Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Obstetrician-Gynecologist, 132A Mirzo Ulugbek Street, Mirzo Ulugbek District, Tashkent 100125, Republic of Uzbekistan, Tel.: +998 90 945-44-77, E-mail: Usman_Yusupov@mail.ru, ORCID: 0009-0007-3703-9784.

Rano Shogdarovna Ummatova, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, 132A Mirzo Ulugbek Street, Mirzo Ulugbek District, Tashkent 100125, Republic of Uzbekistan, Tel.: +998 90 606-07-17, E-mail: ranoshaummatova@gmail.com.

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАЧЕСТВО АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, СОЦИАЛЬНЫХ И ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

М.Р. Маматова
PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 АГМИ

Аннотация.
Проведена комплексная оценка факторов материнской смертности и особенностей антенатального наблюдения беременных женщин. Исследование включало ретроспективный анализ случаев материнской смертности в Андижанской области за 2017–2024 гг. и анкетирование 244 беременных женщин. Установлено, что основными причинами материнской смертности являлись преэклампсия, акушерские кровотечения, инфекционные и тромбоэмболические осложнения. К значимым факторам риска относились проживание в сельской местности, возраст старше 35 лет и первая беременность. Выявлены поздняя постановка на учет, организационные барьеры, недостаточная информированность беременных и высокая распространенность анемии. Профилактика материнской смертности требует ранней стратификации риска, совершенствования системы антенатального наблюдения и применения цифровых технологий.
Ключевые слова: *материнская смертность, антенатальная помощь, беременность, факторы риска, анкетирование, профилактика, репродуктивное здоровье, цифровое здравоохранение.*

Annotatsiya.
Onalar o‘limi omillari va homilador ayollarni antenatal kuzatuvdan o‘tkazish xususiyatlari kompleks baholandi. Tadqiqot Andijon viloyatida 2017–2024-yillarda qayd etilgan onalar o‘limi holatlarining retrospektiv tahlili hamda 244 nafar homilador ayol o‘rtasida o‘tkazilgan so‘rovnomani o‘z ichiga oldi. Onalar o‘limining asosiy sabablari preeklampsiya, akusherlik qon ketishlari, infeksion va tromboembolik asoratlar ekanligi aniqlandi. Qishloq hududida yashash, 35 yoshdan katta bo‘lish va birinchi homiladorlik muhim xavf omillari sifatida qayd etildi. Homiladorlik bo‘yicha kech ro‘yxatga turish, tashkiliy to‘siqlar, yetarli darajada xabardor bo‘lmaslik hamda anemiyaning yuqori tarqalishi aniqlandi. Onalar o‘limining oldini olish xavfni erta stratifikatsiya qilish, antenatal kuzatuv tizimini takomillashtirish va raqamli texnologiyalardan foydalanishni talab etadi.
Kalit so‘zlar: *onalar o‘limi, antenatal yordam, homiladorlik, xavf omillari, so‘rovnoma, profilaktika, reproduktiv salomatlik, raqamli sog‘liqni saqlash.*

Abstract. *A comprehensive assessment of the factors associated with maternal mortality and the characteristics of antenatal care among pregnant women was conducted. The study included a retrospective analysis of maternal mortality cases in the Andijan region from 2017 to 2024 and a survey of 244 pregnant women. The main causes of maternal mortality were preeclampsia, obstetric hemorrhage, infectious complications, and thromboembolic events. Significant risk factors included rural residence, maternal age over 35 years, and first pregnancy. Late registration for antenatal care, organizational barriers, insufficient awareness, and a high prevalence of anemia were identified. Prevention of maternal mortality requires early risk stratification, improvement of antenatal care, and the use of digital health technologies.*
Keywords: *maternal mortality, antenatal care, pregnancy, risk factors, survey, prevention, reproductive health, digital health.*

Введение

Материнская смертность (МС) остается одним из ключевых индикаторов эффективности системы здравоохранения и качества акушерской помощи. Несмотря на глобальный прогресс, предотвращение МС остается приоритетной задачей, особенно в странах и регионах, где сохраняются различия в доступности и качестве медицинской помощи [28].

В Республике Узбекистан охрана материнства и детства является одним из приоритетных направлений государственной политики. В последние годы в стране реализуются программы, направленные на совершенствование перинатальной помощи, повышение ее доступности и качества, а также снижение МС [3–7].

Национальные данные свидетельствуют о значительном прогрессе в снижении МС, однако сохраняются территориальные и социальные различия, требующие дальнейшего совершенствования системы охраны материнства [2,4,6,8]. Особое значение имеют своевременное начало антенатального наблюдения, доступность квалифицированной помощи и эффективная маршрутизация беременных группы высокого риска [8,19,27].

МС имеет многофакторную природу и определяется сочетанием непосредственных акушерских осложнений, сопутствующей соматической патологии и социальных детерминант здоровья [15,20,22,26]. К наиболее значимым предотвратимым причинам относятся гипертензивные расстройства беременности, акушерские кровотечения и септические осложнения [11–13,23–25].

Цель исследования.

Комплексно оценить факторы материнской смертности и особенности антенатального наблюдения беременных женщин для выявления потенциально модифицируемых факторов ее профилактики.

Материалы и методы исследования.

Проведено исследование смешанного дизайна (mixed-methods study), включавшее два взаимодополняющих этапа. На первом этапе выполнен ретроспективный анализ официальных статистических данных о случаях МС в Андижанской области за период 2017–2024 гг. Изучены динамика коэффициента МС, структура причин смерти, возрастные особенности, место проживания женщин, порядок беременности и основные факторы риска. На втором этапе проведено поперечное социологическое исследование методом анонимного онлайн-анкетирования 244 беременных женщин. Анкета включала вопросы, характеризующие социально-демографические особенности, репродуктивный анамнез, состояние здоровья, организацию антенатального наблюдения, доступность медицинской помощи, информированность о возможных осложнениях беременности, поведенческие особенности и использование цифровых технологий. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel с применением методов описательной статистики, сравнительного анализа и оценки относительных показателей.

Результаты исследования.

Динамика материнской смертности в Андижанской области.

За период 2017–2024 гг. в Андижанской области зарегистрировано 89 случаев МС. Средний коэффициент МС составил 13,3±1,15 на 100 000 живорождений, изменяясь в пределах от 11,3 до 14,9 на 100 000 живорождений (рис. 1). Наиболее высокий показатель зарегистрирован в 2019 году (14,9), минимальный — в 2023 году (11,3). Несмотря на отдельные колебания, выраженной тенденции к устойчивому снижению коэффициента МС за исследуемый период не выявлено.

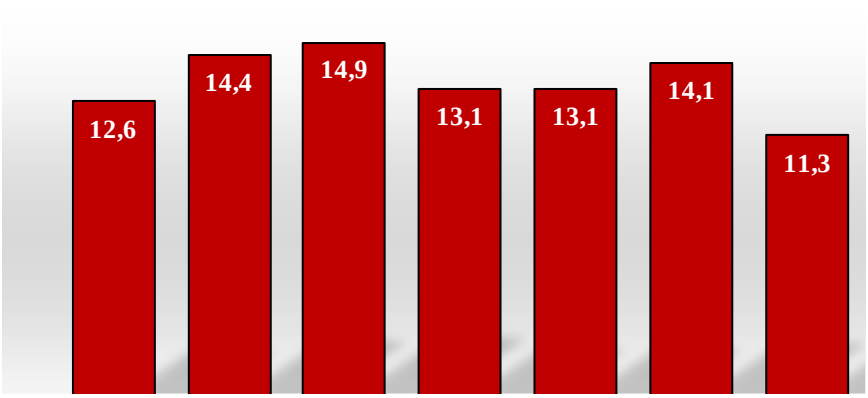


Рис. 1. Коэффициент МС на 100 000 живорождений за 2017 – 2024 гг. по Андижанской области.

Структура причин материнской смертности.

Анализ причин летальных исходов показал, что в структуре МС преобладают прямые акушерские причины, составившие 69,7% всех случаев, тогда как доля непрямых причин достигла 30,3%. Ведущими причинами смерти являлись: преэклампсия — 24,4%; акушерские кровотечения — 23,2%; пневмония и осложнения COVID-19 — 15,7%; септические осложнения — 10,5%; тромбоэмболия легочной артерии — 8,1%; тяжелые заболевания печени — 5,2%; эмболия околоплодными водами — 3,4% (рис. 2).



Рис. 2. Структура причин МС в Андижанской области (2017 – 2024 гг.)

В структуре непрямых причин отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкогематологические заболевания, цереброваскулярные осложнения и другие соматические заболевания.

Анализ динамики причин по годам показал постепенное увеличение удельного веса преэклампсии, тогда как вклад инфекционных осложнений значительно возрастал в период пандемии COVID-19. Одновременно отмечено увеличение доли соматической патологии в последние годы исследования.

Клинико-демографические факторы риска.

Изучение распределения случаев МС позволило определить несколько наиболее значимых факторов риска.

Большинство умерших женщин проживали в сельской местности (87,6%), тогда как на долю городского населения приходилось лишь 12,4% случаев. Коэффициент МС в сельских районах оказался выше, чем в городах, что свидетельствует о сохраняющемся неравенстве в доступности специализированной акушерской помощи. Наиболее неблагоприятная ситуация отмечена в Улугнорском, Бустанском, Асакинском и Ходжаабадском районах, где коэффициенты МС значительно превышали среднеобластной показатель.

Возрастной анализ показал, что абсолютное большинство умерших женщин относилось к группе 20–29 лет, что объясняется наибольшим числом родов именно в данной возрастной категории. Однако расчет интенсивных показателей выявил иную закономерность. Максимальный коэффициент МС зарегистрирован среди женщин старше 35 лет и составил 156,7 на 100 000 живорождений, что почти в 23 раза превышало показатель женщин 20–29 лет. Относительный риск МС для данной возрастной группы достигал 22,7. Высокий риск также установлен среди беременных моложе 19 лет, относительный риск для которых превышал аналогичный показатель женщин оптимального репродуктивного возраста более чем в пять раз (рис. 3).

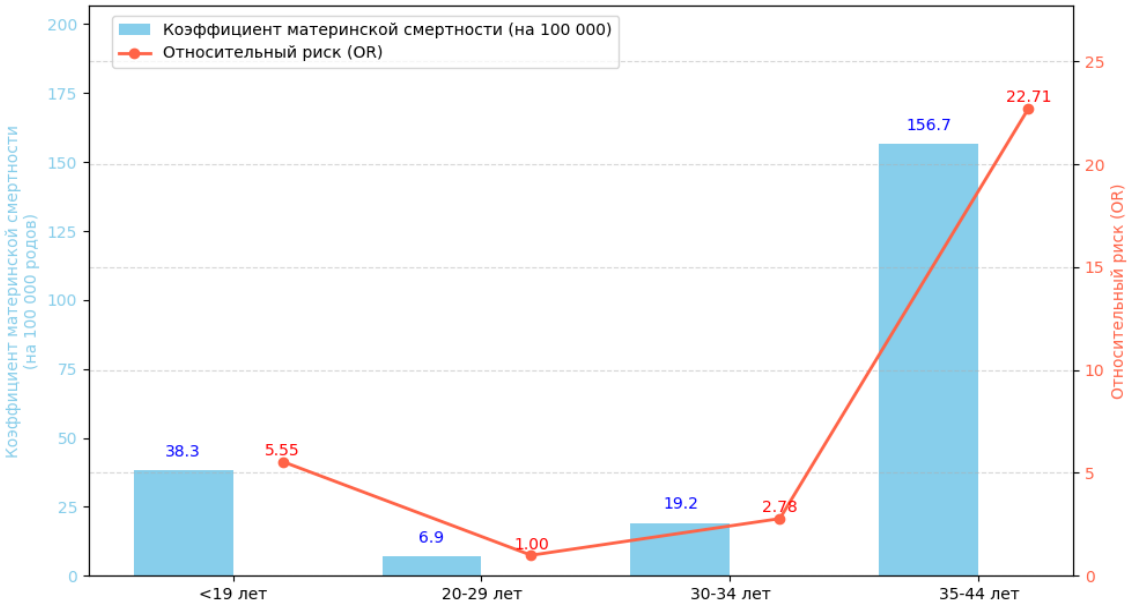


Рис. 3. Коэффициент МС и относительный риск (OR) по возрастным группам. Данные нормированы на 100 000 родов; OR рассчитан относительно группы 25–29 лет.

Репродуктивные особенности.

Анализ паритета показал, что в 40,6% случаев МС приходились на первую беременность. Вторая беременность наблюдалась у 26,7% женщин, третья — у 16,2%, четвертая и последующие — также у 16,2%. Полученный результат требует дополнительного изучения факторов, связанных с первым опытом беременности.

Особенности антенатального наблюдения беременных.

Для оценки организационных и социально-поведенческих факторов дополнительно проанализированы результаты анкетирования 244 беременных женщин.

Установлено, что лишь 44,4% женщин были поставлены на диспансерный учет до 12 недель беременности, тогда как 27,8% на момент проведения исследования вообще не состояли на учете, а 25,7% впервые обратились за медицинской помощью только во втором триместре.

Большинство беременных (46%) наблюдались в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, 31,6% — в родильных комплексах, тогда как только около каждой десятой женщины предпочитают пользоваться услугами частных медицинских организаций.

Несмотря на то, что большинство респонденток положительно оценивали доступность медицинской помощи, треть женщин указала на длительное ожидание приема, каждая шестая — на удаленность медицинских учреждений, а часть опрошенных отметила нехватку времени и финансовые трудности при обращении за медицинской помощью.

Социально-медицинские и поведенческие факторы.

Анализ состояния здоровья беременных показал высокую распространенность анемии, которая регистрировалась как среди хронических заболеваний, так и среди осложнений текущей беременности. Кроме того, значительная часть женщин сообщала о симптомах раннего токсикоза, болевом синдроме и психоэмоциональном стрессе.

Особое внимание заслуживает уровень информированности беременных. Лишь около половины женщин сообщили, что получили от медицинских работников полную информацию о возможных осложнениях беременности и симптомах, требующих немедленного обращения за медицинской помощью.

Почти треть респонденток признались в самостоятельном приеме лекарственных препаратов без предварительной консультации врача.

Основным источником медицинской информации оставались медицинские работники, однако около 40% женщин регулярно использовали интернет-ресурсы и социальные сети. Большинство участниц исследования положительно оценивали возможность использования мобильных приложений для получения информации, контроля течения беременности и дистанционного консультирования.

Интегральный анализ результатов исследования.

Ретроспективный анализ и результаты анкетирования позволили рассмотреть клинические причины МС в сочетании с организационными и социальными особенностями антенатального наблюдения. Среди выявленных факторов отмечались поздняя постановка на учет, организационные трудности при обращении за медицинской помощью, недостаточная информированность и самолечение.

Обсуждение.

В нашем исследовании причины МС сочетались с рядом организационных и социальных факторов, выявленных при анкетировании беременных женщин. В анализируемом периоде ведущими причинами МС являлись преэклампсия и акушерские кровотечения. Выявленное увеличение доли преэклампсии среди причин МС требует особого внимания, поскольку гипертензивные расстройства беременности относятся к числу ведущих предотвратимых причин тяжелых материнских осложнений. Современные рекомендации подчеркивают необходимость раннего выявления факторов риска, своевременной диагностики и профилактики тяжелых форм преэклампсии [17,18,24]. Существенный вклад также внесли инфекционные осложнения, включая пневмонию и COVID-19, септические состояния, а также тромбоэмболические осложнения. В структуре летальных исходов сочетались акушерские осложнения, инфекционные заболевания и соматическая патология, что обосновывает необходимость комплексного ведения беременных группы высокого риска [11–13,17,18,23–25].

Особое значение имеет возрастная неоднородность риска. Интенсивные показатели свидетельствуют о значительно более высоком риске МС у женщин старшего репродуктивного возраста, что согласуется с данными исследований, рассматривающих возраст как один из значимых факторов неблагоприятных исходов беременности [17,18,22]. При оценке возрастного риска целесообразно учитывать не только абсолютное число случаев, но и интенсивные показатели. Женщины старше 35 лет требуют более тщательной оценки акушерского и соматического анамнеза и раннего выявления осложнений.

Другим значимым фактором оказался порядок беременности. Наибольшая доля случаев МС пришлась на первобеременных женщин (40,6%). Выявлена отрицательная корреляционная связь между порядком беременности и частотой случаев МС ($r = -0{,}488$; $p = 0{,}0026$), что указывает на необходимость усиления профилактического и антенатального наблюдения женщин при первой беременности. Полученная связь не позволяет установить причинно-следственную зависимость между первой беременностью и МС, поскольку анализ основан на распределении зарегистрированных случаев. Вместе с тем высокая доля первобеременных обосновывает необходимость усиления консультирования и антенатального наблюдения этой группы.

Особое внимание заслуживает территориальная неоднородность МС. Высокая доля сельских женщин среди случаев МС сочетается с выявленными при анкетировании организационными барьерами — очередями, удаленностью медицинских учреждений и нехваткой времени. Национальные и международные данные также указывают на территориальные различия в доступности антенатальной помощи [4,8,10,20].

Эта особенность приобретает дополнительное значение при сопоставлении с результатами анкетирования беременных женщин. Опрос показал, что основными препятствиями при получении медицинской помощи являлись очереди, удаленность медицинских учреждений и нехватка времени. В международных исследованиях доступность медицинской помощи и социальные условия рассматриваются как важные структурные детерминанты материнской заболеваемости и смертности [15,20,22,26].

Поздняя постановка на учет существенно ограничивает возможности ранней диагностики преэклампсии, анемии, соматической патологии и других осложнений, являющихся ведущими причинами

МС. Современные рекомендации подчеркивают значение раннего и качественного антенатального наблюдения для своевременного выявления факторов риска и осложнений беременности [8,19,27].

Недостаточная информированность беременных о признаках осложнений может затруднять своевременное обращение за медицинской помощью. Исследование показало, что медицинские работники остаются основным источником информации о беременности, однако значимую роль также играют интернет-ресурсы. Это свидетельствует о формировании новой модели поведения беременных, при которой традиционные источники медицинской информации дополняются цифровыми каналами.

Большинство респонденток положительно оценили использование цифровых инструментов для получения информации и дистанционного консультирования. Такие технологии могут быть особенно полезны для беременных, проживающих в удаленных районах, при условии их интеграции с системой медицинской помощи [9,21].

На национальном уровне сохраняются региональные различия в показателях МС, что подтверждает необходимость анализа локальных факторов риска [2,4,6]. Национальные конфиденциальные исследования также указывают на значение предотвратимых акушерских причин и качества медицинской помощи [6,7].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Во-первых, ретроспективная часть основана на официальных статистических данных и имеет наблюдательный характер. Поэтому выявленные ассоциации не следует интерпретировать как доказанные причинно-следственные связи.

Во-вторых, анкетное исследование является поперечным и основано на самоотчетах респонденток. Такой дизайн не позволяет установить временную последовательность между отдельными социально-поведенческими факторами и развитием осложнений беременности.

В-третьих, выборка из 244 беременных женщин не может автоматически рассматриваться как репрезентативная для всех беременных женщин Узбекистана. Полученные результаты прежде всего характеризуют изученную группу и требуют подтверждения на более крупных выборках.

Таким образом, выявленные взаимосвязи следует рассматривать прежде всего как основу для последующих проспективных исследований и разработки системы стратификации риска.

Заключение

Комплексная оценка клинических и социально-медицинских факторов позволила определить ключевые направления совершенствования системы охраны материнского здоровья. Приоритетными являются обеспечение ранней постановки беременных на диспансерный учет, повышение качества антенатального наблюдения, совершенствование маршрутизации женщин группы высокого риска, расширение профилактического консультирования и внедрение цифровых технологий в систему сопровождения беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдухалимов А. Вопросы охраны здоровья матери и ребенка в Андижанской области в годы независимости. Общество и инновации. 2023;4(6/S):336–340.

2. State Committee of the Republic of Uzbekistan on Statistics. Maternal mortality ratio: National Statistics Database (SIAT). Tashkent: Statistics Agency under the President of the Republic of Uzbekistan; 2025.

3. UNICEF Uzbekistan. Mother and child health. Tashkent: UNICEF Uzbekistan; 2024.

4. UNICEF Uzbekistan. Situation Analysis of Children and Adolescents in Uzbekistan 2024. Tashkent: UNICEF; 2024.

5. UNICEF Uzbekistan, UNFPA, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Improvement of Quality of Perinatal Care Service to Most Vulnerable Mothers and Newborns: Final Programme Narrative Progress Report. Tashkent; 2021.

6. United Nations Population Fund (UNFPA) Uzbekistan. Отчёт по конфиденциальному исследованию случаев материнской смертности за 2018–2020 гг. Tashkent: UNFPA; 2022.

7. United Nations Population Fund (UNFPA) Uzbekistan. Во имя спасения жизни матерей: отчет по конфиденциальному исследованию случаев материнской смертности за 2016–2017 гг. Tashkent: UNFPA; 2021.

8. Uzbekistan Multiple Indicator Cluster Survey 2021–2022. Survey Findings Report. Tashkent: Statistics Agency under the President of the Republic of Uzbekistan; UNICEF; 2023.

9. Endehabtu BF, Gelaye KA, Mengiste SA, Tilahun B. Mapping the role of digital health interventions to enhance effective coverage of antenatal care: a scoping review. J Multidiscip Healthc. 2024;17:71–82. doi:10.2147/JMDH.S438097.

10. Endale F, Negassa B, Teshome T, et al. Antenatal care service utilization disparities between urban and rural communities in Ethiopia: a negative binomial Poisson regression of 2019 Ethiopian Demographic and Health Survey. PLoS One. 2024;19(3):e0300257.

11. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. Int J Gynaecol Obstet. 2022;157(Suppl 1):3–50. doi:10.1002/ijgo.14116.

12. Giouleka S, Boureka E, Tsakiridis I, et al. Sepsis in pregnancy and the puerperium: a comparative review of major guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2023;78(4):237–248.

13. Giouleka S, Tsakiridis I, Kalogiannidis I, et al. Postpartum hemorrhage: a comprehensive review of guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2022;77(11):665–682. doi:10.1097/OGX.0000000000001061.

14. Hong K, Hwang H, Han H, et al. Perspectives on antenatal education associated with pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Women Birth. 2021;34(3):219–230. doi:10.1016/j.wombi.2020.04.002.

15. Jones GL, Mitchell CA, Hirst JE, Anumba DO. Understanding the relationship between social determinants of health and maternal mortality: Scientific Impact Paper No. 67. BJOG. 2022;129(7):1211–1228. doi:10.1111/1471-0528.17044.

16. Kumaraswami S, et al. Latest advances in postpartum hemorrhage management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022;36(1):123–134. doi:10.1016/j.bpa.2022.02.004.

17. Lee K, Brayboy L, Tripathi A. Pre-eclampsia: a scoping review of risk factors and suggestions for future research direction. Regen Eng Transl Med. 2022;8(3):394–406. doi:10.1007/s40883-021-00243-w.

18. Mayrink J, Reis ZSN. Pre-eclampsia in low- and middle-income settings: what are the barriers to improving perinatal outcomes and evidence-based recommendations? Int J Gynaecol Obstet. 2023. doi:10.1002/ijgo.14913.

19. McCauley H, Lowe K, Furtado N, Mangiaterra V, van den Broek N. What are the essential components of antenatal care? A systematic review of the literature and development of signal functions to guide monitoring and evaluation. BJOG. 2022;129(6):855–867. doi:10.1111/1471-0528.17029.

20. Neerland C, Slaughter-Acey J, Behrens K, et al. An evidence map for social and structural determinants for maternal morbidity and mortality: a systematic review. Obstet Gynecol. 2024;143(3):383–392. doi:10.1097/AOG.0000000000005489.

21. Rahman MO, Yamaji N, Nagamatsu Y, Ota E. Effects of mHealth interventions on improving antenatal care visits and skilled delivery care in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. J Med Internet Res. 2022. doi:10.2196/34061.

22. Relph E, et al. Maternal mortality in low- and middle-income countries. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022. doi:10.1016/j.ogc.2022.07.001.

23. Shields AD, Plante LA, Pacheco LD, Louis JM; Society for Maternal-Fetal Medicine. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #67: Maternal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 2023;229(3):B2–B19. doi:10.1016/j.ajog.2023.05.019.

24. Stefanovic V. International Academy of Perinatal Medicine (IAPM) guidelines for screening, prediction, prevention and management of pre-eclampsia to reduce maternal mortality in developing countries. J Perinat Med. 2023;51(2):164–169. doi:10.1515/jpm-2021-0636.

25. Stephens AJ, Chauhan SP, Barton JR, Sibai BM. Maternal sepsis: a review of national and international guidelines. Am J Perinatol. 2023;40(7):718–730. doi:10.1055/s-0041-1736382.

26. Wang E, Glazer KB, Howell EA, Janevic TM. Social determinants of pregnancy-related mortality and morbidity in the United States: a systematic review. Obstet Gynecol. 2020;135(4):896–915. doi:10.1097/AOG.0000000000003762.

27. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016.

28. World Health Organization, UNICEF, UNFPA, World Bank Group, UNDESA/Population Division. Trends in maternal mortality 2000 to 2023: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2025.

NOIMMUN HOMILA SHISHIDA XROMOSOMAL O'ZGARISHLARNING PRENATAL DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Pulatova Gulrux Alisher qizi,
2-bosqich doktorant, (DSc).
Yusupbayev Rustem Bazarbayevich
tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi fetal tibbiyot bo'limi mudiri.

Annotatsiya

Noimmun homila shishi etiologiyasi turlicha bo'lgan va prenatal diagnostikada kompleks yondashuvni talab qiladigan sindromdir. Mazkur prospektiv tadqiqotga 2024–2026-yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazida prenatal aniqlangan noimmun homila shishi bilan kuzatilgan 95 ta homiladorlik kiritildi. Klinik-anamnestik ma'lumotlar va ultratovush ko'rsatmalariga ko'ra, 39 ta holatda amniotsentez bajarilib, amniotik suyuqlik FISH va klassik kariotiplash usullari yordamida tekshirildi. Genetik tekshiruv o'tkazilgan 39 ta holatning 17 tasida (43,6%) standart 46,XX yoki 46,XY kariotipidan farq qiluvchi sitogenetik o'zgarishlar aniqlandi. Jinsiy xromosomalar bilan bog'liq o'zgarishlar, xususan 45,X va X-xromosomaning strukturaviy variantlari ko'proq uchradi; autosomal aneuploidiyalar orasida 21-trisomiya ustunlik qildi. Marker xromosoma, inv(9)(p12q13), inv(3), t(6;14) va 47,XXY kabi topilmalar noimmun homila shishining bevosita etiologik sababi sifatida emas, balki qo'shimcha molekulyar-sitogenetik va oilaviy tekshiruvlarni talab qiladigan holatlar sifatida talqin qilindi. Olingan natijalar noimmun homila shishida bosqichma-bosqich prenatal genetik diagnostikaning klinik ahamiyatini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: *noimmun homila shishi, prenatal diagnostika, amniotsentez, sitogenetik tekshiruv, xromosomal anomaliyalar, monosomiya X, aneuploidiya.*

Аннотация

Неиммунная водянка плода представляет собой синдром различной этиологии, требующий комплексного подхода к пренатальной диагностике. В данное проспективное исследование были включены 95 беременностей с пренатально диагностированной неиммунной водянкой плода, наблюдавшихся в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка в 2024–2026 гг. По клинико-анамнестическим данным и ультразвуковым показаниям в 39 случаях был проведен амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости методами FISH и классического кариотипирования. Среди 39 случаев, в которых было выполнено генетическое исследование, в 17 (43,6%) выявлены цитогенетические изменения, отличающиеся от стандартного кариотипа 46,XX или 46,XY. Наиболее часто встречались изменения, связанные с половыми хромосомами, в частности 45,X и структурные варианты X-хромосомы; среди аутосомных анеуплоидий преобладала трисомия 21. Такие находки, как маркерная хромосома, inv(9)(p12q13), inv(3), t(6;14) и 47,XXY, интерпретировались не как непосредственная этиологическая причина неиммунной водянки плода, а как изменения, требующие дополнительного молекулярно-цитогенетического и семейного обследования. Полученные результаты свидетельствуют о клинической значимости поэтапной пренатальной генетической диагностики при неиммунной водянке плода.

Ключевые слова: *неиммунная водянка плода, пренатальная диагностика, амниоцентез, цитогенетическое исследование, хромосомные аномалии, моносомия X, анеуплоидия.*

Abstract

Nonimmune hydrops fetalis is a syndrome of heterogeneous etiology that requires a comprehensive approach to prenatal diagnosis. This prospective study included 95 pregnancies with prenatally diagnosed nonimmune hydrops fetalis observed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health during 2024–2026. Based on clinical history and ultrasound indications, amniocentesis was performed in 39 cases, and the amniotic fluid was examined using fluorescence in situ hybridization (FISH) and conventional karyotyping. Among the 39 cases that underwent genetic testing, cytogenetic findings differing from the standard 46,XX or 46,XY karyotype

were identified in 17 cases (43.6%). Sex chromosome abnormalities, particularly 45,X and structural variants of the X chromosome, were the most frequent, while trisomy 21 predominated among autosomal aneuploidies. Findings such as a marker chromosome, inv(9)(p12q13), inv(3), t(6;14), and 47,XXY were interpreted not as direct etiological causes of nonimmune hydrops fetalis, but as findings requiring additional molecular cytogenetic and family investigations. The results demonstrate the clinical importance of a stepwise prenatal genetic diagnostic approach in cases of nonimmune hydrops fetalis.

Keywords: *nonimmune hydrops fetalis, prenatal diagnosis, amniocentesis, cytogenetic testing, chromosomal abnormalities, monosomy X, aneuploidy.*

KIRISH

Noimmun homila shishi homilaning ikki yoki undan ortiq anatomik kompartmentida patologik suyuqlik to'planishi bilan namoyon bo'ladigan klinik-ultratovush sindrom bo'lib, uning rivojlanishi eritrotsitar alloimmunizatsiya bilan bog'liq emas. Mazkur holat yagona kasallikni emas, balki turli etiologik jarayonlarning umumiy fetal fenotipini ifodalaydi. Ular qatoriga xromosomal va monogen kasalliklar, tug'ma yurak va boshqa strukturaviy nuqsonlar, fetal aritmiyalar va anemiya, intrauterin infeksiyalar, limfatik tizim patologiyasi, platsentar kasalliklar hamda ko'p homilali homiladorlik asoratlari kiradi [7].

Etiologiyani aniqlash prognozni baholash, homiladorlikni olib borish taktikasini tanlash, intrauterin yoki neonatal yordam zaruratini belgilash hamda keyingi homiladorliklarda qaytalanish xavfini hisoblash uchun muhimdir. Deng va hammualliflar tomonidan o'tkazilgan 109 holatli tadqiqotda noimmun homila shishining klinik ahamiyatga ega genetik sababi 24,8% holatda aniqlangan, shundan 19%ida kariotip o'zgarishlari qayd etilgan [5].

Noimmun homila shishida xromosomal patologiya chastotasi gestatsion yosh va fenotipga bog'liq. Erta namoyon bo'ladigan holatlarda aneuploidiya ulushi yuqoriroq bo'lishi mumkin. Jinsiy xromosomalar patologiyasi, ayniqsa 45XO va X-xromosomaning strukturaviy o'zgarishlari, limfa drenaji buzilishi, kistoz gigroma va generalizatsiyalangan shish bilan bog'liq bo'lishi mumkin [8].

Zamonaviy tavsiyalarda fetal suyuqlik to'planishi mavjud bo'lgan holatlarda diagnostik genetik tekshiruv tavsiya etiladi. Xromosomal mikroarray tahlili kariotiplash bilan birga yoki alohida qo'llanishi, dastlabki tekshiruvlar manfiy bo'lsa va boshqa aniq sabab topilmasa, ekzom yoki genom sekvenslash ko'rib chiqilishi kerak. Monogen kasalliklarning hissasi ham sezilarli: tushuntirib bo'lmaydigan noimmun homila shishida ekzom sekvenslash diagnostik samaradorligi taxminan 29% bo'lishi mumkin, meta-tahlilda esa bu ko'rsatkich qariyb 37% ni tashkil etgan [1].

Bunday yondashuvning zarurati monogen kasalliklarning yuqori hissasi bilan izohlanadi. Tushuntirib bo'lmaydigan noimmun homila shishida ekzom sekvenslash qo'shimcha ravishda sezilarli miqdorda molekulyar tashxislarni aniqlashi mumkin. Zamonaviy tadqiqotlarda standart kariotiplash va mikroarray natijalari normal bo'lgan ayrim homilalarda ham butun ekzom sekvenslash orqali etiologik genetik variantlar aniqlangan. Shu bilan birga, amaliyotda FISH va klassik kariotiplash tezkor va asosiy sitogenetik usullar sifatida qo'llanib kelmoqda. Mahalliy populyatsiyada aniqlangan xromosomal o'zgarishlar spektrini baholash prenatal diagnostik yondashuvni takomillashtirish va qaysi natijalar noimmun homila shishining ehtimoliy etiologik omili ekanini aniqlash uchun amaliy ahamiyatga ega.

TADQIQOT MAQSADI

Noimmun homila shishi aniqlangan homilalarda amniotik suyuqlikning FISH va klassik kariotiplash natijalari asosida xromosomal o'zgarishlarning uchrash chastotasi va spektrini baholash hamda ularning prenatal diagnostik ahamiyatini aniqlash.

MATERIALLAR VA USULLAR

Prospektiv kuzatuv tadqiqotiga 2024–2026-yillar davomida Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazida, Toshkent shahrida prenatal ravishda noimmun homila shishi tashxisi qo'yilgan 95 ta homiladorlik holati kiritildi. Tadqiqotda klinik ma'lumotlar, ultratovush tekshiruvlari hamda invaziv prenatal diagnostika laboratoriya xulosalari tahlil qilindi.

Tadqiqotga immun tabiatli shish istisno qilingan va ultratovushda homilaning kamida ikki seroz bo‘shlig‘ida patologik suyuqlik to‘planishi va/yoki teri osti shish belgilari aniqlangan holatlar kiritildi.

95 ta holatdan 39 tasida (41,1%) klinik-anamnestik ma’lumotlar va ultratovush tekshiruvida xromosomal patologiya ehtimolini oshiruvchi belgilar majmuasi mavjudligi sababli amniotsentez bajarildi. Har bir holatda individual xavf omillari bir xil hajmda qayd etilmaganligi sababli, mazkur tadqiqotda alohida xavf omillarining diagnostik qiymati bo‘yicha taqqoslama tahlil o‘tkazilmadi. Shu bois 43,6% ko‘rsatkich barcha 95 ta noimmun homila shishi holatidagi xromosomal patologiya chastotasi emas, balki faqat invaziv genetik tekshiruv o‘tkazilgan 39 ta holatdagi sitogenetik topilmalar ulushi sifatida baholandi.

Amniotsentez aseptika qoidalariga rioya qilingan holda ultratovush nazorati ostida bajarildi. Olingan amniotik suyuqlikning bir qismi kultivatsiyasiz interfaza FISH tahliliga, qolgan qismi esa klassik sitogenetik tekshiruv uchun amniotsitlarni kultivatsiya qilishga ajratildi.

FISH tahlili. Kultivatsiya qilinmagan amniotsitlarda 13-, 18-, 21-, X- va Y-xromosomalarning sonini tezkor baholash uchun AneuVysion Multicolor DNA Probe Kit (Abbott Molecular/Vysis, AQSh) paneliga kiruvchi LSI 13 (RB1, 13q14), CEP 18 (D18Z1, 18p11.1–q11.1), LSI 21 (D21S259/D21S341/D21S342, 21q22.13–q22.2), CEP X (DXZ1, Xp11.1–q11.1) va CEP Y (DYZ3, Yp11.1–q11.1) zondlari qo‘llanildi. Denaturatsiya, gibridizatsiya va yuvish bosqichlari ishlab chiqaruvchi yo‘riqnomasiga muvofiq bajarildi. Har bir namuna uchun kamida 50 ta butun, bir-birining ustiga tushmagan va signallari aniq ko‘rinadigan interfaza yadrosi ikki mutaxassis tomonidan baholandi. Bir signal monosomiya, ikki signal disomiya, uch signal esa trisomiya foydasiga talqin qilindi. Bir xil signal profili baholangan yadrolarning kamida 90%ida kuzatilganda natija informativ deb qabul qilindi; chegaraviy yoki nomuvofiq natijalarda qo‘shimcha 50 ta yadro (jami kamida 100 ta) tahlil qilindi va yakuniy xulosa kariotiplash natijasi bilan solishtirildi.

Klassik kariotiplash. Amniotsitlar ikkita mustaqil kulturada 37 °C haroratda va 5% CO_2 sharoitida yetarli mitotik faollikka erishilgunga qadar o‘stirildi. Metafazani to‘xtatish uchun koltsemid, gipotonik ishlov uchun 0,075 M KCl, fiksatsiya uchun metanol va muz sirka kislotasining 3:1 nisbatdagi aralashmasi qo‘llanildi. Xromosomalar tripsin-Gimza usulida GTG-bo‘yaldi. Har bir namuna bo‘yicha ikkala kulturadan kamida 20 ta metafaza tahlil qilindi va kamida 5 ta metafazadan to‘liq kariogramma tuzildi; xromosomalar 400–550 band rezolyutsiyasida baholandi. Mozaiklikdan shubha qilinganda tahlil hajmi kamida 50 ta metafazagacha kengaytirildi.

Natijalarni baholash. FISH natijalari faqat tekshirilgan 13-, 18-, 21-, X- va Y-xromosomalar bo‘yicha tezkor xulosa sifatida baholandi; strukturaviy qayta tuzilishlar klassik kariotiplash asosida tavsiflandi. Sitogenetik topilmalar ISCN 2024 xalqaro nomenklaturasiga muvofiq bir xil ko‘rinishda yozildi [11].

ETIK JIHATLAR

Tadqiqot O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Etika qo‘mitasining 2019-yil 12-iyuldagi 6-son majlis bayonnomasi bilan ma’qullangan «Homiladorlikning I–III trimestrlarida xromosomal va gen kasalliklarini aniqlash uchun invaziv prenatal diagnostika usullarini qo‘llash» mavzusidagi ilmiy loyiha doirasida bajarildi (bayonnomadan ko‘chirma № 6/41-1160, 2019-yil 15-iyul). Invaziv muolaja, genetik tekshiruv va klinik ma’lumotlardan ilmiy maqsadda foydalanishdan oldin barcha homilador ayollardan yozma axborotlangan rozilik olindi. Shaxsiy ma’lumotlar maxfiyligi ta’minlandi va tahlil anonimlashtirilgan ma’lumotlar asosida o‘tkazildi.

NATIJALAR

95 ta noimmun homila shishi holatining 39 tasida (41,1%) amniotik suyuqlikning invaziv sitogenetik tekshiruvi o’tkazildi. 39 ta tekshirilgan homilaning 17 tasida xromosomal o’zgarishlar aniqlandi, bu 43,6% ni tashkil etdi. Demak, selektiv tekshirilgan guruhda deyarli har ikkinchi homilada standart 46XX yoki 46XY kariotipidan farq qiluvchi sitogenetik natija qayd etildi.

Aniqlangan 17 ta sitogenetik o’zgarish ichida tasdiqlangan jinsiy xromosoma anomaliyalari 8 ta holatni (47,1%) tashkil etdi. Monosomiya X — 45XO uch holatda (17,6%), 45X/46Xi(X)(q10) mozaik kariotipi bir holatda (5,9%), 46Xdel(X)(p11.3) bir holatda (5,9%), 46XYdel(Y)(q11.23) bir holatda (5,9%) va 47XXY ikki holatda (11,8%) aniqlandi.

Yana ikki holatda (11,8%) 46X mar kariotipi qayd etildi. Bu natijada marker xromosomaning kelib chiqishi va genetik tarkibi mavjud ma’lumotlar asosida to’liq aniqlashtirilmagan. Shu sababli bunday holatlar alohida kategoriya sifatida baholandi.

Autosoma aneuploidiyalari to’rtta holatda (23,5%) aniqlandi: 21-trisomiya uch holatda (17,6%) va 13-trisomiya bir holatda (5,9%). Autosomal strukturaviy qayta tuzilishlar uch holatda (17,6%) qayd etildi: 46XYinv(3)(q25.3;p26.2), 46XX t(6;14)(q21;q35) va 46XXinv(9).

Umuman olganda, xromosomal o’zgarishlar spektrida jinsiy xromosomalar bilan bog’liq variantlar ustun bo’ldi. Autosoma aneuploidiyalari orasida esa 21-trisomiya eng ko’p uchradi.

1-jadval. Genetik tekshiruv o‘tkazilgan 39 ta homilaning 17 tasida aniqlangan sitogenetik topilmalar

Holat №	ISCN 2024 bo‘yicha kariotip	Topilma guruhi	Klinik talqin
1	45,X	Jinsiy xromosoma	Monosomiya X; NIHF bilan ma’lum assotsiatsiya
2	45,X	Jinsiy xromosoma	Monosomiya X; NIHF bilan ma’lum assotsiatsiya
3	45,X	Jinsiy xromosoma	Monosomiya X; NIHF bilan ma’lum assotsiatsiya
4	mos 45,X/46,X,i(X)(q10)*	Mozaik/strukturaviy X	Turner spektri; NIHF bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin
5	46,X,del(X)(p11.3)	Strukturaviy X	Deletsiya hajmi va gen tarkibini aniqlashtirish zarur
6	46,XY,del(Y)(q11.23)	Strukturaviy Y	NIHF bilan sababiy bog‘liqligi isbotlanmagan
7	47,XXY	Jinsiy xromosoma	NIHFning tipik bevosita sababi deb baholanmaydi
8	47,XXY	Jinsiy xromosoma	NIHFning tipik bevosita sababi deb baholanmaydi
9	46,X,+mar	Marker xromosoma	Kelib chiqishi va genomik tarkibi aniqlashtirilishi kerak
10	46,X,+mar	Marker xromosoma	Kelib chiqishi va genomik tarkibi aniqlashtirilishi kerak
11	47,XY,+21	Autosoma aneuploidiyasi	21-trisomiya; klinik ahamiyatli aneuploidiya
12	47,XY,+21	Autosoma aneuploidiyasi	21-trisomiya; klinik ahamiyatli aneuploidiya
13	47,XY,+21	Autosoma aneuploidiyasi	21-trisomiya; klinik ahamiyatli aneuploidiya

Holat №	ISCN 2024 bo‘yicha kariotip	Topilma guruhi	Klinik talqin
14	47,XY,+13	Autosoma aneuploidiyasi	13-trisomiya; klinik ahamiyatli aneuploidiya
15	46,XY,inv(3)(p26.2q25.3)	Inversiya	Muvozanatlanganlik va ota-ona kariotipi baholanishi kerak
16	46,XX,t(6;14)(q21;q35)	Retsiprok translokatsiya	Genomik disbalans va ota-ona kariotipi baholanishi kerak
17	46,XX,inv(9)(p12q13)	Perisentrik inversiya	Ko‘pincha populyatsion variant; sababiy roli isbotlanmagan

* Mozaik kariotip uchun klonlar bo‘yicha metafazalar soni taqdim etilgan laboratoriya xulosasida ko‘rsatilmagan; shu sababli kvadrat qavsdagi [n] ko‘rsatkichlari berilmadi. Jadvaldagi takroriy kariotiplar alohida homila holatlarini bildiradi.

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqotda noimmun homila shishi bo‘lgan 95 ta homiladorlikning 39 tasida klinik ko‘rsatmalar asosida invaziv genetik tekshiruv bajarildi va aynan shu 39 ta holatning 17 tasida (43,6%) sitogenetik topilmalar aniqlandi. Shuning uchun 43,6% ni barcha noimmun homila shishi holatlarida xromosomal patologiya tarqalishi sifatida talqin qilish mumkin emas. Bu ko‘rsatkich selektiv genetik tekshiruv o‘tkazilgan guruhning diagnostik natijasini ifodalaydi.

Bizning ko‘rsatkich Deng va hammualliflar taqdim etgan ketma-ket 109 ta noimmun homila shishi holatidagi 19% anomal kariotip ko‘rsatkichidan yuqori [5]. Biroq tadqiqotlar to‘g‘ridan-to‘g‘ri taqqoslanmasligi kerak: bizda genetik tekshiruv selektiv bajarilgan, boshqa ishlarda esa kariotiplash, xromosomal mikroarray (XMA) va keyingi sekvenslash kabi bosqichma-bosqich algoritmlar qo‘llangan.

Bizning seriyamizda jinsiy xromosomalar bilan bog‘liq topilmalar alohida o‘rin tutdi. 45,X va X-xromosomaning mozaik yoki strukturaviy variantlari prenatal limfatik disfunksiya va generalizatsiyalangan shish bilan biologik jihatdan bog‘liq bo‘lishi mumkin [7, 8]. Shu bilan birga, 47,XXY odatda og‘ir noimmun homila shishining tipik bevosita sababi sifatida qaralmaydi. Shuning uchun ushbu ikki 47,XXY holatini etiologik jihatdan ehtiyotkorlik bilan talqin qilish, boshqa genetik, strukturaviy va platsentar sabablarni ham hisobga olish lozim.

46,X,+mar aniqlangan ikki holat diagnostik jihatdan alohida e’tibor talab qiladi. +mar belgisi strukturasi aniqlanmagan marker xromosomani anglatadi; uning qaysi xromosomadan kelib chiqqani va qanday genetik materialni o‘z ichiga olgani kariotipning o‘zi bilan aniqlanmaydi. Shu sababli bu topilmalarni noimmun homila shishining bevosita sababi deb baholash mumkin emas. Yo‘naltirilgan FISH, xromosomal mikroarray va zarur bo‘lsa boshqa molekulyar-genetik usullar marker xromosomaning klinik ahamiyatini aniqlashga yordam beradi [10].

Autosoma aneuploidiyalari orasida 21-trisomiya uch holatda, 13-trisomiya esa bir holatda qayd etildi. Zamonaviy adabiyotlarda 13-, 18- va 21-trisomiyalar, shuningdek Turner sindromi fetal suyuqlik to‘planishi va noimmun homila shishi bilan bog‘liq xromosomal kasalliklar qatoriga kiradi [3, 7]. 46,XY,inv(3)(p26.2q25.3), 46,XX,t(6;14)(q21;q35) va 46,XX,inv(9)(p12q13) kabi strukturaviy qayta tuzilishlar ehtiyotkor talqin qilinishi kerak. Inversiyalar va retsiprok translokatsiyalar muvozanatlangan bo‘lishi hamda klinik jihatdan sog‘lom tashuvchilarda uchrashi mumkin; inv(9)(p12q13) esa ko‘pincha populyatsion sitogenetik variant sifatida baholanadi. Shu sababli ularning noimmun homila shishidagi etiologik roli genomik disbalans, ota-onalar kariotipi, breakpointlar yaqinidagi genlar va homila fenotipi o‘rtasidagi moslik tekshirilmasdan isbotlangan deb hisoblanmaydi.

Klassik sitogenetik usullar yirik son va strukturaviy o‘zgarishlarni aniqlashda muhim bo‘lsa-da, submikroskopik delesiyalar va duplikatsiyalarni aniqlash imkoniyati cheklangan. Shu sababli zamonaviy tavsiyalarda fetal strukturaviy anomaliyalarda xromosomal mikroarray tahliliga katta ahamiyat beriladi [2, 6, 10]. Manfiy mikroarray natijasi esa monogen kasalliklarni istisno qilmaydi.

Noimmun homila shishida monogen kasalliklarning ulushi ham katta. Sparks va hammualliflar tushuntirib bo‘lmaydigan holatlarda ekzom sekvenslash orqali taxminan 29% hollarda diagnostik variant aniqlagan. Al-Kouatly va hammualliflarning meta-tahlilida prenatal ekzom sekvenslashning qo‘shimcha diagnostik samaradorligi taxminan 37% bo‘lgan [1]. Correa va hammualliflar ham standart tekshiruvlar manfiy bo‘lgan holatlarda butun ekzom sekvenslashning klinik foydasini ko‘rsatgan [4].

Shunday qilib, bizning natijalar noimmun homila shishida faqat alohida xavf omili mavjud bo‘lgandagina FISH o‘tkazishdan ko‘ra, ketma-ket va standartlashtirilgan genetik diagnostika algoritmiga o‘tish zarurligini qo‘llab-quvvatlaydi. Etiologik tashxis prognoz, intrauterin davolash imkoniyati, tug‘ruq muddati va joyi, neonatal yordam hajmi hamda keyingi homiladorlik uchun genetik maslahatga bevosita ta’sir qiladi.

TADQIQOT CHEKLOVLARI

Tadqiqotning asosiy cheklovi shundaki, FISH va klassik kariotiplash barcha 95 ta holatda emas, klinik ko‘rsatmalarga ko‘ra tanlangan 39 ta homilada bajarilgan. Shu sababli tanlashga bog‘liq tizimli xatolik ehtimoli mavjud va 43,6% natijani umumiy noimmun homila shishi populyatsiyasiga tatbiq etib bo‘lmaydi. Bundan tashqari, ayrim strukturaviy topilmalar uchun ota-onalar kariotipi, xromosomal mikroarray yoki molekulyar-genetik tasdiq mavjud emas; mozaik kariotip bo‘yicha klonlar kesimidagi hujayralar soni ham taqdim etilgan laboratoriya xulosasida ko‘rsatilmagan. Ushbu omillar marker xromosoma, inversiyalar, translokatsiya va 47,XXY ning noimmun homila shishidagi sababiy rolini qat’iy baholashni cheklaydi.

XULOSA

2024–2026-yillarda prospektiv kuzatilgan 95 ta noimmun homila shishi holatining 39 tasida (41,1%) amniotik suyuqlikda FISH va klassik kariotiplash tekshiruvlari bajarildi. Aynan shu 39 ta genetik tekshiruv o‘tkazilgan holatning 17 tasida (43,6%) standart kariotipdan farq qiluvchi sitogenetik topilmalar aniqlandi. Ular orasida jinsiy xromosomalar bilan bog‘liq o‘zgarishlar ko‘proq qayd etildi, autosoma aneuploidiyalari ichida esa 21-trisomiya ustun bo‘ldi. Biroq 46,X,+mar, 47,XXY, inv(9)(p12q13), inv(3)(p26.2q25.3) va t(6;14)(q21;q35) kabi topilmalarni noimmun homila shishining bevosita sababi deb baholash uchun ularning genomik tarkibi, muvozanatlanganligi, ota-onadan meros bo‘lishi va homila fenotipi bilan mosligi qo‘shimcha tekshirilishi zarur. Shu bois noimmun homila shishida prenatal genetik diagnostikani FISH va klassik kariotiplash bilan cheklamasdan, klinik ko‘rsatmalarga muvofiq xromosomal mikroarray, zarur hollarda ekzom yoki genom sekvenslash bilan davom ettirish maqsadga muvofiq.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Al-Kouatly H.B., Shivashankar K., Mossayebi M.H. va boshq. Diagnostic yield from prenatal exome sequencing for non-immune hydrops fetalis: A systematic review and meta-analysis. Clinical Genetics. 2023;103(5):503–512. https://doi.org/10.1111/cge.14309.

2. Armour C.M., Dougan S.D., Brock J.-A. va boshq. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. Journal of Medical Genetics. 2018;55(4):215–221. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105013.

3. Chen C.-P. Chromosomal abnormalities associated with fetal pleural effusion (II): Specific and non-specific chromosome aberrations. Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology. 2024. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2024.01.010.

4. Correa A.R.E., Naini K., Mishra P. va boshq. Utility of fetal whole exome sequencing in the etiological evaluation and outcome of nonimmune hydrops fetalis. Prenatal Diagnosis. 2021;41(11):1414–1424. https://doi.org/10.1002/pd.6022.

5. Deng Q., Fu F., Yu Q., Li R., Yang X., Liao C. Nonimmune hydrops fetalis: Genetic analysis and clinical outcome. Prenatal Diagnosis. 2020. https://doi.org/10.1002/pd.5691.

6. Dugoff L., Norton M.E., Kuller J.A. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;215(4):B2–B9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.016.

7. Dunn S.B., Whittington J.R. Nonimmune Hydrops Fetalis. NeoReviews. 2024;25(8):e475–e485. https://doi.org/10.1542/neo.25-8-e475.

8. Kosinski P., Krajewski P., Wielgos M., Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis—Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(6):1789. https://doi.org/10.3390/jcm9061789.

9. Norton M.E., Van Ziffle J., Lianoglou B.R., Hodoglugil U., Devine W.P., Sparks T.N. Exome sequencing vs targeted gene panels for the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(1):128.e1–128.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.014.

10. Shao L., Akkari Y., Cooley L.D., Miller D.T., Seifert B.A., Wolff D.J., Mikhail F.M. Chromosomal microarray analysis, including constitutional and neoplastic disease applications, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genetics in Medicine. 2021;23(10):1818–1829. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01214-w.

11. Hastings R.J., Moore S., Chia N., eds. ISCN 2024: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Cytogenetic and Genome Research. 2024;164(Suppl. 1). https://doi.org/10.1159/000538512.

ПРОГРЕССИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА И FISH-ВЫЯВЛЯЕМОЙ ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

Ахмедова К.А.
Алиева Д.А., д.м.н.,профессор
Надырханова Н.С., директор., д.м.н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребёнка (Узбекистан)

Annotatsiya: *Servikal intraepitelial neoplaziyaning progressiyasi ko‘p omilli jarayon bo‘lib, unda yuqori onkogen xavfli inson papillomavirusi (HR-HPV) persistensiyasi molekulyar-genetik va xromosomal buzilishlarning to‘planishi bilan birga kechadi. Bachadon bo‘yni neoplaziyasi rivojlanishida persistent HPV infeksiyasining ahamiyati yuqori bo‘lishiga qaramay, yagona virusologik ko‘rsatkich CIN progressiyasi xavfini aniq stratifikatsiya qilish uchun yetarli emas. Shu munosabat bilan FISH (fluorescence in situ hybridization) usuli yordamida genomik beqarorlikni aniqlash neoplastik transformatsiyaning qo‘shimcha molekulyar-sitogenetik markeri sifatida alohida qiziqish uyg‘otadi. Mazkur tadqiqot CIN progressiyasida yuqori onkogen xavfli HPV persistensiyasi va FISH yordamida aniqlangan genomik beqarorlikning prognostik ahamiyatini baholash hamda ularning xavfni stratifikatsiya qilishdagi potensial rolini aniqlashga qaratilgan.*

Kalit so‘zlar: *CIN I, CIN II, yuqori onkogen xavfli HPV (HR-HPV), HPV persistensiyasi, genom beqarorligi, FISH, p16/CDKN2A, TP53, ATM, bachadon bo‘yni saratoni, xavfni stratifikatsiya qilish.*

Аннотация: *Прогрессирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии представляет собой многофакторный процесс, в котором персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска сочетается с накоплением молекулярно-генетических и хромосомных нарушений. Несмотря на значимость персистирующей ВПЧ-инфекции в развитии неоплазии шейки матки, одного вирусологического показателя недостаточно для точной стратификации риска прогрессирования CIN. В связи с этим особый интерес представляет выявление геномной нестабильности методом FISH как дополнительного молекулярно-цитогенетического маркера неопластической трансформации. Настоящее исследование направлено на оценку прогностического значения персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска и FISH-выявляемых признаков геномной нестабильности при прогрессировании CIN и определение их потенциальной роли в стратификации риска.*

Ключевые слова: *CIN I, CIN II, ВПЧ высокого онкогенного риска (HR-HPV), персистенция ВПЧ, геномная нестабильность, FISH, p16/CDKN2A, TP53, ATM, рак шейки матки, стратификация риска.*

Abstract: *The progression of cervical intraepithelial neoplasia is a multifactorial process in which persistent high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection is accompanied by the accumulation of molecular-genetic and chromosomal abnormalities. Despite the established significance of persistent HPV infection in the development of cervical neoplasia, a single virological parameter is insufficient for accurate risk stratification of CIN progression. Therefore, the detection of genomic instability by fluorescence in situ hybridization (FISH) is of particular interest as an additional molecular-cytogenetic marker of neoplastic transformation. The present study aimed to assess the prognostic significance of persistent HR-HPV infection and FISH-detected genomic instability in CIN progression and to determine their potential role in risk stratification.*

Keywords: *CIN I, CIN II, HR-HPV, HPV persistence, genomic instability, FISH, p16/CDKN2A, TP53, ATM, cervical cancer, risk stratification.*

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ ВКР) высокого онкогенного риска является одним из основных этиологических факторов развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки (РШМ). Однако выявление ВПЧ-инфекции само по себе не означает обязательного прогрессирования неопластического процесса. Клиническое значение инфекции, в частности её персистенция и генотип ВПЧ, имеют существенное значение, при этом риск развития CIN высокой степени у ВПЧ положительных женщин различается в зависимости от типа вируса [1,2]. Естественное течение CIN также свидетельствует о биологической неоднородности неопластического процесса. Часть случаев CIN I подвергается регрессии, тогда как в других случаях возможно прогрессирование до неоплазии высокой степени [1]. В связи с этим наряду с выявлением ВПЧ-инфекции важное значение для оценки клинического риска имеет определение её персистенции [2-4]. Длительное сохранение ВПЧ инфекции создаёт условия для реализации онкогенного потенциала вируса. Онкопротеины E6 и E7 ВПЧ высокого риска взаимодействуют с белками p53 и pRb, что сопровождается функциональными изменениями регуляции клеточного цикла и механизмов апоптоза [5]. Эпигенетические изменения, связанные с ВПЧ, также рассматриваются как один из механизмов, участвующих в персистенции вируса и процессах неопластической трансформации [6].

При ВПЧ ассоциированном канцерогенезе влияние вируса не ограничивается нарушениями регуляции клеточного цикла. Геномная нестабильность может способствовать молекулярной эволюции неопластического процесса посредством накопления повреждений ДНК, нарушений механизмов репарации, окислительного стресса и хромосомных изменений [7]. При предраковых поражениях и инвазивном раке шейки матки выявляются изменения числа копий хромосом, а также геномные изменения, связанные с интеграцией ВПЧ ВКР [8,9]. Интегральные геномные исследования продемонстрировали наличие широкого спектра молекулярных изменений при раке шейки матки [8]. В связи с этим FISH-анализ жидкостного цитологического материала, позволяющий оценивать изменения числа копий в определённых локусах генома, имеет значение для дополнительного изучения морфологических и вирусологических характеристик процесса. В частности, изменения, связанные с CDKN2A(p16)/Cep9, TP53/ATM, могут предоставлять дополнительную информацию о нарушениях регуляции клеточного цикла и механизмов поддержания геномной стабильности [7-10].

Таким образом, оценка персистенции HPV в сочетании с вирусологическими характеристиками и показателями геномной нестабильности, определяемыми методом FISH, представляет интерес для индивидуальной стратификации риска прогрессирования CIN.

Цель исследования: Оценить значение персистенции инфекции вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска и маркеров геномной нестабильности, выявляемых методом FISH, в стратификации риска прогрессирования CIN.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2023-2025 годах и представляло собой клинико-аналитическое наблюдательное исследование, направленное на оценку взаимосвязи между инфекцией вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, признаками геномной нестабильности и клинико-морфологическими характеристиками цервикальной интраэпителиальной неоплазии. В исследование был включён 101 пациент. В зависимости от клинико-морфологического диагноза пациентки были распределены на три группы: CIN I - 40 пациенток, CIN II - 40 пациенток и инвазивный рак шейки матки - 21 пациентка. В общей когорте из 101 пациентки анализировали частоту выявления HPV высокого онкогенного риска, вирусологический профиль, формы моно- и коинфекции, а также филогенетические группы HPV α-9 и α-7. Молекулярно-цитогенетический анализ проводили в отдельной подгруппе из 70 пациенток, входивших в общую когорту. В данную подгруппу вошли 25 пациенток с CIN I, 24 - с CIN II и 21 - с инвазивным раком шейки матки. Таким образом, показатели, связанные с HPV, оценивали в общей когорте из 101 пациентки, тогда как результаты FISH - в специальной подгруппе из 70 пациенток. У всех

пациенток проводили клиническое обследование, цитологическое и кольпоскопическое исследование, при необходимости - биопсию и гистологическое исследование. При кольпоскопии использовали 3-5% раствор уксусной кислоты и раствор Люголя. Инфекцию HPV высокого онкогенного риска выявляли методом полимеразной цепной реакции. Для диагностики HPV использовали систему Cobas 4400. У HPV-положительных пациенток оценивали характер инфекции - моноинфекцию или коинфекцию, обусловленную двумя и более типами HPV. В соответствии с филогенетическими характеристиками типы HPV распределяли на группы α-9 и α-7. Вирусологические показатели сравнивали между группами CIN I, CIN II и рака шейки матки. У пациенток с диагнозом CIN I динамику клинических, цитологических, кольпоскопических и вирусологических показателей оценивали в течение 24 месяцев. В процессе наблюдения учитывали персистенцию или клиренс HPV высокого онкогенного риска, динамику кольпоскопической картины и результаты повторной гистологической оценки. Необходимость проведения биопсии и эксцизионного лечения определяли с учётом клинического состояния, динамики кольпоскопической картины и дополнительных факторов риска, выявленных в период наблюдения. Цитологический материал получали методом жидкостной цитологии. Для молекулярно-цитогенетического исследования использовали жидкостный цитологический материал, подготовленный в системе YES PATH. Методом FISH (fluorescence in situ hybridization) оценивали изменения числа копий в клинически значимых локусах генома клеток эпителия шейки матки. В исследовании использовали следующие зонды:

- CDKN2A/p16 - 9p21.3;
- TP53 - 17p13.1;
- ATM -11q22.3;
- CEP9 - центромерный участок 9-й хромосомы.

FISH-исследование проводили по модифицированному протоколу. В каждом образце анализировали не менее 100 интерфазных ядер. Выявление патологических изменений FISH-сигналов в 10% и более эпителиальных клеток принимали в качестве критерия клинически значимой FISH-аберрации.

При оценке результатов FISH учитывали изменения сигналов в локусах CDKN2A/p16, TP53 и ATM, а также контрольный центромерный сигнал CEP9. Выявленные молекулярно-цитогенетические изменения сопоставляли с клинико-морфологической степенью неопластического процесса и вирусологическими показателями, связанными с HPV. Гистологическое исследование проводили с целью верификации неопластических изменений ткани шейки матки и определения степени CIN. Гистологические результаты оценивали в совокупности с клиническими, кольпоскопическими и молекулярно-цитогенетическими данными. Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Office Excel 2023 и IBM SPSS Statistics 26.0. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Для оценки различий между тремя клиническими группами использовали критерий Pearson χ^2. При малых ожидаемых частотах применяли точный двусторонний критерий Fisher. Парные сравнения проводили между группами CIN I и CIN II (p^1), CIN II и РШМ (p^2), а также CIN I и ББС (p^3). Для оценки взаимосвязи между вирусологическими показателями, связанными с HPV, и признаками геномной нестабильности, выявленными методом FISH, проводили корреляционный анализ. Оценивали направление и силу корреляционной связи, а также её статистическую значимость. Во всех статистических тестах уровень $p<0,05$ принимали в качестве критерия статистической значимости.

Этические аспект

От всех пациенток, участвовавших в исследовании, было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике 12 июня 2024 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективной части исследования проведён анализ распространённости инфекции вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВОГР) у 101 пациентки. В зависимости от клинико-морфологического диагноза пациентки были распределены на три клинические группы: CIN I - 40

пациенток, CIN II - 40 и рак шейки матки (РШМ) - 21 пациентка. Инфекция ВПЧ ВКР выявлена у 20 (50,0%) пациенток с CIN I, 20 (50,0%) пациенток с CIN II и 19 (90,5%) пациенток с РШМ. Между группами установлено статистически значимое различие по частоте выявления ВПЧ ВОГР (χ^2, p=0,004). При сравнении групп CIN I и CIN II различий не выявлено (p=1,000), тогда как в группе РШМ частота выявления ВПЧ ВКР была статистически значимо выше по сравнению как с CIN I (p=0,002), так и с CIN II (p=0,002). У ВПЧ положительных пациенток дополнительно оценивали структуру инфекции по типу моноинфекции и коинфекции. Моноинфекция выявлена у 13 (65,0%) пациенток с CIN I, 16 (80,0%) с CIN II и 17 (89,5%) с РШМ. Коинфекция, обусловленная двумя и более типами ВПЧ, зарегистрирована соответственно у 7 (35,0%), 4 (20,0%) и 2 (10,5%) пациенток. Несмотря на увеличение доли моноинфекции по мере утяжеления морфологического процесса, статистически значимых различий между группами по данному показателю не установлено (p=0,176). На следующем этапе у ВПЧ-положительных пациенток изучены филогенетические группы вируса и их взаимосвязь с морфологической тяжестью заболевания. Анализ включал 20 пациенток с CIN I, 20 - с CIN II и 19 - с РШМ. Филогенетическая группа α-9 выявлена у 13 (65,0%) пациенток с CIN I, 14 (70,0%) с CIN II и 11 (57,9%) с РШМ. Статистически значимых различий по частоте выявления типов α-9 между группами не установлено (p=0,731). Филогенетическая группа α-7 выявлена соответственно у 7 (35,0%), 6 (30,0%) и 8 (42,1%) ВПЧ-положительных пациенток. По данному показателю также статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено (p=0,731).

Таблица 1

Сравнительный анализ распространённости ВПЧ высокого онкогенного риска и структуры вирусной инфекции в исследуемых группах

Показатель, n	CINI (n=40)	CINII (n=40)	РШМ (n=21)	p-(общ)	p^1 CINI /CINII	p^2 CINII /РШМ	p^3 CINI /РШМ
ВПЧ ВКР (+)	20 (50,0)	20 (50,0)	19 (90,5)	0,004 *	1,000	0,002 *	0,002 *
Моноинфекция	13\20(65,0)	16\20(80,0)	17\19(89,5)	0,176	0,480	0,661	0,127
ко-инфекция (≥2типов ВПЧ)	7\20(35,0)	4\20(20,0)	2\19(10,5)	0,176	0,480	0,661	0,127
— α-9	13\20(65,0)	14\20(70 ,0)	11 \19(57,9)	0,731	1.000	0,514	0,748
— α-7	7\20(35,0)	6\20(30,0)	8\19 (42,1)	0,731	1.000	0,514	0,748

Таким образом, частота выявления ВПЧ ВКР в группах CIN I и CIN II была одинаковой, тогда как при инвазивном РШМ данный показатель оказался статистически значимо выше. Несмотря на увеличение доли моноинфекции от CIN I к РШМ, межгрупповые различия по этому показателю статистически значимыми не были. Аналогично, статистически значимых различий в распределении филогенетических групп α-9 и α-7 между исследуемыми группами не выявлено.

На следующем этапе у 70 пациенток проведена оценка локус-специфических признаков геномной нестабильности при HPV-ассоциированной неоплазии методом FISH. В исследование вошли 25 пациенток с CIN I, 24 - с CIN II и 21 - с РШМ. Для FISH-анализа использовали ДНК-зонды, направленные на локусы CDKN2A/p16, TP53 и ATM, а также на центромерную область 9-й хромосомы (CEP9). В каждом образце оценивали не менее 100 интерфазных ядер клеток цервикального плоского эпителия. Выявление патологических изменений FISH-сигналов в 10% и более эпителиальных клеток принимали в качестве критерия клинически значимой геномной нестабильности. FISH-положительный результат выявлен у 11 (44,0%) пациенток с CIN I, 14 (58,3%) с CIN II и 12 (57,1%) с РШМ. Частота геномной нестабильности увеличивалась от CIN I к CIN II, тогда как в группах CIN II и РШМ данный показатель был практически

одинаковым. Между выраженностью геномной нестабильности и тяжестью неопластического процесса установлена положительная корреляционная связь средней силы (r=0,46; p=0,002).

Таблица 2

Частота генетических изменений в локусе p16 в исследуемых группах по данным FISH-анализа (M±m, %)

Группа (стадия дисплазии)	Норма (2R2G)	Делеция 1 аллеля(1R2G)	Амплификация локуса *p16*(>2R2G)	Моносомия 9 (1R1G)
CIN1(n=25)	97,64±1,49	0,04±0,04	0,62±0,62	0
CIN2(n=24)	90,21±4,27	0,62±0,50	9,56±4,46	0
РШМ/С53 (n=21)	93,86±4,75	0,05±0,05	1,20±0,80	0,05±0,05
* p (CIN2/CIN1)	p=0,248	p=0,317	p=0,024	-
* p (РШМ/CIN1)	p=0,512	p=0,820	p=0,446	p=0,320
* p (РШМ/CIN2)	p=0,624	p=0,156	p=0,038	p=0,320

Примечание: *по данным U-критерия Манна-Уитни статистически значимые различия по частоте амплификации локуса p16 выявлены между группами CIN II и CIN I (p=0,024), а также между группами РШМ и CIN II (p=0,038).*

Частота амплификации локусов TP53/ATM в группах CIN I, CIN II и РШМ составила соответственно 2,88±2,00%, 4,92±2,10% и 2,24±1,71%.

Таблица 3

Частота генетических изменений в локусах TP53/ATM в исследуемых группах по данным FISH-анализа (M±m, %)

Группа (стадия дисплазии)	Норма(2R2G)	Делеция 1 аллеля(1R2G)	Амплификация *TP53/ATM* (>2R2G)
CIN1(n=25)	96,96±1,99	0,12±0,07	2,88±2,00
CIN2(n=24)	95,00±2,09	0,08±0,06	4,92±2,10
РШМ/С53 (n=21)	92,76±4,94	0,24±0,14	2,24±1,71
* p (CIN2/CIN1)	0,546	0,612	0,488
* p (РШМ/CIN1)	0,412	0,456	0,782
* p (РШМ/CIN2)	0,634	0,328	0,342

При парных сравнениях статистически значимых различий по данному показателю не выявлено (p>0,05).

В рамках FISH-анализа также изучена частота клеток с признаками митотической катастрофы на различных этапах диспластических и неопластических изменений цервикального плоского эпителия. По локусу p16 (9p21) признаки митотической катастрофы в группах CIN I и CIN II не выявлены, тогда как в группе РШМ данный показатель составил 33,81±8,34%. Частота клеток с признаками митотической катастрофы в группе РШМ была статистически значимо выше по сравнению как с CIN I, так и с CIN II (в обоих случаях p<0,001). По локусам TP53 (17p13) и ATM (11q22) частота клеток с признаками митотической катастрофы составила 3,00±3,00% при CIN I, 0% при CIN II и 40,95±8,45% при РШМ. В группе РШМ данный показатель также был статистически значимо выше по сравнению с CIN I и CIN II (p<0,001).

Таблица 4

Частота встречаемости клеток в стадии митотической катастрофы при исследовании различных стадиях диспластических и неопластических изменений цервикального эпителия

Локус-специфические ДНК-зонды	CIN1 (n=25)	CIN2 (n=24)	РШМ/С53 (n=25)	p (CIN1/ CIN2)	p(РШМ CIN1)	p (РШМ / CIN2)
p16 (9p21)	0	0	33,81±8,34	1,000	<0,001	<0,001
TP53 (17p13) *ATM* (11q22).	3,00±3,00	0	40,95±8,45	0,348	<0,001	<0,001

Признаки митотической катастрофы преимущественно выявлялись на стадии инвазивного РШМ. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной реализации цитогенетических нарушений, связанных с геномной нестабильностью, на этапе инвазивного неопластического процесса.

У 70 пациенток, которым проводилось FISH-исследование, дополнительно оценена взаимосвязь между филогенетическими группами HPV и показателями геномной нестабильности. Между принадлежностью к филогенетической группе α-9 и геномной нестабильностью, выявленной методом FISH, установлена положительная корреляционная связь средней силы (r=0,64). Для филогенетической группы α-7 выявлена сильная положительная корреляционная связь с показателями геномной нестабильности (r=0,72).

Таблица 5

Взаимосвязь филогенетических групп ВПЧ высокого онкогенного риска с геномной нестабильностью

Группа ВПЧ	Геномная нестабильность -частота амплификации генетических локусов	Степень корреляции (r) *
Группа А9 (16, 31, 33, 35)	7,42±3,15	+0,64
Группа А7 (18, 39, 45, 59)	9,12±4,20	+0,72
ВПЧ-негативные	0,85±0,40	-

Примечание: *сила корреляционной связи оценивалась по коэффициенту корреляции Пирсона (r): r≤0,3 — слабая связь, r=0,3–0,7 — связь средней силы, r>0,7 — сильная положительная корреляция.*

Полученные корреляционные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между отдельными филогенетическими характеристиками HPV и молекулярно-цитогенетическими изменениями. Принадлежность к группе α-7 характеризовалась более высоким коэффициентом корреляции по сравнению с группой α-9.

В группе CIN I проведено сопоставление результатов FISH-исследования с данными последующей гистологической верификации. В ходе динамического наблюдения у 4 пациенток с исходным диагнозом CIN I, имевших FISH-положительный профиль по локусу p16 и которым была выполнена LEEP, при гистологическом исследовании эксцизионного материала во всех случаях (100%) выявлена CIN II.

Таким образом, поражения, первоначально расценённые морфологически как CIN I, при последующем исследовании эксцизионного материала соответствовали неоплазии более высокой степени. Выявленное соответствие между FISH-положительным статусом и последующей гистологической верификацией может свидетельствовать о дополнительной информативности признаков геномной нестабильности при выявлении пациенток, у которых существует вероятность морфологически недооценённой неоплазии более высокой степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают взаимосвязь персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска и геномной нестабильности в развитии HPV-ассоциированного неопластического процесса. Персистенция одного и того же генотипа ВПЧ рассматривается как ключевой фактор повышенного риска прогрессирования CIN, при этом течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии остаётся гетерогенным [1,2]. Молекулярные эффекты вирусных белков E6 и E7, включая нарушение регуляции клеточного цикла и механизмов поддержания геномной стабильности, могут способствовать накоплению генетических нарушений [5,6]. Выявленная в нашем исследовании связь степени неопластического поражения с FISH-определяемыми изменениями согласуется с данными о накоплении хромосомных нарушений и изменений числа копий генов при переходе от цервикального предрака к инвазивному раку [7–10]. При этом отсутствие выраженных различий по большинству отдельных локус-специфических изменений подчёркивает целесообразность комплексной оценки FISH-профиля, а не использования одного изолированного маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что амплификация локуса p16/CDKN2A может рассматриваться как потенциальный ранний молекулярно-цитогенетический маркер при стратификации риска прогрессирования CIN. У всех 4 пациенток с исходным диагнозом CIN I, имевших FISH-положительный профиль по локусу p16/CDKN2A и впоследствии подвергшихся LEEP, при гистологическом исследовании эксцизионного материала была выявлена CIN II, что указывает на потенциальную дополнительную ценность данного маркера для выявления пациенток с повышенным риском прогрессирования. Это позволяет предположить, что молекулярно-цитогенетические изменения могут дополнять морфологическую оценку при стратификации риска. Таким образом, FISH не заменяет цитологическую, кольпоскопическую и гистологическую диагностику, но может рассматриваться как дополнительный инструмент молекулярно-цитогенетической стратификации риска. Полученные результаты проведённого проспективного исследования свидетельствуют о перспективности данного подхода и обосновывают его дальнейшую валидацию на более крупных когортах с длительным наблюдением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Loopik D, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: a systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221-231. doi:10.1097/LGT.0000000000000604. PMID:34176914.

2. Bonde J, Bottari F, Iacobone AD, Cocuzza EC, Sandri MT, Bogliatto F, et al. Human papillomavirus same genotype persistence and risk: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(1):27-37. doi:10.1097/LGT.0000000000000573. PMID:33105450.

3. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *Int J Cancer.* 2017;141(1):8-23. doi:10.1002/ijc.30623. PMID:28124442.

4. Zhang Y, Ni Z, Wei T, Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023;23:216. doi:10.1186/s12905-023-02360-w. PMID:37138261.

5. Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D, Taheri F, Ghorbani Renani P, Taghizadeh H, et al. Roles of E6 and E7 human papillomavirus proteins in molecular pathogenesis of cervical cancer. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(9):926-934. doi:10.2174/1389203720666190618101441. PMID:31244421.

6. Da Silva MLR, De Albuquerque BHDR, Allyrio TAMF, De Almeida VD, Cobucci RNO, Bezerra FL, et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis. *Biomed Rep.* 2021;15(1):60. doi:10.3892/br.2021.1436. PMID:34094536.

7. Bodelon C, Vinokurova S, Sampson JN, den Boon JA, Walker JL, Horswill MA, et al. Chromosomal copy number alterations and HPV integration in cervical precancer and invasive cancer. *Carcinogenesis.* 2016;37(2):188-196. doi:10.1093/carcin/bgv171. PMID:26660085.

8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543(7645):378-384. doi:10.1038/nature21386. PMID:28112728.

9. Huang J, Qian Z, Gong Y, Wang Y, Guan Y, Han Y, et al. Comprehensive genomic variation profiling of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer identifies potential targets for cervical cancer early warning. *J Med Genet.* 2019;56(3):186-194. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105745. PMID:30567904.

10. Porter VL, Marra MA. The drivers, mechanisms, and consequences of genome instability in HPV-driven cancers. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4623. doi:10.3390/cancers14194623. PMID:36230545.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО: ВЗГЛЯД ИЗ ПРАКТИКИ

Веселовская Анастасия Владимировна,
Генеральный директор агентства суррогатного материнства

АННОТАЦИЯ

В статье представлен анализ современных данных о роли преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) в программах вспомогательных репродуктивных технологий и суррогатного материнства, а также рассмотрены современные методы подготовки эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. На основании данных систематических обзоров, мета-анализов и клинических исследований проанализированы виды и технические аспекты ПГТ, клиническая эффективность ПГТ-А в общей популяции, у женщин старше 35 лет, пациенток с повторными неудачами имплантации и в программах с использованием донорских ооцитов. Рассмотрены возможности аутологичной PRP-терапии и ультразвуковой кавитации при тонком и гипопластическом эндометрии. Отдельное внимание уделено особенностям применения ПГТ-А в программах суррогатного материнства и действующему правовому регулированию данной сферы в Республике Узбекистан. Анализ показывает необходимость дифференцированного и персонализированного подхода к назначению ПГТ-А с учетом возраста, репродуктивного анамнеза и клинических особенностей пациенток. Интеграция генетического тестирования эмбрионов с современными методами подготовки эндометрия может рассматриваться как одно из направлений повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: преимплантационное генетическое тестирование, ПГТ-А, анеуплоидия, вспомогательные репродуктивные технологии, суррогатное материнство, повторная неудача имплантации, тонкий эндометрий, PRP-терапия, ультразвуковая кавитация.

ANNOTATSIYA

Maqolada aneuploidiyalarni aniqlashga qaratilgan preimplantatsion genetik testlashning (PGT-A) yordamchi reproduktiv texnologiyalar va surrogat onalik dasturlaridagi o‘rni, shuningdek reproduktiv muvaffaqiyatsizlik kuzatilgan bemorlarda endometriyni tayyorlashning zamonaviy usullari tahlil qilingan. Tizimli sharhlar, meta-tahlillar va klinik tadqiqotlar ma’lumotlari asosida PGT turlari va texnik jihatlari, PGT-Aning umumiy populyatsiyadagi, 35 yoshdan katta ayollardagi, takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi kuzatilgan bemorlardagi hamda donor oositlari qo‘llaniladigan dasturlardagi klinik samaradorligi ko‘rib chiqilgan. Yupqa va gipoplastik endometriyda autolog PRP-terapiya hamda ultratovushli kavitatsiyadan foydalanish imkoniyatlari tahlil qilingan. PGT-Ani surrogat onalik dasturlarida qo‘llash xususiyatlari va O‘zbekiston Respublikasida ushbu sohaning amaldagi huquqiy tartibga solinishi alohida yoritilgan. Tahlil PGT-Ani qo‘llashda bemorning yoshi, reproduktiv anamnezi va klinik xususiyatlarini hisobga olgan holda differensial va shaxsga yo‘naltirilgan yondashuv zarurligini ko‘rsatadi. Embrionlarni genetik testlashni endometriyni tayyorlashning zamonaviy usullari bilan integratsiyalash yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlari samaradorligini oshirish yo‘nalishlaridan biri sifatida qaralishi mumkin.

Kalit so‘zlar: preimplantatsion genetik testlash, PGT-A, aneuploidiya, yordamchi reproduktiv texnologiyalar, surrogat onalik, takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, yupqa endometriy, PRP-terapiya, ultratovushli kavitatsiya.

ABSTRACT

The article analyzes current evidence on the role of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in assisted reproductive technology and surrogacy programs, as well as contemporary methods of endometrial preparation in patients with reproductive failure. Based on systematic reviews, meta-analyses, and clinical studies, the types and technical aspects of PGT and the clinical effectiveness of PGT-A in the general population, women over 35 years of age, patients with recurrent implantation failure, and programs using donor oocytes are reviewed. The potential applications of autologous platelet-rich plasma (PRP) therapy and ultrasound cavitation in patients with thin or hypoplastic endometrium are also considered. Particular attention is given to the use of PGT-A in surrogacy programs and to the current legal regulation of this field in the Republic of Uzbekistan. The analysis indicates the need

for a differentiated and personalized approach to PGT-A based on patient age, reproductive history, and clinical characteristics. Integration of embryo genetic testing with modern approaches to endometrial preparation may represent one of the strategies for improving the effectiveness of assisted reproductive technology programs.

Keywords: preimplantation genetic testing, PGT-A, aneuploidy, assisted reproductive technology, surrogacy, recurrent implantation failure, thin endometrium, PRP therapy, ultrasound cavitation.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий за последние десятилетия достигло уровня, позволяющего решать широкий спектр проблем, связанных с бесплодием. Одним из наиболее значимых инструментов, изменивших подход к проведению программ ЭКО, стало преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) — метод, позволяющий оценить хромосомный статус эмбриона до его переноса в полость матки. В контексте программ суррогатного материнства возможности ПГТ-А приобретают особое значение, поскольку генетические родители, вовлеченные в сложный процесс с участием третьей стороны, предъявляют повышенные требования к качеству эмбриона и минимизации рисков.

Вместе с тем, клиническая эффективность ПГТ-А остается предметом активных научных дискуссий. Современные систематические обзоры и мета-анализы предоставляют неоднозначные данные, что требует взвешенного подхода к формированию рекомендаций и информированию пациентов. Настоящая статья представляет собой анализ актуальных научных данных о роли ПГТ-А в современных программах ВРТ, а также обзор методов подготовки эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, основанный на материалах отечественных и зарубежных исследований.

ГЛАВА 1. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА АНЕУПЛОИДИИ: ВИДЫ, МЕТОДЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

1.1. Определение и виды ПГТ

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) представляет собой совокупность методов, позволяющих оценить генетический статус эмбриона до его переноса в полость матки. В соответствии с современной классификацией выделяют три основных типа ПГТ:

1. **ПГТ-А** (тестирование на анеуплоидии) — скрининг хромосомных нарушений, направленный на выявление отклонений в количестве хромосом у эмбриона.
2. **ПГТ-М** (тестирование на моногенные заболевания) — диагностика наследственных заболеваний, обусловленных мутацией одного гена, применяется в семьях с отягощенным наследственным анамнезом.
3. **ПГТ-SR** (тестирование на структурные перестройки) — проводится в случаях, когда у одного из родителей выявлены сбалансированные хромосомные транслокации или инверсии .

Наиболее широкое распространение в клинической практике получило ПГТ-А, что обусловлено высокой частотой хромосомных аномалий в эмбрионах, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста.

1.2. Технические аспекты проведения ПГТ-А

Процедура ПГТ-А выполняется на 5-й день развития эмбриона — на стадии бластоцисты, когда эмбрион состоит из более чем 100 клеток. Из трофэктодермы (клеток, формирующих в дальнейшем плаценту) берется 5-8 клеток, что не затрагивает внутреннюю клеточную массу, из которой развивается собственно плод. Полученный биоптат исследуется с использованием методов высокопроизводительного секвенирования (NGS — Next Generation Sequencing), позволяющих одновременно анализировать все хромосомы. Эмбрион подвергается криоконсервации до получения результатов исследования, после чего выполняется перенос размороженного эуплоидного (генетически нормального) эмбриона в подготовленный эндометрий.

Результат тестирования оценивается как:

- **Эуплоидия** — нормальное количество хромосом.

• **Анеуплоидия** — отклонение в количестве хромосом (трисомия или моносомия).

• **Мозаицизм** — состояние, при котором у эмбриона присутствуют как генетически нормальные, так и аномальные клетки .

Важно отметить, что даже нормальный результат ПГТ не гарантирует наступления беременности и рождения здорового ребенка, что должно быть подробно разъяснено пациентам на этапе информированного согласия.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПГТ-А: ДАННЫЕ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ И МЕТА-АНАЛИЗОВ

2.1. Эффективность ПГТ-А в общей популяции пациентов

Вопрос клинической эффективности ПГТ-А требует дифференцированного подхода в зависимости от категории пациентов. Масштабный umbrella-обзор, обобщающий данные рандомизированных контролируемых исследований, показал, что в общей популяции пациентов ПГТ-А не ассоциируется с повышением частоты живорождений на одну случайно распределенную пациентку (скорректированный относительный риск 1,13; 95% ДИ: 0,92–1,39) . Эти данные согласуются с результатами других крупных мета-анализов, в которых также не выявлено преимущества ПГТ-А в отношении кумулятивной частоты живорождений в общей популяции .

Важно подчеркнуть, что отсутствие статистически значимого преимущества в общей популяции не означает отсутствия клинической пользы метода в определенных группах пациентов. Ключевым фактором, определяющим эффективность ПГТ-А, является возраст пациентки и наличие в анамнезе репродуктивных неудач.

2.2. Эффективность ПГТ-А у женщин старше 35 лет

При стратификации по возрасту выявляются значимые различия в эффективности ПГТ-А. В umbrella-обзоре применение ПГТ-А у женщин старше 35 лет было связано с достоверным улучшением показателя живорождений (скорректированный ОР 1,34; 95% ДИ: 1,02–1,77) . При этом использование ПГТ-А ассоциировалось со снижением частоты выкидышей в целом (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,56–0,96) без значимых возрастных различий .

Это объясняется тем, что частота хромосомных аномалий в эмбрионах коррелирует с возрастом женщины, и у пациенток старше 35 лет доля анеуплоидных эмбрионов существенно выше, что делает селективный перенос эуплоидных эмбрионов клинически обоснованным.

2.3. Эффективность ПГТ-А при повторных неудачах имплантации

Пациентки с повторными неудачами имплантации (три и более неудачных переноса качественных эмбрионов) представляют собой отдельную клиническую категорию, в которой применение ПГТ-А может быть особенно оправданным. Систематический обзор и мета-анализ 2026 года, включивший 13 исследований, показал статистически значимое повышение кумулятивной частоты живорождений при использовании ПГТ-А у пациенток с диагностированной повторной неудачей имплантации (отношение шансов 4,23; 95% ДИ: 2,14–8,38). Аналогичные результаты были получены при анализе исследований, в которых выполнялся перенос одного эмбриона после ПГТ-А (ОШ 2,79; 95% ДИ: 1,90–4,10) .

Авторы обзора заключают, что ПГТ-А приводит к статистически значимому повышению как частоты живорождений на один перенос, так и кумулятивной частоты живорождений на цикл у пациенток с повторными неудачами имплантации, что подтверждает гипотезу о том, что данное состояние может быть обусловлено преимущественно эмбриологическими факторами .

2.4. Эффективность ПГТ-А при использовании донорских ооцитов

Вопрос применения ПГТ-А в циклах с использованием донорских ооцитов требует отдельного рассмотрения. Донорские ооциты, как правило, получают от молодых здоровых женщин, что обусловливает низкую частоту хромосомных аномалий в эмбрионах. В этой связи ожидаемый клинический эффект от ПГТ-А может быть ограниченным.

В одном из сравнительных исследований частота живорождений в группе с применением ПГТ-А составила 57,5% против 50,0% в группе без тестирования (p = 0,20), причем различия не достигали статистической значимости . Таким образом, в программах с использованием донорских ооцитов у молодых доноров рутинное применение ПГТ-А не имеет убедительного доказательного обоснования. Решение о проведении тестирования в таких случаях должно приниматься индивидуально с учетом дополнительных факторов, таких как возраст донора, качество эмбрионов и репродуктивный анамнез реципиента.

ГЛАВА 3. ПГТ-А В ПРОГРАММАХ СУРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА: ОСОБЕННОСТИ И ПОКАЗАНИЯ

3.1. Обоснование применения ПГТ-А в программах суррогатного материнства

Суррогатное материнство как метод ВРТ предъявляет особые требования к отбору эмбриона. Программа суррогатного материнства является сложной, финансово затратной и эмоционально нагруженной для всех участников, что обусловливает повышенные требования к минимизации рисков неудачной имплантации и прерывания беременности.

На основании представленных выше данных, показаниями к проведению ПГТ-А в программах суррогатного материнства могут служить:

1. **Возраст генетической матери старше 35 лет.** Применение ПГТ-А у данной категории пациенток достоверно повышает шансы на живорождение и снижает риск выкидыша .
2. **Наличие в анамнезе повторных неудачных попыток ЭКО.** Пациентки с историей трех и более неудачных переносов имеют значительно более высокие шансы на успешную беременность при использовании ПГТ-А .
3. **Привычное невынашивание беременности в анамнезе.** Исследования подтверждают эффективность ПГТ-А в снижении риска потери беременности у данной категории пациенток .
4. **Индивидуальный подход при использовании донорских ооцитов.** В данной группе отсутствуют убедительные доказательства преимущества ПГТ-А, однако при наличии дополнительных факторов риска (например, возраст донора старше 35 лет, неблагоприятный репродуктивный анамнез реципиента) тестирование может быть рассмотрено на индивидуальной основе .

3.2. Ограничения метода и информирование пациентов

Ключевым элементом клинической практики является корректное информирование пациентов о возможностях и ограничениях ПГТ-А. Важно донести до генетических родителей следующие положения:

- ПГТ-А не гарантирует наступления беременности и рождения здорового ребенка.
- Даже при переносе эуплоидного эмбриона сохраняется необходимость проведения обязательных пренатальных скринингов, включая неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ).
- Выявление мозаицизма требует дополнительной консультации врача-генетика и коллегиального принятия решения о возможности переноса такого эмбриона.
- Решение о проведении ПГТ-А может влиять на стоимость программы и сроки переноса эмбриона (в связи с необходимостью криоконсервации и ожидания результатов тестирования).

ГЛАВА 4. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ

4.1. Проблема тонкого эндометрия в программах ВРТ

Нарушение полноценной имплантации эмбриона в связи с нерецептивным эндометрием является наиболее весомой причиной репродуктивных неудач в программах ВРТ, занимая до 70% в их структуре . «Тонкий» эндометрий — состояние, при котором толщина эндометриального слоя составляет менее 7 мм в преовуляторный период — ассоциируется со сниженной вероятностью имплантации даже генетически здорового эмбриона.

Патофизиологические особенности тонкого эндометрия включают недостаточный рост железистого эпителия, высокое сопротивление в маточном кровотоке, уменьшение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и бедное образование сосудов. Гормональная терапия нерецептивного эндометрия часто оказывается недостаточно эффективной в связи с отсутствием полноценной точки приложения для лечебного воздействия .

4.2. PRP-терапия: доказательная база и клиническое применение

Аутологичная PRP-терапия (внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами плазмы) представляет собой один из перспективных методов подготовки эндометрия у пациенток с тонким эндометрием.

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, опубликованное в 2025 году, включавшее 100 пациенток с тонким эндометрием и бесплодием, сравнивало эффективность однократного и двукратного внутриматочного введения PRP в цикле криопереноса. В группе с двукратным введением PRP отмечено статистически значимое увеличение толщины эндометрия (8,42 ± 0,53 мм против 7,96 ± 0,45 мм, $p < 0,01$), улучшение гемодинамических параметров (индекс резистентности 1,72 ± 0,08 против 1,79 ± 0,08, $p < 0,01$) и более высокая частота клинической беременности (48,9% против 27,0%, $p = 0,043$) при снижении частоты отмены циклов переноса (10,0% против 26,0%, $p = 0,037$) .

В другом проспективном контролируемом исследовании, включавшем 70 пациенток с тонким эндометрием, внутриматочное введение PRP также продемонстрировало эффективность в увеличении толщины эндометрия. При этом комбинированное применение PRP с эндометриальной микромикростимуляцией показало более выраженное увеличение толщины эндометрия по сравнению с применением только PRP .

Таким образом, PRP-терапия имеет доказательную базу в отношении улучшения эндометриальных показателей и, в ряде исследований, повышения частоты наступления беременности. Однако необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования для окончательного подтверждения клинической эффективности метода.

4.3. Ультразвуковая кавитация: методология и результаты исследований

Ультразвуковая кавитация представляет собой метод физиотерапевтического воздействия, при котором низкочастотные ультразвуковые колебания вызывают образование и схлопывание пузырьков в жидкости (кавитацию), что способствует улучшению микроциркуляции, стимуляции регенераторных процессов и санации полости матки.

Российскими исследователями разработан способ подготовки пациенток с тонким эндометрием к процедуре ЭКО, включающий двухэтапную терапию с применением бесконтактной ультразвуковой кавитации. На первом этапе проводится курс из 5 процедур кавитации с 0,05% раствором хлоргексидина, на втором этапе — два курса по 5 процедур с использованием раствора лейкостима. Авторы способа отмечают, что данный метод доступен, позволяет достичь роста эндометрия и осуществить имплантацию плодного яйца в полость матки .

В исследовании, включившем 46 женщин с неудачными попытками ЭКО и тонким эндометрием, применение ультразвуковой кавитации с орошением полости матки лекарственными растворами позволило увеличить толщину эндометрия с 5,8 ± 1,1 мм до 8,7 ± 0,9 мм. Клиническая беременность была зафиксирована у 40,5% пациенток, вступивших в протокол ВРТ после лечения. Из них срочные роды произошли у 76,5% пациенток, прерывание беременности — у 5,9%, замершая беременность — также у 5,9% .

В работе Мирзаевой и соавторов (2022) комплексное применение кавитационного орошения полости матки у пациенток с гипопластическим эндометрием показало статистически значимое увеличение уровня антимюллерова гормона, а также позволило увеличить толщину слизистой оболочки матки, восстановить ее структуру и улучшить гемодинамические показатели маточного кровотока .

Следует отметить, что, несмотря на обнадеживающие результаты, ультразвуковая кавитация пока не вошла в стандартные клинические протоколы в большинстве стран и требует дальнейшего изучения в рамках крупных рандомизированных исследований. В настоящее время метод может рассматриваться как дополнительная опция у пациенток с рефрактерным тонким эндометрием при отсутствии эффекта от стандартных методов лечения.

ГЛАВА 5. ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ СУРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

5.1. Действующее законодательство

В Республике Узбекистан суррогатное материнство регулируется фрагментарно. В законодательстве отсутствует определение понятия суррогатного материнства как такового . Статья 207 Семейного кодекса Республики Узбекистан устанавливает порядок записи родителей в отношении ребенка, рожденного с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно данной норме, если супруги, состоящие в браке, дали письменное согласие на перенос эмбриона другой женщине, запись их в качестве родителей ребенка возможна только с согласия женщины, родившей ребенка. В случае ее отказа от дачи такого согласия, сведения о родителях вносятся в запись акта о рождении на основании ее указания .

Важно отметить, что детальное правовое регулирование суррогатного материнства, включая условия заключения договоров, права и обязанности сторон, ответственность участников, в настоящее время в полной мере не сформировано. В 2019 году вопрос о законодательном закреплении суррогатного материнства поднимался в парламенте Узбекистана, однако соответствующие нормы были исключены из проекта закона «Об охране репродуктивного здоровья граждан» как «преждевременные» .

5.2. Практические аспекты организации программ

В отсутствие специального законодательства на практике между суррогатной матерью, генетическими родителями и медицинским учреждением заключается трехсторонний договор на основе взаимного соглашения. Отсутствие четкого правового регулирования создает определенные риски для всех участников программы .

В этом контексте проведение ПГТ-А и документирование его результатов приобретает дополнительное значение. Четкая документация генетического статуса переносимого эмбриона, подтверждение его соответствия генетическому материалу предполагаемых родителей создает правовую основу для минимизации потенциальных споров о происхождении ребенка.

Развитие законодательной базы суррогатного материнства в Республике Узбекистан с учетом возможностей современных репродуктивных и генетических технологий является актуальной задачей, требующей совместных усилий медицинского сообщества, юристов и законодателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии представляет собой эффективный инструмент селекции эмбрионов у определенных категорий пациентов. На основании анализа современных данных можно сделать следующие выводы:

1. В общей популяции пациентов ПГТ-А не повышает кумулятивную частоту живорождений, что делает необоснованным его рутинное применение у всех пациентов без селекции .
2. У женщин старше 35 лет ПГТ-А достоверно повышает частоту живорождений и снижает риск выкидыша, что обосновывает его применение в данной возрастной группе .
3. У пациенток с повторными неудачами имплантации ПГТ-А статистически значимо повышает частоту живорождений как на один перенос, так и кумулятивно на цикл .
4. При использовании донорских ооцитов у молодых доноров убедительных доказательств преимущества ПГТ-А не получено, и решение о проведении тестирования должно приниматься индивидуально .

5. Современные методы подготовки эндометрия, включая PRP-терапию и ультразвуковую кавитацию, демонстрируют обнадеживающие результаты в увеличении толщины эндометрия и восстановлении его структуры у пациенток с тонким эндометрием. PRP-терапия имеет более солидную доказательную базу, в то время как ультразвуковая кавитация требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированных контролируемых исследований .

6. Правовое регулирование суррогатного материнства в Республике Узбекистан требует дальнейшего совершенствования, включая разработку специального законодательства, определяющего права и обязанности всех участников программ .

Интеграция ПГТ-А с персонализированным подходом к подготовке эндометрия представляет собой современную стратегию, направленную на максимальную реализацию имплантационного потенциала каждого эмбриона в программах ВРТ и суррогатного материнства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Newnham A., Leeson C., Trunkwala F., Odendaal J., Quenby S. Does preimplantation genetic testing for aneuploidy improve live birth rate in women diagnosed with recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2026;105(4):575. DOI: 10.1111/aogs.70175
2. Eeva score and live birth rates in oocyte donation and autologous PGT-A cycles. *Human Reproduction*. Oxford University Press. 2025
3. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in IVF: An umbrella review of reproduction, maternal and neonatal outcomes, long-term child health, and economic impact. *Fertility and Sterility*. 2025
4. Yan J., Qin Y., Zhao H., et al. Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(22):2047-2058. DOI: 10.1056/NEJMoa2103613
5. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E., et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(8):1939-1957. DOI: 10.1007/s10815-021-02227-9
6. Feng K., Zhu L., Luo Y., Ruan L., Li D., Li X., Li L., Wu L. Comparison of the efficacy of single vs. double autologous platelet-rich plasma intrauterine infusion on endometrial receptivity in thin endometrium patients: a prospective randomized controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1609556. DOI: 10.3389/fendo.2025.1609556
7. Zhang H., Hu X., Wang W., Deng X., Li X., Fu Z., Qin C., Yao J., Wu Z., Wu S. Autologous Platelet-Rich Plasma Combined with Endometrial Microstimulation to Improve Thin Endometrium Status and Clinical Outcomes: A Prospective Controlled Study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2025;55(2):185-191
8. Mirzaeva D.M., Abusueva Z.A., Khashaeva T.Kh., Stefanyan N.A., Mammaeva S.M., Magomedova M.A. Оптимизация ведения женщин с гипопластическим эндометрием при подготовке к ЭКО с репродуктивными неудачами [Optimization of management of women with hypoplastic endometrium in preparation for IVF with reproductive failures]. *Проблемы репродукции / Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):63-71. DOI: 10.17116/repro20222806163
9. Абусуева З.А., Сейдалиева К.Л. Способ подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Патент РФ № 2025110294. 2025
10. Применение ультразвуковой кавитации у пациенток с «тонким» эндометрием перед проведением программы ЭКО / Хабаров С.В. и соавт. *Акушерство и гинекология*. 2023
11. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in unexplained recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2024
12. Семейный кодекс Республики Узбекистан. Статья 207. LEX.UZ

ПОЛИМОРФИЗМ rs4769613 ГЕНА FLT1 И АНГИОГЕННЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Каримова Лутфия Азизовна,
PhD, гинеколог, хирург-эндоскопист, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка», Ташкент, Республика Узбекистан
Нишанова Фируза Пулатовна,
к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка», Ташкент, Республика Узбекистан
Хегай Татьяна Рудольфовна,
д.м.н., директор НОУ «Ташкентский медико-генетический научный центр - филиал ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова"»

Аннотация

Цель исследования - оценить ассоциацию полиморфизма rs4769613 гена FLT1 с преэклампсией (ПЭ) и особенностями ангиогенного профиля у беременных узбекской популяции. В исследование включены 80 женщин: 50 пациенток с ПЭ и 30 беременных с физиологическим течением гестации. Проводили генотипирование материнского rs4769613, определяли концентрации sFlt-1 и PlGF и рассчитывали отношение sFlt-1/PlGF. Носительство Т-аллеля (CT+TT) выявлено у 84,0% пациенток с ПЭ и у 50,0% женщин контрольной группы (OR=5,25; 95% ДИ 1,85–14,87; p=0,0019). В группе ПЭ у носительниц генотипов CT+TT медиана sFlt-1 была выше, PlGF - ниже, а отношение sFlt-1/PlGF - выше, чем при генотипе CC. После корректировки по сроку гестации, возрасту, ИМТ и тяжести ПЭ наиболее устойчивые ассоциации сохранялись для PlGF и отношения sFlt-1/PlGF; связь с sFlt-1 была пограничной по уровню статистической значимости (p=0,048). Полученные результаты указывают на связь материнского rs4769613 с ангиогенным профилем ПЭ в исследованной выборке и нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Ключевые слова: преэклампсия; FLT1; rs4769613; sFlt-1; PlGF; ангиогенный дисбаланс; генетический полиморфизм.

Abstract

Objective: to assess the association of the FLT1 rs4769613 polymorphism with preeclampsia (PE) and the angiogenic profile in pregnant Uzbek women. The study included 80 women: 50 with PE and 30 with uncomplicated pregnancies. Maternal rs4769613 was genotyped; sFlt-1 and PlGF were measured, and the sFlt-1/PlGF ratio was calculated. T-allele carriage (CT+TT) was found in 84.0% of women with PE and 50.0% of controls (OR=5.25; 95% CI 1.85–14.87; p=0.0019). Within the PE group, CT+TT carriers had a higher median sFlt-1 level, a lower PlGF level, and a higher sFlt-1/PlGF ratio than CC carriers. After adjustment for gestational age, maternal age, BMI, and PE severity, the associations were most robust for PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio, whereas the association with sFlt-1 was borderline (p=0.048). The findings indicate an association between maternal rs4769613 and the angiogenic profile of preeclampsia in the study sample and require further confirmation.

Keywords: preeclampsia; FLT1; rs4769613; sFlt-1; PlGF; angiogenic imbalance; genetic polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) - мультисистемное осложнение беременности, связанное с плацентарной дисфункцией, нарушением материнской сосудистой адаптации и эндотелиальной дисфункцией [2]. Одним из наиболее изученных биологических признаков ПЭ является ангиогенный дисбаланс: повышение концентрации растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) при снижении биодоступности плацентарного фактора роста (PlGF) [1, 10].

Ген FLT1 кодирует рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 1-го типа (VEGFR1) и его растворимая изоформа sFlt-1 связывает ангиогенные факторы VEGF и PlGF. Исследования McGinnis R. et al. показали, что вариант rs4769613, локализованный вблизи гена FLT1, ассоциирован с преэклампсией на уровне полногеномной статистической значимости [6]. Позднее Kikas T. et al. была показана ассоциация плацентарного С-аллеля rs4769613 с ПЭ, тогда как для материнского генотипа аналогичная связь воспроизводилась не во всех выборках [4].

В международном исследовании европейских и центральноазиатских популяций, включавшем данные из Узбекистана, материнский и фетальный геномы анализировали раздельно. В локусе FLT1 был подтвержден фетальный сигнал rs4769612, находящийся в тесном сцеплении с rs4769613 [9]. Такой подход является принципиальным для интерпретации результатов: ассоциации, установленные для фетального или плацентарного генома, нельзя автоматически переносить на материнский генотип.

Данные по полиморфизму rs4769613 остаются неоднородными. Метаанализ 2024 года выявил ассоциации вариантов этого локуса с ПЭ при анализе материнских и фетальных генетических данных [7]. В проспективной когорте из 3968 пар «мать - ребёнок» была выявлена связь вариантов регуляторной области FLT1 с динамикой sFlt-1 и отношения sFlt-1/PlGF, при этом наиболее выраженные ассоциации наблюдались для вариантов фетального генома [5].

В ранее опубликованной работе авторов изучались варианты FLT1 и ангиогенные маркеры sFlt-1 и PlGF при ПЭ и COVID-19-ассоциированном преэклампсияподобном синдроме [3]. В настоящем анализе акцент сделан на другой задаче - индивидуальном сопоставлении материнского rs4769613 с количественными показателями ангиогенного профиля у пациенток с установленной ПЭ.

Цель исследования - оценить ассоциацию полиморфизма rs4769613 гена FLT1 с преэклампсией и определить его связь с концентрациями sFlt-1, PlGF и отношением sFlt-1/PlGF у женщин узбекской популяции.

Поскольку значительная часть опубликованных данных по полиморфизму rs4769613 относится к фетальному или плацентарному геному [4, 6, 8, 9], в настоящей работе исследовали ДНК беременной. Такой подход позволяет отдельно оценить материнский генотип и его связь с выраженностью ангиогенного дисбаланса у пациенток с ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 беременных женщин узбекской этнической принадлежности: основную группу составили 50 пациенток с ПЭ, контрольную - 30 женщин с физиологическим течением беременности. Среди пациенток основной группы умеренная ПЭ диагностирована у 20, тяжелая - у 30 женщин.

В рамках настоящего исследования сопоставляли полиморфизм rs4769613 с количественными показателями ангиогенного профиля.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила периферическая венозная кровь беременных. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови, что позволило оценить материнский генотип. Проводили определение генотипов CC, CT и TT полиморфизма rs4769613 гена FLT1. Дополнительно для анализа использовали доминантную генетическую модель с объединением носительниц Т-аллеля (CT+TT) и их сравнением с генотипом CC.

Концентрацию PlGF определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Demeditec PLGF (Germany), концентрацию sFlt-1 - набора Elabscience sVEGFR1 (USA). Результаты выражали в пг/мл; для каждой пациентки рассчитывали отношение sFlt-1/PlGF.

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и долей - n (%), количественные - в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1–Q3]. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, количественных - критерий Манна-Уитни. Связь носительства Т-аллеля с ПЭ оценивали по отношению шансов (OR) с 95% доверительным

интервалом (ДИ). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали в контрольной группе.

Связь rs4769613 с ангиогенными показателями в группе ПЭ оценивали методом многофакторной линейной регрессии после логарифмического преобразования sFlt-1, PlGF и отношения sFlt-1/PlGF. В модель включали носительство Т-аллеля (CT+TT), срок гестации, возраст, ИМТ и клиническую тяжесть ПЭ. Результаты представлены как exp(β), отражающее отношение скорректированных геометрических средних, с 95% ДИ. В скорректированный анализ вошли все 50 пациенток с ПЭ.

Учитывая вторичный исследовательский характер анализа и взаимосвязь компонентов ангиогенного профиля, поправку на множественные сравнения не применяли. Значения p интерпретировали с учетом величины эффекта и 95% ДИ. Критический уровень статистической значимости составлял $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1. Как видно из таблицы 1, возраст и ИМТ статистически значимо не различались. Отягощенный акушерский анамнез имели 26 из 50 (52,0%) пациенток с ПЭ и 4 из 30 (13,3%) женщин контрольной группы ($p=0,0007$). Срок гестации женщин обеих групп на момент обследования существенно различался: 32,0 (30,0–33,8) недели при ПЭ и 38,0 (38,0–39,0) недели в контрольной группе ($p<0,000001$). В связи с этим, количественные ангиогенные показатели между группами ПЭ и контроля напрямую не сопоставлялись как основной аналитический результат. Связь генотипа с ними оценивали внутри группы ПЭ с последующей корректировкой по сроку гестации. Артериальное давление и протеинурия, ожидаемо, были выше при ПЭ.

Таблица 1.

Клиническая характеристика групп, Me (Q1–Q3)

Показатель	Контроль, n=30	ПЭ, n=50	p
Возраст, лет	29,5 (24,5–32,8)	28,5 (24,0–32,8)	0,803
ИМТ, кг/м²	26,04 (23,39–29,93)	26,58 (23,76–29,52)	0,630
Срок гестации, нед.	38,0 (38,0–39,0)	32,0 (30,0–33,8)	<0,000001
САД, мм рт. ст.	110 (100–118,8)	160 (140–168,8)	<0,000001
ДАД, мм рт. ст.	70 (60–80)	100 (90–110)	<0,000001
Белок в моче, г/л	0	3,60 (0,83–4,38)	<0,000001
Отягощенный акушерский анамнез (ОАА), n (%)	4 (13,3%)	26 (52,0%)	0,0007

Анализ распределения генотипов rs4769613 показал, что в контрольной группе генотип CC выявлен у 15 (50,0%), CT - у 13 (43,3%), TT - у 2 (6,7%) женщин. При умеренной ПЭ соответствующие показатели составили 4 (20,0%), 10 (50,0%) и 6 (30,0%), при тяжелой ПЭ - 4 (13,3%), 16 (53,3%) и 10 (33,3%) соответственно.

Таблица 2.

Распределение rs4769613 гена FLT1

Генотип	Контроль, n=30	Умеренная ПЭ, n=20	Тяжелая ПЭ, n=30
CC	15 (50,0%)	4 (20,0%)	4 (13,3%)
CT	13 (43,3%)	10 (50,0%)	16 (53,3%)
TT	2 (6,7%)	6 (30,0%)	10 (33,3%)
CT+TT	15 (50,0%)	16 (80,0%)	26 (86,7%)

При объединении пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ носительство Т-аллеля (CT+TT) было выявлено у 42 из 50 (84,0%) женщин, тогда как в контрольной группе - у 15 из 30 (50,0%). Носительство Т-

аллеля было ассоциировано с ПЭ: OR=5,25 (95% ДИ 1,85–14,87; p=0,0019). Распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (p=0,714). При этом частота носительства Т-аллеля (CT+TT) у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ составила 80,0 и 86,7% соответственно и статистически значимо не различалась (p=0,697).

Связь rs4769613 с количественными ангиогенными показателями оценивали отдельно у 50 пациенток с ПЭ, сравнивая носительниц генотипа CC с носительницами Т-аллеля (CT+TT). Такой внутригрупповой анализ уменьшает влияние выраженного различия срока гестации между основной и контрольной группами. Многофакторный анализ дополнительно корректировали с учетом срока гестации.

Таблица 3.

Ангиогенные показатели у пациенток с преэклампсией в зависимости от rs4769613 FLT1, Me (Q1–Q3)

Показатель	CC, n=8	CT+TT, n=42	p
sFlt-1, пг/мл	10 465 (8 878–12 358)	12 730 (10 953–16 090)	0,028
PlGF, пг/мл	295,5 (245,5–345,5)	154,0 (109,0–199,5)	0,0001
sFlt-1/PlGF	36,30 (35,30–37,88)	96,17 (69,89–138,36)	<0,000001

Как видно из таблицы 3, в группе ПЭ у носительниц Т-аллеля (CT+TT) медиана sFlt-1 была выше, а PlGF ниже, чем при генотипе CC. Наиболее выраженное различие наблюдалось для интегрального показателя ангиогенного дисбаланса - отношения sFlt-1/PlGF: 96,17 (69,89–138,36) против 36,30 (35,30–37,88), то есть было примерно в 2,65 раза выше.

После корректировки по сроку гестации, возрасту, ИМТ и клинической тяжести ПЭ носительство Т-аллеля (CT+TT) оставалось связано с более низким PlGF и более высоким отношением sFlt-1/PlGF. Для sFlt-1 наблюдалась ассоциация в сторону повышения (exp(β)=1,49; 95% ДИ 1,00–2,22; p=0,048), при этом нижняя граница 95% ДИ соответствовала отсутствию эффекта (таблица 4).

Таблица 4.

Связь носительства Т-аллеля rs4769613 с ангиогенными показателями

Исход	exp(β)	95% ДИ	p
sFlt-1	1,49	1,00–2,22	0,048
PlGF	0,47	0,36–0,61	<0,000001
sFlt-1/PlGF	3,17	2,26–4,44	<0,000001

Примечание: линейная регрессия логарифмированных исходов; exp(β) - отношение скорректированных геометрических средних для CT+TT относительно CC.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной результат исследования получен при анализе пациенток внутри группы ПЭ. У носительниц Т-аллеля rs4769613 (CT+TT) отношение sFlt-1/PlGF было существенно выше, а PlGF ниже, чем у пациенток с генотипом CC. После учета срока гестации, возраста, ИМТ и тяжести преэклампсии эти связи сохранялись. Для sFlt-1 направление эффекта было сходным, но после корректировки результат находился у границы принятого уровня статистической значимости (p=0,048), поэтому его следует интерпретировать осторожнее. Малое число пациенток с генотипом CC (n=8) также ограничивает устойчивость многопараметрических оценок.

Результат для материнского rs4769613 не противоречит тому, что наиболее воспроизводимые сигналы FLT1 в крупных генетических исследованиях были получены для фетального или плацентарного генома. McGinnis и соавт. выявили rs4769613 в GWAS фетального генома [6], а Kikas и соавт. показали ассоциацию плацентарного C-аллеля с ПЭ, не подтвердив сопоставимый эффект для материнского генотипа [4]. Следовательно, обнаруженная нами ассоциация Т-аллеля относится именно к материнскому генотипу в данной выборке и не может быть экстраполирована на фетальный или плацентарный геном.

Дополнительный контекст дают данные Mack и соавт.: варианты enhancer-региона FLT1 были связаны с динамикой sFLT1 и отношения sFLT1/PlGF, однако эффекты в основном относились к фетальному геному или были для него сильнее [5]. В японской выборке Ohwaki и соавт. статистически значимой ассоциации rs4769613 с ПЭ и влияния этого варианта на материнский sFlt-1 не выявили [8]. Различия между исследованиями могут отражать как источник генетического материала, так и популяционную неоднородность; и наша выборка недостаточна для разграничения этих факторов.

В настоящей работе новым аналитическим элементом является индивидуальное сопоставление материнского rs4769613 с sFlt-1, PlGF и их отношением непосредственно у пациенток с ПЭ. Наиболее убедительным оказался результат для отношения sFlt-1/PlGF: нескорректированная медиана была примерно в 2,65 раза выше у носительниц CT+TT, а в регрессионной модели отношение скорректированных геометрических средних составило 3,17 (95% ДИ 2,26–4,44; p<0,000001). Этот показатель объединяет изменения обоих компонентов ангиогенного баланса и в данной выборке демонстрировал наиболее выраженную связь с генотипом.

Ранее эта исследовательская группа описала ангиогенные показатели при истинной ПЭ и COVID-19-ассоциированном преэклампсияподобном синдроме [3]. Текущий анализ отвечает на отдельный вопрос и не включает пациенток с COVID-19: оценивается связь материнского генетического варианта FLT1 с выраженностью ангиогенного дисбаланса при уже сформировавшейся ПЭ.

Исследование имеет несколько ограничений. Выборка относительно невелика и сформирована в одном центре; среди пациенток с ПЭ генотип CC имели только 8 женщин. Отсутствовали парное материнско-фетальное или плацентарное генотипирование и независимая репликационная когорта. Кроме того, анализ является вторичным, а поправка на множественные сравнения не применялась, поэтому результаты следует рассматривать как требующие подтверждения. Существенное различие срока гестации между ПЭ и контролем ограничивает прямое межгрупповое сопоставление ангиогенных маркеров; по этой причине ключевой анализ проводили внутри группы ПЭ с корректировкой по сроку гестации. ОАА не включали в основную многофакторную модель из-за риска переобучения при малом числе носительниц CC; в проверочной модели с добавлением ОАА основной эффект rs4769613 сохранялся, а ОАА не был независимо связан с sFlt-1, PlGF или отношением sFlt-1/PlGF. Наблюдательный характер исследования не позволяет делать вывод о причинном влиянии rs4769613 на продукцию sFlt-1 или развитие ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованной выборке женщин узбекской популяции носительство T-аллеля rs4769613 гена FLT1 чаще выявлялось при ПЭ, чем при физиологическом течении беременности. Внутри группы ПЭ материнский rs4769613 был связан с выраженностью ангиогенного дисбаланса: наиболее устойчивые скорректированные ассоциации получены для более низкого PlGF и более высокого отношения sFlt-1/PlGF у носительниц CT+TT. Для sFlt-1 скорректированная связь была пограничной по уровню статистической значимости. Ассоциации rs4769613 с клинической тяжестью ПЭ не было установлено. Учитывая ограниченный объем выборки, особенно небольшое число пациенток с генотипом CC, а также вторичный характер анализа, полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Настоящая работа представляет собой вторичный анализ ранее сформированной клинико-лабораторной базы. Все участницы до включения в исходное исследование подписали письменное добровольное информированное согласие на участие, забор биологического материала и проведение молекулярно-генетических исследований. В период формирования исходной базы локальный этический комитет в учреждении не функционировал. Авторы указывают это обстоятельство как ограничение этического сопровождения исходного исследования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет личных средств исследователя.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Каримова - сбор клинического материала, формирование базы данных, проведение исследования, анализ и обобщение результатов, подготовка первоначального текста рукописи. Ф.П. Нишанова - разработка концепции исследования, методология, интерпретация полученных результатов и научное редактирование. Т.Р. Хегай - молекулярно-генетическая методология, интерпретация генетических результатов и критический пересмотр соответствующего раздела рукописи. Все авторы ознакомились с окончательным вариантом статьи и одобрили его.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burwick R.M., Rodriguez M.H. Angiogenic Biomarkers in Preeclampsia // Obstetrics & Gynecology. 2024. Vol. 143, No. 4. P. 515–523. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005532.

2. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications // BMJ. 2019. Vol. 366. l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381.

3. Каримова Л.А. Результаты изучения содержания иммунофенотипических показателей FLT1, sFlt-1 и PLGF в сыворотке крови у беременных с COVID-19 и COVID-19-ассоциированным симптомокомплексом преэклампсии // Вестник ТМА. 2025. № 9(1). С. 189–192.

4. Kikas T., Inno R., Ratnik K., Rull K., Laan M. C-allele of rs4769613 Near FLT1 Represents a High-Confidence Placental Risk Factor for Preeclampsia // Hypertension. 2020. Vol. 76, No. 3. P. 884–891. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15346.

5. Mack J.A., Sovio U., Day F.R., et al. Genetic Variants Associated With Preeclampsia and Maternal Serum sFLT1 Levels // Hypertension. 2025. Vol. 82, No. 5. P. 839–848. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23400.

6. McGinnis R., Steinthorsdottir V., Williams N.O., et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia // Nature Genetics. 2017. Vol. 49, No. 8. P. 1255–1260. DOI: 10.1038/ng.3895.

7. Nguyen Thanh T., NguyenVu P.T., LeThi Q.A., PhanThi T.N., Ha T.M.T. Association between Maternal and Fetal Genetic Variants and Preeclampsia: Evidence from a Meta-Analysis // Current Issues in Molecular Biology. 2024. Vol. 46, No. 8. P. 8282–8300. DOI: 10.3390/cimb46080489.

8. Ohwaki A., Nishizawa H., Kato A., et al. Placental Genetic Variants in the Upstream Region of the FLT1 Gene in Preeclampsia // Journal of Reproduction & Infertility. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 240–246. DOI: 10.18502/jri.v21i4.4325.

9. Steinthorsdottir V., McGinnis R., Williams N.O., et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women // Nature Communications. 2020. Vol. 11. Article 5976. DOI: 10.1038/s41467-020-19733-6.

10. Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia // Pregnancy Hypertension. 2022. Vol. 27. P. 42–50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.

ОДНИ ДАННЫЕ, ДВЕ ПРАВДЫ: ПОЧЕМУ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ ПОКАЗЫВАЮТ AUC 0,95 ТАМ, ГДЕ ЕГО НЕТ

К. Билолов[1], М. Музаффарова[1], М. Иргашев[1]

[1] Центр репродукции Doctor-D IVF, Ташкент; Международный университет Kimyo, Ташкент

Аннотация

Цель. Выяснить, откуда берётся разрыв между дискриминацией, которую сообщают прогностические модели ВРТ (AUC 0,85–0,98), и той, что достижима в действительности, — и измерить вклад каждого источника. Дизайн. Ретроспективный анализ клинического регистра ВРТ с многократной перекрёстной оценкой одной и той же модели при разных схемах валидации, факторным разложением источников завышения и синтетической репликацией механизма на данных с заведомо известной истиной. Материал. 2331 цикл ВРТ (2022–2025), из них 735 циклов с переносом эмбриона; 18 предикторов; исход — клиническая беременность, подтверждённая УЗИ. Основные показатели. AUC при случайной кросс-валидации и при временной валидации; вклад отдельных методологических практик (значения Шепли); наклон калибровочной кривой; доля пар, получивших ложно высокий прогноз. Результаты. Одна и та же модель на одних и тех же данных давала AUC 0,953 при случайной кросс-валидации и 0,668 при временной валидации — разрыв 0,285. Из этого разрыва 72 % приходилось на саму схему валидации, и её вклад рос вместе с гибкостью модели: 0,085 у логистической регрессии, 0,155 у случайного леса, 0,185 у градиентного бустинга. При честной валидации калибровка распадалась: наклон 0,278, а отдельным парам модель присваивала вероятность беременности 1,000 при фактической частоте 0,902. В синтетическом эксперименте с известной истиной завышение появлялось только тогда, когда одновременно присутствовали дрейф частоты исхода и «отпечаток эпохи» в признаках (+0,096; 95 % ДИ 0,013–0,187); порознь ни одно из условий эффекта не давало. Единственная опубликованная работа с истинной временной валидацией того же исхода сообщает AUC 0,647 — практически наш результат. Заключение. Разница между 0,95 и 0,67 создаётся не данными, а способом, которым модель проверяют. Пока в отчётности не появятся временная валидация и явная оценка калибровки, опубликованные показатели в этой области следует читать как верхнюю границу, а не как оценку.

Ключевые слова: ВРТ, машинное обучение, валидация, временной дрейф, калибровка, значения Шепли.

ВВЕДЕНИЕ

Пара, пришедшая на консультацию перед переносом эмбриона, задаёт один вопрос: каковы наши шансы. Прогностические модели существуют, чтобы на этот вопрос отвечать, и за последнее десятилетие в репродуктологии их опубликованы десятки — с площадью под ROC-кривой (AUC) от 0,85 до 0,98 [1–3]. Цифры такого порядка означали бы, что исход цикла почти детерминирован набором рутинных клинических переменных.

Он не детерминирован. Крупнейший на сегодня анализ 469 моделей и 1603 внешних валидаций показывает, что разброс AUC при переносе модели в новую популяцию неустраним и составляет не менее 0,1 независимо от того, сколько валидаций проведено ранее [4]. В самой репродуктологии работы, где модель проверяли на данных, не участвовавших в обучении, сообщают AUC около 0,60–0,65 — так, пятьдесят реплик одной и той же нейросети для отбора эмбрионов дали среднюю AUC 0,60 и расходились в ранжировании настолько, что согласованность составила лишь 0,35 по Кендаллу [15]. Обзор 30 исследований в этой области фиксирует, почему так происходит: подавляющее большинство ограничены одной клиникой, работают с непубличными данными и проверяют модель случайным разбиением выборки [2].

Разрыв между 0,95 и 0,62 обычно объясняют различиями в популяциях, объёме выборки или качестве данных — то есть тем, что меняется от исследования к исследованию. Но эти объяснения невозможно

проверить, сравнивая чужие публикации между собой: слишком много переменных меняется одновременно, и модели предсказывают разные исходы — живорождение, клиническую беременность, качество эмбрионов.

Мы решили задать вопрос иначе. Что если взять одни данные, один исход, одну модель — и поменять только одно: способ, которым модель проверяют? Тогда всё, что изменится в результате, будет следствием этого единственного решения.

Изменилось многое. AUC упал с 0,953 до 0,668. Ниже мы разбираем, из чего этот разрыв состоит, воспроизводим механизм на синтетических данных, где правильный ответ известен заранее, и показываем, во что такая модель обошлась бы парам, если бы её внедрили.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные и определение исхода

Мы использовали клинический регистр ВРТ одного центра: 2331 запись за 2022–2025 гг., 2328 уникальных пациентов. Исходом служила клиническая беременность, подтверждённая визуализацией плодного яйца при ультразвуковом исследовании.

Прежде чем строить модель, мы проверили сам исход. Значения совпали с числом визуализированных плодных мешков в 550 случаях из 556 положительных, а биохимические беременности были отнесены к отдельной категории (n = 31) и не смешивались с клиническими. Определение исхода в этом регистре корректно.

Проверка структуры данных дала результат, который определил весь дальнейший анализ (табл. 1). Среди циклов с зарегистрированным исходом 247 оказались циклами freeze-all: эмбрионы получены и заморожены, перенос не выполнялся. Частота беременности в этой группе — ровно ноль, и не может быть иной. Беременность там невозможна не потому, что лечение не сработало, а потому, что переноса не было. В регистре эти циклы записаны так же, как неудачные переносы.

Таблица 1. Структура регистра по типам циклов

Тип цикла	N (с исходом)	Частота беременности
Криоперенос (FET)	688	0,772
Свежий перенос	47	0,532
Freeze-all (переноса не было)	**247**	**0,000**
Тип не установлен	48	0,229

Мы называем такие наблюдения структурными нулями. Единицей анализа мы приняли цикл с переносом эмбриона (N = 735), а для основных расчётов ограничились циклами с периодом наблюдения не менее 12 месяцев (N = 676).

Предикторы

Из 63 исходных переменных мы отобрали 18. Исключены переменные с нулевой дисперсией, с долей пропусков выше 70 %, мультиколлинеарные производные и — отдельно — все переменные, измеряемые после начала лечения: число полученных ооцитов, зрелых ооцитов, оплодотворённых 2PN, перенесённых эмбрионов. Последние повышают AUC, но знать их к моменту консультации невозможно, а значит модель, их использующая, отвечает не на тот вопрос, который задаёт пара.

Схемы валидации

Мы оценили одну и ту же модель четырьмя способами: случайной 5-кратной кросс-валидацией (то, как это делают в большинстве публикаций), блочной кросс-валидацией по календарным месяцам, временным hold-out и скользящим окном с четырьмя последовательными отсечками (квантили 0,50; 0,60; 0,70; 0,80). Модели: градиентный бустинг, случайный лес, логистическая регрессия.

Гиперпараметры были заданы заранее и не подбирались отдельно под каждую схему. Это существенно: иначе часть разрыва можно было бы списать на настройку, а не на саму валидацию.

Разложение разрыва

Чтобы понять, какая доля разрыва чем создана, мы построили полный факторный дизайн 2×2×2 по трём решениям аналитика: включать ли структурные нули, включать ли незрелые циклы, использовать ли случайную валидацию вместо временной. Вклады рассчитаны через значения Шепли, поскольку они, в отличие от последовательного исключения факторов, не зависят от порядка и суммируются точно. Формально это эквивалентно функциональному ANOVA-разложению [5]; свойство точной аддитивности мы проверяли численно для каждой модели.

Синтетическая репликация

Наблюдательные данные не позволяют доказать механизм — только показать его следы. Поэтому мы сгенерировали данные, в которых истинный сигнал задан нами (AUC ≈ 0,65), и включали по отдельности и совместно два условия: дрейф частоты исхода во времени и «отпечаток эпохи» — систематический временной сдвиг распределений шести из восемнадцати признаков. Каждая из четырёх комбинаций воспроизведена 600 раз.

Частота беременности при неполной регистрации исхода

Исход зарегистрирован не для всех переносов, поэтому наблюдаемую частоту нельзя считать оценкой истинной. Мы применили частичную идентификацию по Мански [6]: нижняя граница получается, если считать все незарегистрированные исходы неудачами, верхняя — если считать их успехами. Дополнительно рассчитан порог: какая доля незарегистрированных исходов должна быть неудачами, чтобы истинная частота попала в международный референсный диапазон.

Целевой аудит литературы

Мы не проводили систематический обзор и не претендуем на охват литературы. Задача была уже: найти работы, предсказывающие тот же исход — клиническую беременность, — и посмотреть, где оказываются те из них, где валидация была честной. Каждая работа верифицирована по DOI через PubMed: тип исхода, объём выборки, схема валидации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Признак, не содержащий медицины, даёт AUC 0,80

Если оставить структурные нули в выборке, модель получает возможность не предсказывать беременность, а угадывать, был ли перенос. Мы проверили, насколько этого достаточно: один бинарный индикатор «состоялся ли перенос эмбриона», без единой клинической переменной, даёт AUC = 0,797.

Эта величина не случайна. При доле структурных нулей среди контролей w_0 дискриминация не может опуститься ниже $(1 + w_0)/2$; при $w_0 = 0{,}613$ это 0,807 (рис. 1). Разложение статистики Манна–Уитни подтверждает источник: 67,6 % итогового AUC формируется сравнениями между стратами, а не внутри них.

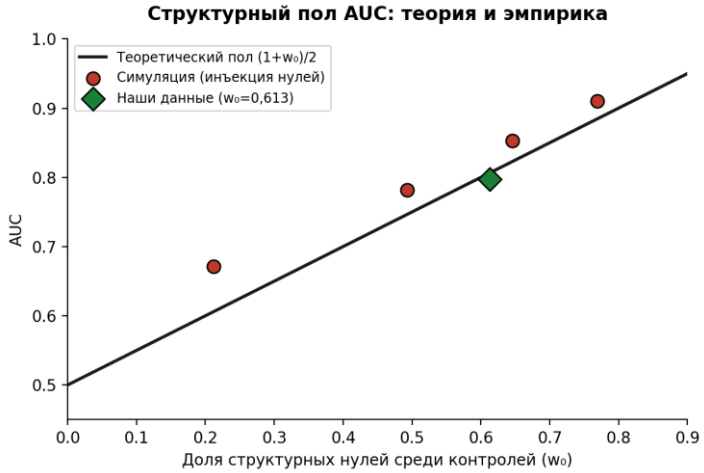


Рисунок 1. Нижняя граница AUC, создаваемая структурными нулями: теоретическая кривая, точки симуляции и положение наших данных.

Частота беременности растёт по годам, и признаки об этом знают

Частота клинической беременности в регистре монотонно росла: 0,590 в 2022 году, 0,748 в 2023, 0,791 в 2024, 0,832 в 2025. Клиническая практика за три года так не меняется; такой рост указывает на изменение того, как исходы попадают в регистр.

Само по себе это не создало бы проблемы для модели, если бы признаки не несли информации о времени. Они несут: по одним только предикторам год записи предсказывается с точностью 0,659 при базовой частоте мажоритарного класса 0,454.

0,953 и 0,668 — одна модель, одни данные

Переход от случайной кросс-валидации к валидации на будущих данных обрушил дискриминацию у всех трёх моделей (рис. 2). Наиболее устойчивая — случайный лес — дала 0,668 (SD 0,061 по четырём временным окнам) против 0,953 при стандартной практике.

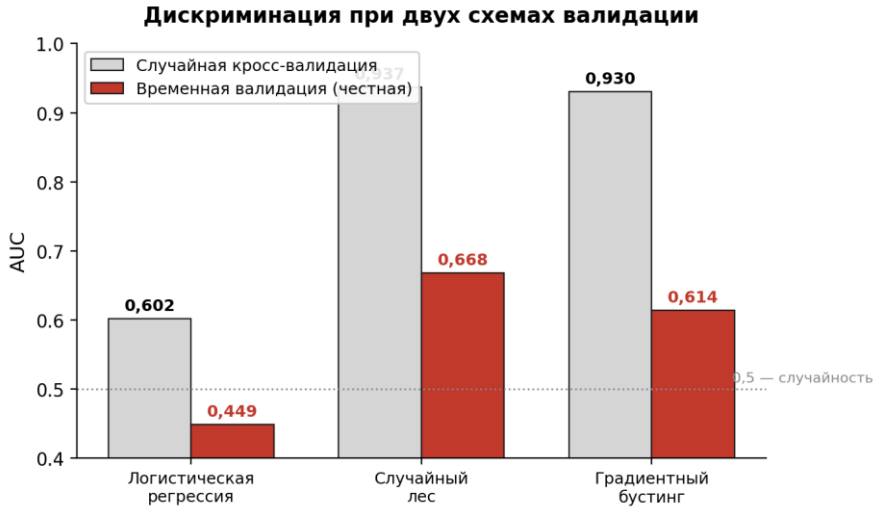


Рисунок 2. Дискриминация трёх моделей при случайной и временной валидации на одних и тех же данных.

Логистическая регрессия, обученная на ранних годах регистра, на позднем окне дала AUC 0,307. Это не просто отсутствие сигнала: ассоциации между предикторами и исходом сменили знак. Модель, обученная на прошлом этой клиники, на её же будущем работает хуже, чем подбрасывание монеты.

72 % разрыва создаёт схема валидации, и её вклад растёт с гибкостью модели

Разложение Шепли (табл. 2, рис. 3) показывает, что структурные нули вносят заметный, но не главный вклад. Главный вклад — сам способ проверки. И он тем больше, чем гибче модель: 0,085 у логистической регрессии, 0,155 у случайного леса, 0,185 у градиентного бустинга.

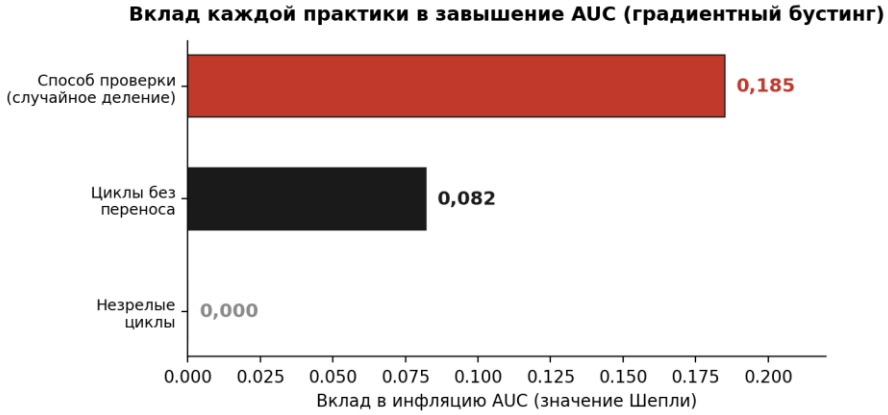


Рисунок 3. Вклад отдельных методологических решений в завышение AUC (градиентный бустинг).

Таблица 2. Разложение разрыва методом Шепли; сумма вкладов точно равна полному разрыву

Модель	Честный AUC	При стандартной практике	Разрыв	φ структурные нули	φ незрелые циклы	φ схема валидации
Логистическая регрессия	0,491	0,667	0,177	0,089	0,003	0,085
Случайный лес	0,745	0,938	0,193	0,064	−0,026	0,155
Градиентный бустинг	0,696	0,953	0,257	0,082	−0,010	0,185

Эта закономерность объясняет, почему проблема обострилась именно сейчас. Чем более гибкий алгоритм применяется, тем больше он выигрывает от возможности подсмотреть время — и тем выше цифра, которая попадает в публикацию.

Один из проверенных нами механизмов не подтвердился: включение незрелых циклов не влияет на разрыв (φ ≈ 0 у всех трёх моделей). Мы приводим этот отрицательный результат, поскольку он сужает круг объяснений.

Модель обещала бы гарантию 44 парам

Дискриминация — не единственное, что распадается при честной валидации. Наклон калибровочной кривой составил 0,278 при идеальном значении 1,0; пересечение 0,675; Brier 0,133; ICI 0,117 (рис. 4).

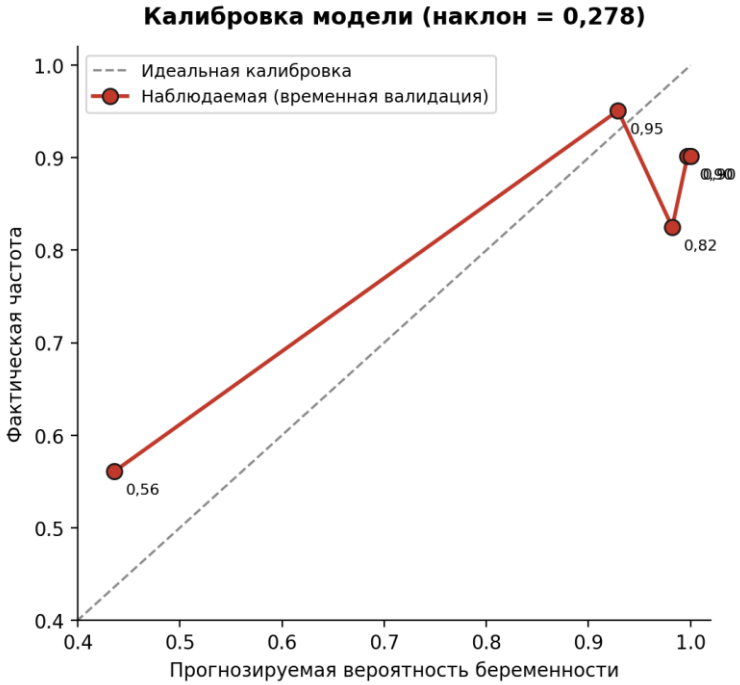


Рисунок 4. Калибровочная кривая при временной валидации.

Что это значит в кабинете врача. Ста тридцати семи парам эта модель присвоила вероятность беременности 0,95 и выше; семнадцать из них (12,4 %) не забеременели. Сорока четырём парам она присвоила ровно 1,000 — то есть гарантию; четверо из них не забеременели. Пара, пришедшая после нескольких неудачных циклов, услышала бы, что на этот раз исход предрешён.

Завышение возникает только тогда, когда совпадают два условия

В синтетическом эксперименте, где истинный сигнал задан нами, ни дрейф частоты исхода, ни временной отпечаток в признаках по отдельности завышения не создавали: доверительные интервалы

включали ноль (табл. 3, рис. 5). Вместе они дали +0,096 (95 % ДИ 0,013–0,187). Сумма отдельных эффектов составляла −0,006 — то есть эффект целиком возникает из их сочетания, а не складывается из частей.

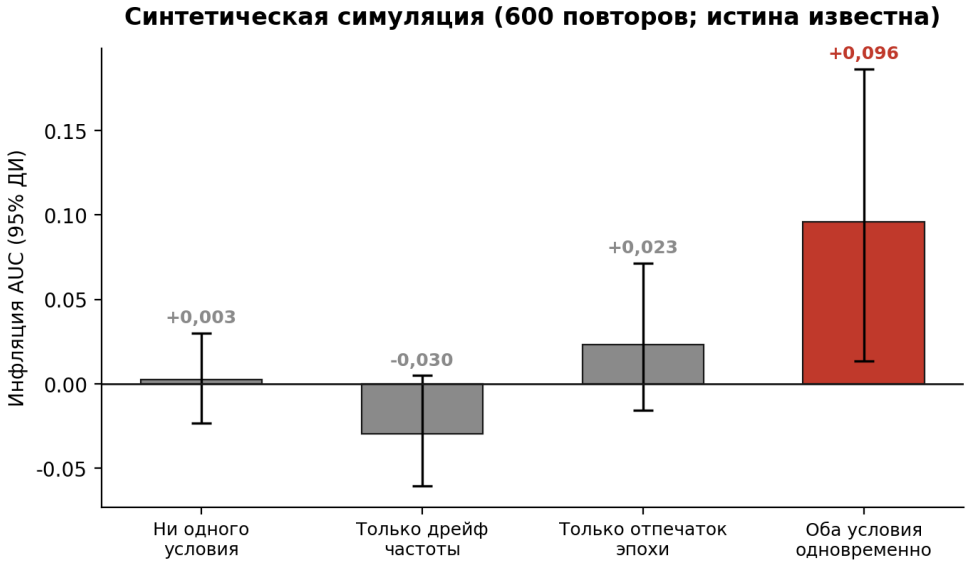


Рисунок 5. Завышение AUC в синтетическом эксперименте при разных сочетаниях условий (600 повторов, 95 % ДИ).

Таблица 3. Синтетический эксперимент с известной истиной (600 повторов)

Условие	Завышение AUC	95 % ДИ	Отличие от нуля
Ни одного	+0,003	[−0,023; +0,030]	нет
Только дрейф частоты исхода	−0,030	[−0,061; +0,005]	нет
Только отпечаток эпохи	+0,023	[−0,016; +0,072]	нет
Оба условия	**+0,096**	**[+0,013; +0,187]**	**есть**

Формальный тест взаимодействия дал p = 0,038, но перцентильный доверительный интервал разности разностей включал ноль (−0,013; +0,187). Мы приводим оба результата: точечная оценка и три чистых отрицательных контроля говорят в пользу совместного действия условий, но строгим статистическим доказательством взаимодействия мы не располагаем.

Наблюдаемые 75,6 % и то, что за ними стоит

Частота клинической беременности на перенос в этом регистре — 75,6 %, вдвое выше европейских ориентиров. Мы не считаем эту величину оценкой результативности клиники, и вот почему: исход зарегистрирован лишь для 735 из 1855 переносов (39,6 %). Для 1120 переносов записи об исходе в базе нет.

Без единого предположения о том, что произошло с этими 1120 случаями, истинная частота лежит в границах от 30,0 % до 90,4 % (рис. 6). Более информативен порог: чтобы истинная частота попала в международный диапазон 40–50 % [7,8], среди незарегистрированных исходов должно быть от 67 до 83 % неудач. Структура поля исхода в регистре делает такой сценарий правдоподобным: в нём есть категории для прогрессирующей беременности, живорождения, биохимической беременности и выкидыша — и нет категории для ненаступившей беременности.

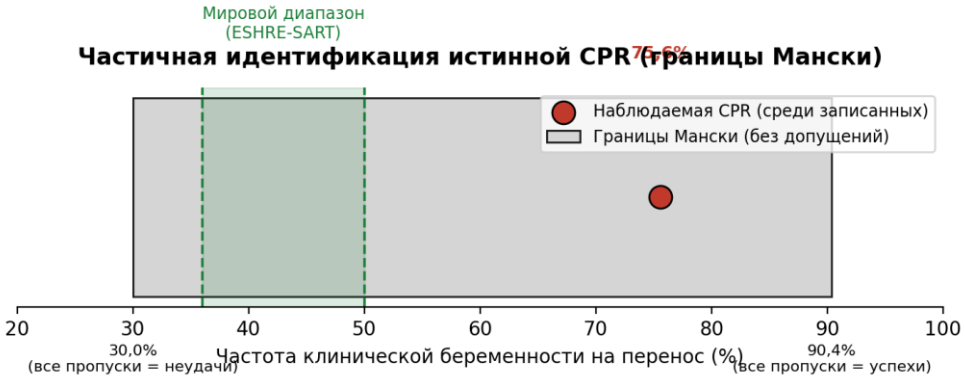


Рисунок 6. Границы для истинной частоты беременности при неполной регистрации исхода.

Единственная работа с истинной временной валидацией даёт 0,647

Среди семи верифицированных моделей, предсказывающих клиническую беременность, три использовали честную валидацию — наша, [9] и [10] — и дали AUC от 0,622 до 0,668 (медиана 0,647). Остальные четыре, где применялось случайное разбиение или схема не указана [1,3,16], дали от 0,722 до 0,953 (медиана 0,878; рис. 7). Группы не пересекаются.

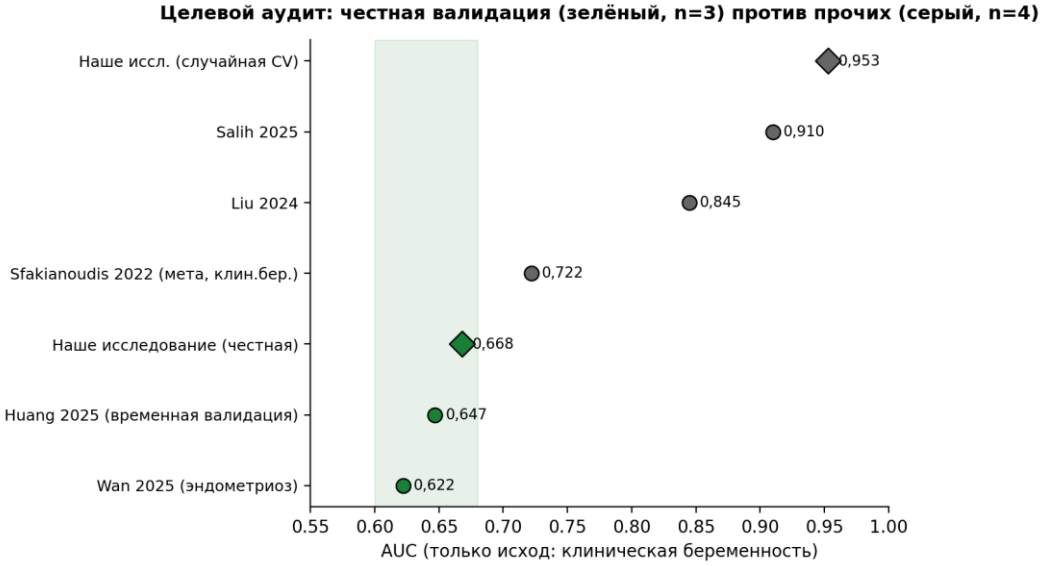


Рисунок 7. AUC опубликованных моделей клинической беременности в зависимости от схемы валидации.

Наиболее информативна работа [9]: модель обучена на когорте 2016–2021 гг. и проверена на пациентках, пролеченных в 2022 году, — то есть на когорте, отделённой по времени. Её AUC составил 0,647 при внутренней оценке 0,652. Наш честный результат — 0,668. Три независимые оценки сходятся в интервале 0,62–0,67.

В этой же работе обнаруживается деталь, уточняющая механизм. Внутренняя и временная валидации там почти совпали — при том, что у нас разрыв составил 0,285. Разница в том, как именно проводилось разбиение: авторы использовали однократное случайное деление 7:3, а не многократно повторяемую перемешанную кросс-валидацию. Похоже, что опасно не отсутствие временного контроля само по себе, а повторяемое перемешивание, при котором наблюдения соседних периодов раз за разом оказываются по разные стороны от границы обучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогностическая модель, показавшая AUC 0,95, выглядит как достижение. Наши данные говорят, что в этой области такая цифра чаще означает не силу модели, а способ, которым её проверяли.

Мы намеренно отказались от сравнения с чужими публикациями. Когда одно исследование сообщает 0,91, а другое 0,62, различаться может всё: популяция, исход, объём, набор предикторов, эпоха. Приписать разницу какому-то одному фактору невозможно. Поэтому мы сравнили модель с ней же самой: те же 676 циклов, тот же исход, тот же алгоритм, те же гиперпараметры — и единственное различие в том, перемешана выборка перед разбиением или упорядочена по времени. Разрыв составил 0,285.

Три источника этого разрыва мы измерили порознь. Структурные нули дают модели возможность угадывать факт переноса вместо биологии и создают нижнюю границу дискриминации, не зависящую ни от каких клинических данных. Дрейф частоты исхода отражает изменения в регистрации, а не в лечении. Наибольший вклад вносит взаимодействие схемы валидации с гибкостью модели, и это объясняет, почему в литературе высокие показатели сопровождают именно бустинг и ансамбли.

Синтетический эксперимент показал, что ни одного из условий по отдельности недостаточно. Это согласуется с наблюдением на регистре TAVI, где временная валидация не уступила случайной кросс-валидации: там частота исхода стабильна во времени, и подсматривать модели нечего [11]. Обвал происходит не всегда, а там, где данные дрейфуют.

Аналогичную задачу решали и в других областях. В почвоведении пространственная кластеризация образцов заставила перейти на блочную кросс-валидацию [12]. В антидопинговом анализе показано зеркальное явление: примесь скрытых позитивов в контрольной группе смещает AUC вниз, к 0,5 [13], — тогда как структурные нули смещают его вверх. В машинном обучении существует обширная литература по обнаружению дрейфа концепта [14]; наши результаты добавляют к ней уточнение, важное для клинических регистров: дрейф частоты исхода без соответствующего отпечатка в признаках к завышению не приводит, поэтому мониторинга дрейфа самого по себе недостаточно.

Практически всё сводится к одной строке кода. Между результатом 0,953 и результатом 0,668 на этих данных нет никакой разницы, кроме того, перемешана выборка перед разделением или отсортирована по дате.

Сильные стороны и ограничения

Главное преимущество этого дизайна в том, что он не оставляет места альтернативным объяснениям для основного результата: варьировалась ровно одна переменная. Механизм дополнительно воспроизведён там, где правильный ответ известен заранее, а разложение вкладов проверено на точную аддитивность. Мы приводим один отрицательный результат и один тест, не достигший строгой значимости, — оба остались в тексте.

Ограничения существенны. Исследование одноцентровое и ретроспективное; в анализ вошло 735 циклов с переносом. Тестовые выборки составляли от 136 до 204 наблюдений, и в двух из четырёх временных окон 95 % доверительный интервал включает 0,5 — в этих окнах мы не можем утверждать, что дискриминация вообще присутствует. Среднюю оценку 0,668 следует читать с учётом этой неопределённости.

Наблюдаемая частота беременности 75,6 % рассчитана среди 39,6 % переносов с зарегистрированным исходом и не является популяционной оценкой; частичная идентификация показывает совместимость данных с международными ориентирами, но не устраняет неопределённость. Целевой аудит охватывает семь верифицированных моделей и не заменяет систематический обзор; одна из работ честной группы выполнена на когорте с эндометриозом [10]. Значения Шепли приведены как точечные оценки без анализа их устойчивости к вариации разбиений. Закономерность «чем гибче модель, тем больше завышение» проверена на трёх классах алгоритмов; распространение на нейронные сети и стекинг требует отдельной работы. Внешней валидации нашей модели не проводилось.

Что делать на практике

Перед выбором схемы валидации на регистровых данных достаточно двух проверок, каждая занимает несколько минут. Первая: предсказывается ли время записи по признакам заметно лучше базовой частоты.

Вторая: меняется ли частота исхода между периодами. Если оба ответа утвердительны, случайная кросс-валидация даст завышенную оценку, и валидация должна быть временной.

Порядок здесь имеет значение. Структурные нули следует убрать до этих проверок, а не после: они создают собственную, не зависящую от времени дискриминацию и способны замаскировать временное завышение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На одних и тех же данных, для одного исхода и одной модели переход от общепринятой случайной кросс-валидации к валидации на будущих данных снижает AUC с 0,953 до 0,668. Разницу создаёт не качество данных, а порядок их разделения. Три независимые честные оценки в этой области — включая нашу — сходятся к 0,62–0,67, и именно эту величину следует считать реалистичной для прогноза клинической беременности по рутинным клиническим переменным.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Ретроспективный анализ обезличенных данных клинического регистра. [Заполнить: наименование этического комитета, номер протокола, дата одобрения; либо обоснование освобождения от экспертизы в соответствии с локальными требованиями.] Данные обезличены на этапе выгрузки; идентификация пациентов невозможна.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Обезличенные данные и код анализа могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору для переписки при соблюдении требований клиники-источника и законодательства о защите персональных данных.

ВКЛАД АВТОРОВ

К. Билолов — замысел исследования, статистический анализ, синтетический эксперимент, написание рукописи. Н. Музаффарова — сбор и курация клинических данных, клиническая интерпретация, редактирование. Р. Иргашев — клиническая экспертиза, верификация определений исходов, редактирование. Все авторы одобрили финальную версию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не получало специального финансирования. [Заполнить, если применимо.]

ЛИТЕРАТУРА

1. Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S., et al. Reporting on the Value of Artificial Intelligence in Predicting the Optimal Embryo for Transfer: A Systematic Review including Data Synthesis. Biomedicines. 2022;10(3):697. doi:10.3390/biomedicines10030697

2. AlSaad R., Malluhi Q., Janahi I., et al. Harnessing Artificial Intelligence to Predict Ovarian Stimulation Outcomes in In Vitro Fertilization: Scoping Review. J Med Internet Res. 2024;26:e53396. doi:10.2196/53396

3. Salih M., et al. Multinational machine learning model for clinical pregnancy prediction. Sci Rep. 2025;15. doi:10.1038/s41598-025-02076-x

4. van Leeuwen N., Steyerberg E.W., van Klaveren D., et al. Instability of the AUROC of Clinical Prediction Models. Stat Med. 2025;44(1). doi:10.1002/sim.70011

5. Hooker G. Generalized functional ANOVA diagnostics for high-dimensional functions of dependent variables. J Comput Graph Stat. 2007;16(3):709-732.

6. Manski C.F. Partial Identification of Probability Distributions. New York: Springer; 2003.

7. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): референсные значения частоты клинической беременности на перенос, 32-36%.

8. Society for Assisted Reproductive Technology (SART), национальный отчёт: частота клинической беременности на криоперенос у женщин до 35 лет, 45-50%.

9. Huang S., Tuerganbayi K., Wang J., et al. Machine learning-based preliminary screening tool for clinical pregnancy prediction: towards management of IVF/ICSI stages. Ann Med. 2025;57(1):2582245. doi:10.1080/07853890.2025.2582245

10. Wan X., et al. Machine learning prediction of clinical pregnancy in an endometriosis cohort undergoing IVF. Eur J Med Res. 2025. doi:10.1186/s40001-025-03113-1

11. Al-Farra H., et al. Temporal versus cross-validation of a machine-learning model in a national TAVI registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;100(5):879-889. doi:10.1002/ccd.30398

12. Piikki K., et al. Spatial cross-validation prevents overoptimistic assessment of machine-learning accuracy. Soil Use Manage. 2020;36. doi:10.1111/sum.12694

13. Hopker J.G., et al. Contaminated controls bias the ROC curve in anti-doping analytical strategies. Drug Test Anal. 2023;15. doi:10.1002/dta.3563

14. Gama J., Zliobaite I., Bifet A., Pechenizkiy M., Bouchachia A. A survey on concept drift adaptation. ACM Comput Surv. 2014;46(4):44.

15. Thirumalaraju P., et al. Stability and reliability of artificial intelligence models in embryo selection for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2025;125(2):277-286. doi:10.1016/j.fertnstert.2025.08.021

16. Liu Y., et al. Voting ensemble model for clinical pregnancy prediction after IVF. Hum Fertil (Camb). 2024;27. doi:10.1080/14647273.2024.2422918

EKTOPIK HOMILADORLIK ASORATLAR TAHLILI

Kayumova Dilrabo Talmasovna
Tibbiyot fanlar doktori, professor,
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston
Tinchlikova Saodat Shavkat qizi
magistr talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

Annotatsiya

Maqolada reproduktiv yoshdagi ayollarda ektopik homiladorlikning asosiy asoratlari tahlil qilingan. Retrospektiv usulda 50 nafar bemorning kasallik tarixi o‘rganildi. Eng ko‘p uchragan asoratlar — bachadon nayining yorilishi, gemoperitoneum, anemiya va gemodinamik buzilishlar aniqlandi. Kasallikning og‘ir kechishi asosan kech tashxis qo‘yish bilan bog‘liq bo‘ldi. Natijalar ektopik homiladorlikni erta aniqlash va o‘z vaqtida davolash asoratlarning oldini olishda muhimligini ko‘rsatdi.

Kalit so‘zlar: ektopik homiladorlik, asoratlar, gemoperitoneum, bachadon nayining yorilishi, anemiya.

Аннотация

В статье проанализированы основные осложнения внематочной беременности у женщин репродуктивного возраста. Ретроспективно изучены истории болезни 50 пациенток. Выявлены наиболее частые осложнения: разрыв маточной трубы, гемоперитонеум, анемия и гемодинамические нарушения. Тяжёлое течение заболевания преимущественно связано с поздней диагностикой. Результаты подчёркивают важность раннего выявления и своевременного лечения внематочной беременности.

Ключевые слова: внематочная беременность, осложнения, гемоперитонеум, разрыв маточной трубы, анемия.

Abstract

The article analyzes the main complications of ectopic pregnancy in women of reproductive age. Medical records of 50 patients were retrospectively reviewed. The most common complications were tubal rupture, hemoperitoneum, anemia, and hemodynamic disturbances. Severe disease was mainly associated with delayed diagnosis. The results emphasize the importance of early detection and timely treatment of ectopic pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy, complications, hemoperitoneum, tubal rupture, anemia.

Kirish. Ektopik homiladorlik (EH) — urug‘langan tuxum hujayraning bachadon bo‘shlig‘idan tashqarida implantatsiya qilinishi va rivojlanishi bilan xarakterlanadigan patologik holat bo‘lib, AQShda barcha homiladorliklarning taxminan 1–2% ini tashkil etadi. Ushbu holat hayot uchun xavf tug‘diradi va homiladorlik bilan bog‘liq o‘limlarning qariyb 2,7% iga sabab bo‘ladi [5].

EH larning aksariyati (taxminan 97%) bachadon naylarida joylashadi va ko‘pincha ularning strukturaviy yoki funksional buzilishlari bilan bog‘liq bo‘ladi [3, 4]. Bunday patologik o‘zgarishlar oldingi infeksiyalar (xususan, gonoreya yoki xlamidioz), bachadon naylarida o‘tkazilgan jarrohlik aralashuvlar (jumladan sterilizatsiya), avvalgi EH yoki intrauterin rivojlanish davrida diyetilstilbestrol ta’siriga uchrash bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, bachadon ichi vositalar (BIV) fonida yuzaga kelgan homiladorlik yoki faqat progesteronli kontratseptivlardan foydalanish ham xavf omillari sifatida qaraladi [5, 7].

Kam uchraydigan hollarda EH bachadon naylaridan tashqarida — bachadon bo‘yni, tuxumdon, qorin bo‘shlig‘i, bachadon burchagi (kornuasi) yoki kesar kesish chandiqlari sohasida rivojlanishi mumkin [5]. Bunday lokalizatsiyalar odatda klassik xavf omillari bilan kamroq bog‘liq bo‘lib, tashxis qo‘yish va davolash jarayonini murakkablashtiradi. Har qanday holatda ham erta aniqlash konservativ davolash imkoniyatlarini kengaytiradi va klinik natijalarni yaxshilaydi [5, 7].

Klinik jihatdan EH ko‘pincha pastki qorin sohasidagi og‘riq (odatda bir tomonlama) va vaginal qon ketish bilan namoyon bo‘ladi. Shu bilan birga, bosh aylanishi, hushdan ketish, yelka og‘rig‘i yoki keskin tos og‘rig‘i kabi belgilar bachadon nayining yorilishi bilan bog‘liq og‘ir holatlardan dalolat berishi mumkin. Biroq ushbu simptomlar boshqa patologiyalar — masalan, normal bachadon ichidagi erta homiladorlik, spontan abort, tuxumdon kistasining yorilishi yoki appenditsit bilan o‘xshash bo‘lishi mumkin [6]. Shu sababli differensial diagnostika murakkab bo‘lib, to‘g‘ri tashxis qo‘yish uchun tezkor va kompleks tekshiruv zarur [5, 7].

Davolashning asosiy maqsadi reproduktiv funksiyani maksimal darajada saqlab qolish, tashxis aniqligini oshirish va bemorga psixologik yordam ko‘rsatishdan iborat. Davolash taktikasi bemorning umumiy holati, ektopik homiladorlikning joylashuvi, β-hCG darajasi va ultratovush tekshiruvi natijalariga qarab belgilanadi. Davolash usullari kuzatuv taktikasidan tortib medikamentoz yoki jarrohlik aralashuvgacha bo‘lishi mumkin. Ayrim hollarda metotreksat bilan konservativ davolash samarali bo‘lib, ayniqsa kasallik erta bosqichda aniqlanganda qo‘llaniladi. Biroq yuqori β-hCG darajasi, katta o‘lchamli hosila yoki embrion vizualizatsiya qilingan holatlarda medikamentoz davolash samaradorligi pasayadi. Murakkab yoki yorilgan holatlarda esa odatda shoshilinch jarrohlik aralashuvi talab etiladi [1].

Zamonaviy diagnostika imkoniyatlari kengayganiga qaramay, EH ni erta aniqlash hanuz dolzarb muammo bo‘lib qolmoqda. Shu bois ushbu patologiyada asoratlarning rivojlanish mexanizmlarini o‘rganish va ularning klinik ahamiyatini baholash muhim ilmiy va amaliy ahamiyat kasb etadi.

Maqsad. EH da asoratlarning rivojlanishiga ta’sir etuvchi klinik, laborator va instrumental omillarni aniqlash, ularning uchrash chastotasini baholash va asoratlarning oldini olishda erta diagnostikaning ahamiyatini asoslash.

Material va metodlar. Ushbu tadqiqot EH tashxisi qo‘yilgan bemorlarda retrospektiv tahliliy kuzatuv sifatida olib borildi. Tadqiqot Toshkent davlat tibbiyot universiteti ko‘p tarmoqli klinikasining ginekologiya bo‘limida statsionar sharoitda davolangan bemorlar ma’lumotlari asosida amalga oshirildi. Tadqiqotga 30 nafar reproduktiv yoshdagi (27–34 yosh) ayol jalb qilindi. Bemorlarning o‘rtacha yoshi 30,5±2,3 yilni tashkil etdi. Barcha bemorlarda tashxis klinik belgilar, laborator va instrumental tekshiruvlar hamda operativ usul orqali tasdiqlandi. Bemorlarda kasallikni klinik kechishiga qarab ikki guruhga ajratildi:

Asosiy guruh (n=12) — asoratlar bilan kechgan bemorlar (gemoperitoneum, nay yorilishi, gemorragik shok).

Nazorat guruh (n=18) — asoratsiz kechgan bemorlar (rivojlanayotgan).

Bemorlarning shikoyatlari (qorin pastki qismida og‘riq, vaginal qon ketish, amenoreya), akusherlik-ginekologik anamnezi (oldingi abortlar, yallig‘lanish kasalliklari, operatsiyalar) va umumiy klinik holati baholandi. Ginekologik ko‘rik o‘tkazildi. Qonda β-hCG darajasi aniqlanib, homiladorlikning rivojlanishiga mosligi baholandi.

Umumiy qon tahlili orqali gemoglobin darajasi va yallig‘lanish ko‘rsatkichlari o‘rganildi. Barcha bemorlarda transvaginal ultratovush tekshiruv (UTT) o‘tkazilib, bachadon bo‘shlig‘ida homila tuxumining mavjudligi yoki yo‘qligi hamda ortiqlar sohasida patologik hosilalar aniqlangan. Bemorlarda tashxisni tasdiqlash va davolash maqsadida laparoskopiya yoki laparotomiya amalga oshirildi. Operatsiya davomida EH ning joylashuvi, turi va asoratlari (gemoperitoneum, bachadon nayining yorilishi) aniqlanib, tashxis verifikatsiya qilindi.

Natijalar. Bemorlarning aksariyati reproduktiv faol yoshda bo‘lib, bu EH aynan fertil davrda yuqori uchrashini ko‘rsatadi. Asosiy, asoratli guruhda bemorlarning shifoxonaga murojaat qilish muddati kechroq bo‘lib, bu kasallikning og‘irlashgan shaklda aniqlanishiga olib kelgan.

Klinik belgilar ichida qorin og‘rig‘i yetakchi simptom bo‘lib, asoratli guruhda 100%, asoratsiz guruhda esa 83,3% hollarda kuzatildi (p=0.18). Amenoreya mos ravishda 91,7% va 77,8% hollarda (p=0.39), vaginal qon ketish esa 83,3% va 61,1% hollarda aniqlanib (p=0.21), statistik jihatdan ahamiyatli farq bermadi. Bu natijalar klinik simptomlarning yuqori uchrashiga qaramay, ularning diagnostik aniqligi cheklanganligini ko‘rsatadi.

β-hCG darajasi asoratli guruhda sezilarli darajada yuqori bo‘lib (3400±900 IU/L), asoratsiz guruhga (1900±600 IU/L) nisbatan statistik jihatdan ishonchli farq ko‘rsatdi (p=0.01). Bu kasallikning progresiv bosqichga o‘tganligini aks ettiradi.

Gemoglobin darajasi asoratli guruhda sezilarli darajada past (98±12 g/L), asoratsiz guruhda esa nisbatan yuqori (112±10 g/L) bo‘lib, farq statistik jihatdan ahamiyatli bo‘ldi (p=0.02). Bu ko‘rsatkich gemoperitoneum bilan bog‘liq qon yo‘qotishning muhim laborator belgisi hisoblanadi.

Leykotsitlar darajasi asoratli guruhda yuqori (12.5±2.1 ×10⁹/L), asoratsiz guruhda esa pastroq (9.2±1.8 ×10⁹/L) bo‘ldi (p=0.03). Ushbu ko‘rsatkichlar yallig‘lanish jarayoni va to‘qima destruksiyasining mavjudligini ko‘rsatadi.

Transvaginal ultratovush tekshiruvi orqali tashxis qo‘yish asoratsiz guruhda yuqoriroq bo‘lib (77,8%), asoratli guruhda 66,7% ni tashkil etdi (p=0.49). Bu natija asoratli bemorlarda kasallik kech bosqichda aniqlanganini ko‘rsatadi.

Asoratlar ichida gemoperitoneum eng ko‘p uchrab, 12 (40%) bemorda aniqlangan (p<0.001).

Ushbu holatlarning:

8 tasida bachadon nayining yorilishi

4 tasida nay aborti kuzatildi

Gemoperitenium bilan birgalikda gemorragik shok 4 (13,3%) bemorda qayd etildi, gemotransfuziyaga ehtiyoj sezildi va og‘ir klinik holat sifatida baholandi. Asoratlarning faqat asoratli guruhda uchrashi ularning kech diagnostika bilan bevosita bog‘liqligini ko‘rsatadi.

Xavf omillari tahlilida surunkali yallig‘lanish kasalliklari 60% bemorda aniqlanib, eng muhim xavf omili sifatida qayd etildi. Asoratli guruhda ushbu ko‘rsatkich yuqoriroq (75% ga nisbatan 50%), ammo statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi (p=0.18). Abortlar (20%), operatsiyalar (13,3%) va qayta ektopik homiladorlik (13,3%) ham muhim omillar bo‘lib, reproduktiv tizimdagi strukturaviy o‘zgarishlar bilan bog‘liq ekanligi aniqlandi.

Jarrohlik aralashuvlar ichida laparoskopiya ustun bo‘lib (76,7%), laparotomiya asosan og‘ir asoratli bemorlarda qo‘llanildi (23,3%). Bu minimal invaziv usullarning samaradorligini va ularning erta diagnostika sharoitida ustunligini ko‘rsatadi.

Xulosa. EH da o‘tkazilgan ushbu tadqiqot natijalari kasallikning klinik kechishi va asoratlar rivojlanishi tashxis qo‘yishning o‘z vaqtida amalga oshirilishiga bevosita bog‘liqligini ko‘rsatdi. Bemorlarning 40% ida gemoperitoneum aniqlanishi va uning bachadon nayining yorilishi hamda nay aborti bilan bog‘liqligi EH ning og‘ir va hayot uchun xavfli shakllarda kechishini tasdiqlaydi.

Laborator ko‘rsatkichlar ichida β-hCG darajasining asoratli guruhda sezilarli darajada yuqori bo‘lishi (p<0.05) kasallikning rivojlangan bosqichda aniqlanishini aks ettiradi, bu ko‘rsatgich albatta homiladorlik muddadi bilan bog‘liq. Shu bilan birga, gemoglobin darajasining pasayishi (p=0.02) va leykotsitozning aniqlanishi (p=0.03) ichki qon ketish va yallig‘lanish jarayonlari mavjudligini ko‘rsatib, asoratlarning muhim laborator markerlari sifatida baholanishi mumkin.

Klinik simptomlar (qorin og‘rig‘i, amenoreya va vaginal qon ketish) yuqori uchrashiga qaramay, ular bo‘yicha guruhlar o‘rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farq aniqlanmagan (p>0.05), bu esa EH ni faqat klinik belgilar asosida erta aniqlashning cheklanganligini ko‘rsatadi. Aksincha, instrumental va laborator diagnostika usullari muhim diagnostik ahamiyat kasb etadi.

Asoratlarning faqat asoratli guruhda uchrashi va yuqori statistik ishonchliligi (p<0.001) EH ning kech diagnostikasi asosiy xavf omili ekanligini yana bir bor tasdiqlaydi. Shuningdek, surunkali yallig‘lanish kasalliklarining yuqori uchrashi (60%) ushbu patologiyaning rivojlanishida yetakchi omil sifatida namoyon bo‘ldi.

Shunday qilib, EH da og‘ir asoratlarning oldini olish uchun kasallikni erta bosqichda aniqlash, β-hCG va transvaginal ultratovush tekshiruvlarini keng qo‘llash, shuningdek xavf guruhidagi bemorlarni faol monitoring qilish zarur. Ushbu yondashuvlar klinik natijalarni yaxshilash va hayot uchun xavfli holatlarning oldini olishda muhim ahamiyatga ega.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(3):e91–e103. doi:10.1097/AOG.0000000000002560. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002560
2. Barnhart K.T. Ectopic Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(4):379–387. doi:10.1056/NEJMcp0810384. https://doi.org/10.1056/NEJMcp0810384
3. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(4):289–299. doi:10.1016/j.ajog.2011.10.857. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.857
4. Hao H.J., Feng L., Dong L.F., Zhang W., Zhao X.L. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33621. doi:10.1097/MD.0000000000033621. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000033621
5. Hendriks E., Rosenberg R., Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2020;101(10):599–606. PMID: 32412215. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412215/
6. Kirk E., Bottomley C., Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Human Reproduction Update*. 2014;20(2):250–261. doi:10.1093/humupd/dmt047. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt047
7. Mullany K., Minneci M., Monjazeb R., Coiado O.C. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Women's Health (London)*. 2023;19:17455057231160349. doi:10.1177/17455057231160349. https://doi.org/10.1177/17455057231160349
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Miller R., Gyamfi-Bannerman C., Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;227(3):B9–B20. doi:10.1016/j.ajog.2022.06.024. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.024

GESTATSION QANDLI DIABET BILAN OG‘RIGAN HOMILADOR AYOLLARDA DAVOLASH TAKTIKASINI OPTIMALLASHTIRISH VA PERINATAL NATIJALARNI YAXSHILASH

Sidikxodjaeva Mohira Adilxodjayevna
Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
Toshkent, O‘zbekiston.
Yangiboyeva Luiza Oybek qizi
magistrant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
Toshkent, O‘zbekiston

АННОТАЦИЯ

В статье оценена эффективность методов лечения беременных женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Проанализированы клинические данные 40 беременных женщин с ГСД и 20 здоровых беременных женщин. Женщины с ГСД были разделены на группы, получавшие инсулинотерапию или лечение на основе диеты и физической активности. Оценивались показатели гликемии, данные допплерометрии, осложнения беременности и неонатальные исходы. В группе инсулинотерапии показатели гликемического контроля и фетоплацентарного кровообращения были лучше.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, допплерометрия, фетоплацентарное кровообращение, венозная гликемия, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), преэклампсия, плацентарная недостаточность

ABSTRACT

The article evaluates the effectiveness of treatment methods in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). Clinical data from 40 pregnant women with GDM and 20 healthy pregnant women were analyzed. Women with GDM were divided into groups receiving insulin therapy or treatment based on diet and physical activity. Glycemic parameters, Doppler velocimetry findings, pregnancy complications, and neonatal outcomes were assessed. The insulin therapy group demonstrated better glycemic control and fetoplacental blood flow parameters.

Keywords: gestational diabetes mellitus, Doppler velocimetry, fetoplacental blood flow, venous glycemia, oral glucose tolerance test (OGTT), preeclampsia, placental insufficiency.

ANNOTATSIYA

Maqolada gestatsion qandli diabet (GQD) bilan og‘rigan homilador ayollarda davolash usullarining samaradorligi baholandi. Tadqiqotda 40 nafar GQD bilan og‘rigan va 20 nafar sog‘lom homilador ayolning klinik ma’lumotlari tahlil qilindi. GQD guruhida insulin terapiyasi hamda dieta va jismoniy faollik asosidagi davolash natijalari solishtirildi. Glikemik ko‘rsatkichlar, Dopplerometriya, homiladorlik asoratlari va neonatal natijalar baholandi. Insulin terapiyasi guruhida glikemik nazorat va fetoplatsentar qon aylanishi ko‘rsatkichlari yaxshiroq bo‘ldi.

Kalit so‘zlar: Gestatsion qandli diabet, Dopplerometriya, fetoplatsentar qon aylanishi, venoz glikemiya, Peroral glukozaga tolerantlik testi (OGTT), preeklampsiya, plasentar yetishmovchilik

Kirish: Gestatsion qandli diabet - homiladorlik davrida birinchi marta aniqlanadigan va turli darajadagi giperglikemiya bilan namoyon bo‘ladigan uglevod almashinuvi buzilishi bo‘lib, zamonaviy akusherlik va perinatologiyada eng muhim metabolik kasalliklardan biri hisoblanadi [1,2]. Homiladorlik vaqtida platsenta tomonidan ishlab chiqariladigan gormonlar - platsentar laktogen, progesteron, estrogenlar, kortizol va boshqa insulinga qarshi omillar ta’sirida fiziologik insulin rezistentligi rivojlanadi. Ayrim ayollarda pankreatik β-

hujayralarning kompensator imkoniyatlari yetarli bo‘lmagani sababli giperglikemiya yuzaga keladi va GQD shakllanadi [3,4].

So‘nggi o‘n yilda reproduktiv yoshdagi ayollar orasida semizlikning keng tarqalishi, metabolik sindrom, kamharakat turmush tarzi hamda homiladorlik yoshining ortishi GQD uchrash chastotasining sezilarli darajada ko‘payishiga olib kelmoqda [2,5]. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, turli populyatsiyalarda GQD homiladorliklarning o‘rtacha 10–15 % ida aniqlanadi, ayrim yuqori xavf guruhlarida esa bu ko‘rsatkich 20 % gacha yetishi mumkin [2].

GQD nafaqat homiladorlik kechishiga, balki homila va yangi tug‘ilgan chaqaloq holatiga ham sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Ushbu kasallik preeklampsiya, platsentar yetishmovchilik, poligidramnion, erta tug‘ruq, operativ tug‘ruq ehtiyojining ortishi kabi akusherlik asoratlari xavfini oshiradi [5,6]. Homila uchun esa makrosomiya, intrauterin gipoksiya, diabetik fetopatiya, neonatal gipoglikemiya, respirator distress sindromi hamda keyinchalik metabolik kasalliklarga moyillik ortishi xosdir [6,7].

Giperglikemiya fonida fetoplatsentar tizimda mikrotsirkulyator va gemodinamik o‘zgarishlar yuzaga kelib, uteroplasentar va fetoplasentar qon oqimining buzilishiga olib keladi. Bu esa homilaning o‘sishi va rivojlanishiga salbiy ta’sir ko‘rsatib, perinatal asoratlar rivojlanishining asosiy patogenetik mexanizmlaridan biri hisoblanadi [3,8].

Shu sababli GQD ni erta aniqlash, homilador ayollarda glikemik nazoratni samarali ta’minlash hamda individual davolash taktikasini belgilab olish zamonaviy akusherlikning ustuvor yo‘nalishlaridan biri bo‘lib qolmoqda [1,4].

Dolzarbligi: GQD homiladorlik davrida eng ko‘p uchraydigan endokrin buzilishlardan biri bo‘lib, ona va bola salomatligiga qisqa hamda uzoq muddatli salbiy ta’sir ko‘rsatishi bilan ajralib turadi [2,3]. Epidemiologik tadqiqotlar ushbu kasallikning global miqyosda tobora keng tarqalayotganini ko‘rsatmoqda, bu esa GQDni jamoat salomatligi uchun dolzarb muammolardan biriga aylantirmoqda [5].

GQD bilan og‘rigan homilador ayollarda makrosomiya, diabetik fetopatiya, homila gipoksiyasi, tug‘ruq jarohatlari, neonatal gipoglikemiya hamda nafas olish buzilishlari kabi perinatal asoratlar sezilarli darajada ko‘proq uchraydi [6,7]. Bundan tashqari, GQD onada kelajakda 2-tur qandli diabet rivojlanish xavfini bir necha barobar oshiradi, bolalarda esa semizlik va metabolik sindrom rivojlanishiga moyillik kuzatiladi [1,5].

Kasallik patogenezida insulin rezistentligi va nisbiy insulin yetishmovchiligi yetakchi o‘rin tutadi. Ushbu metabolik o‘zgarishlar fetoplatsentar tizimda struktur va funksional buzilishlarni keltirib chiqarib, uteroplasentar qon aylanishining yomonlashuviga sabab bo‘ladi [3,8]. Natijada homilaning o‘sishi buzilishi, intrauterin gipoksiya hamda boshqa perinatal asoratlar rivojlanish ehtimoli ortadi [6].

Hozirgi klinik tavsiyalarga ko‘ra, GQDni davolashning birinchi bosqichi ratsional dieta va jismoniy faollikdan iborat bo‘lib, glikemik nazorat yetarli darajada ta’minlanmagan hollarda insulin terapiyasi qo‘llaniladi [1,4,9]. Biroq turli davolash strategiyalarining fetoplatsentar qon aylanishi va perinatal natijalarga ta’siri to‘liq aniqlanmagan bo‘lib, ularni kompleks baholash muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega [8,9].

Ayniqsa, O‘zbekiston sharoitida GQD bilan og‘rigan homilador ayollarda insulin terapiyasi hamda dieta va jismoniy faollik usullarining samaradorligini Dopplerometrik ko‘rsatkichlar va neonatal natijalar bilan bog‘liq holda o‘rganishga bag‘ishlangan tadqiqotlar yetarli emas. Shu bois ushbu muammoni o‘rganish perinatal yordam sifatini oshirib, homila va yangi tug‘ilgan chaqaloq salomatligini yaxshilashga yordam beradi.

Maqsad: Gestatsion qandli diabetni erta aniqlash hamda homiladorlikni insulin terapiyasi yoki dieta va jismoniy faollikka asoslangan davolash taktikasi asosida olib borish, fetoplatsentar qon aylanishini Dopplerometriya yordamida dinamik kuzatish hamda ushbu davolash usullarining homiladorlik kechishi va yuzaga keladigan asoratlar hamda perinatal natijalarga ta’sirini solishtirma tahlil qilish.

Materiallar va usullar: Tadqiqot Toshkent davlat tibbiyot universiteti ko‘p tarmoqli klinikasi tug‘ruq kompleksi hamda Toshkent shahar 15-son Oilaviy poliklinikasida olib borildi. Tadqiqotga turli gestatsiya muddatidagi jami 60 nafar homilador ayol jalb qilindi. Ulardan 40 nafari gestatsion qandli diabet tashxisi qo‘yilgan

homilador ayollar bo‘lib, asosiy guruhni tashkil etdi, 20 nafar glikemik ko‘rsatkichlari me’yoriy bo‘lgan sog‘lom homilador ayollar esa nazorat guruhiga kiritildi.

GQD tashxisi homiladorlik davrida o‘tkazilgan 75 g glukoza bilan peroral glukoza tolerantlik testi (OGTT) natijalariga hamda glikemik ko‘rsatkichlarga asoslanib qo‘yildi. Test aksariyat hollarda 24–28 haftalar oralig‘ida o‘tkazilgan bo‘lsa-da, ayrim homilador ayollarda yuqori xavf omillari yoki giperglikemiya belgilari aniqlanganda homiladorlikning boshqa muddatlarida ham bajarildi. Test standart qoidalarga muvofiq ravishda, kamida 8–12 soatlik ochlikdan so‘ng bajarildi. Dastlab och qoringa venoz qon tarkibidagi glukoza miqdori aniqlandi, so‘ngra 75 g glukoza eritmasi ichirilib, 1 va 2 soatdan keyin qondagi glukoza darajasi qayta o‘lchandi.

Quyidagi ko‘rsatkichlardan kamida bittasi aniqlanganda GQD tashxisi tasdiqlandi: och qoringa glukoza darajasi 5,1 mmol/l va undan yuqori, glukoza qabul qilingandan 1 soat o‘tgach 10,0 mmol/l va undan yuqori, 2 soat o‘tgach esa 8,5 mmol/l va undan yuqori bo‘lishi. Oldindan qandli diabet tashxisi qo‘yilgan, ko‘p homilalik aniqlangan yoki og‘ir somatik kasalliklarga ega homilador ayollar tadqiqotga kiritilmadi.

Asosiy guruh davolash usuliga qarab ikki kichik guruhga bo‘lindi: birinchi guruh — insulin terapiyasi olgan 20 nafar homilador ayol, ikkinchi guruh — dieta va jismoniy faollik asosida kuzatilgan 20 nafar homilador ayol. Nazorat guruhiga esa OGTT natijalari me’yoriy bo‘lgan, glikemik buzilishlar aniqlanmagan sog‘lom homilador ayollar kiritildi.

Barcha homilador ayollarda anamnez ma’lumotlari yig‘ildi, antropometrik ko‘rsatkichlar (bo‘yi, vazni, tana vazni indeksi, bel va son aylanasi) baholandi hamda glikemik nazorat ko‘rsatkichlari o‘rganildi. Fetoplatsentar tizim holatini aniqlash maqsadida bachadon va umbilikal arteriyalarda Dopplerometrik tekshiruv o‘tkazildi. Homiladorlikning kechishi, yuzaga kelgan asoratlar hamda neonatal natijalar dinamik kuzatuv asosida tahlil qilindi.

Natijalar: Tadqiqotlarimizni tahlil qilganimizda barcha homilador ayollarning yoshi 21 yoshdan 36 yoshgacha ekanligi aniqlandi. Akusherlik va ginekologik tarix ma’lumotlarini o‘rganish natijalariga ko‘ra quyidagi natijalarga erishildi. Qayd etilishicha, asosiy va nazorat guruhlarida ayollarning yarmidan ko‘pi 18 yoshdan 25 yoshgacha jinsiy hayotni boshlagan. Hamma ayollar turmushga chiqqan. Asosiy guruhdagi ayollar ning 25% va nazorat guruhidagi 10% algomenoreya kabi hayz davrining buzilishiga ega edi. Mavjud ginekologik kasalliklardan ikkala guruhdagi ayollarning katta qismi tos a’zolarining yallig‘lanish kasalliklaridan aziyat chekkan: asosiy guruhda - 26 (65%), nazorat guruhida 11 (55%). Ushbu guruhlardagi ayollarning bir xil soni bepushtlik tarixiga ega: asosiy guruhda 5% va nazorat guruhida 10%. Asosiy va nazorat guruhlarida ayollarning yarmidan ko‘pi murakkab akusherlik tarixiga ega bo‘lgan. Oldingi homiladorlikning tahlili shuni ko‘rsatdiki, asosiy guruhdagi 14 (35%) va nazorat guruhidagi 12 (60%) ayollarda sun’iy abort qilish tarixi mavjud. Bundan tashqari, bizning ma’lumotlarga ko‘ra, GQD bo‘lgan ayollar guruhida homiladorlikning turli bosqichlarida o‘z-o‘zidan tushishi 12,5% sog‘lom homiladorlar guruhida bunday ayollar yo‘q edi.

Asosiy va nazorat guruhlarida yuqumli kasalliklardan har bir guruhdagi ayollarning yarmidan ko’pi surunkali tonzillitga ega ekanligi qayd etildi - mos ravishda 85% va 90%. Mavjud somatik kasalliklarni tahlil qilganda, asosiy va nazorat guruhlarida amalda sog‘lom ayollar mos ravishda 35% va 30% ni tashkil etdi. Ikkala guruhda ham somatik patologiyalar orasida eng ko‘p uchragani buyrak kasalliklari bo‘lib, asosiy guruhda 60%, nazorat guruhida esa 70% ni tashkil etdi. Asosiy guruhdagi ayollarning 35% da semizlik, nazorat guruhida esa 20% hollarda qayd etildi. Tibbiy omillar bo‘yicha guruhlar o‘rtasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli emas ($p>0,05$).

Glikemik nazorat ko‘rsatkichlari tahliliga ko‘ra, insulin terapiyasi olgan homilador ayollar guruhida qondagi glukoza darajasining barqaror kompensatsiyasiga erishish darajasi yuqori bo‘ldi. Ushbu guruhda homiladorlarning 80 % ida och qoringa glikemiya ko‘rsatkichlari 5,1 mmol/l dan past bo‘lib, ovqatdan 1 soat o‘tgach 7,0 mmol/l dan oshmagan, bu gestatsion qandli diabet uchun tavsiya etilgan maqsadli ko‘rsatkichlarga mos keldi. Dieta va jismoniy faollik asosida davolangan guruhda esa glikemik nazoratga erishish darajasi 65 % ni tashkil etdi, qolgan hollarda glukoza darajasining me’yoriy chegaradan yuqori bo‘lishi kuzatildi ($p<0,05$). Nazorat guruhidagi sog‘lom homilador ayollarda qondagi glukoza miqdori tadqiqot davomida fiziologik chegaralarda saqlanib qoldi.

Dopplerometrik tekshiruv natijalariga ko‘ra, insulin terapiyasi olgan guruhda fetoplatsentar qon aylanishi ko‘rsatkichlari nisbatan barqaror bo‘ldi. Bachadon arteriyalarida qarshilik indeksi (RI) o‘rtacha 0,52–0,58,

pulsatsiya indeksi (PI) esa 0,80–1,10 oralig‘ida bo‘lib, diastolik qon oqimi saqlangan holda me’yoriy chegaralarda qayd etildi. Umbilikal arteriyada RI 0,60–0,70 va PI 0,90–1,20 ni tashkil etib, sistolo-diastolik nisbat (S/D) 2,5–3,0 dan oshmadi. Ushbu ko‘rsatkichlar homiladorlikning uchinchi trimestri uchun fiziologik normaga mos keladi. Dieta va jismoniy faollik asosida kuzatilgan guruhda Doppler ko‘rsatkichlari 60% hollarda me’yoriy bo‘lgan bo‘lsa, qolgan homiladorlarda uteroplasentar qon oqimining nisbiy buzilish belgilari aniqlangan. Bu holat bachadon arteriyalarida RI va PI ning biroz oshishi (RI >0,60, PI >1,20), umbilikal arteriyada esa sistolo-diastolik nisbatning ortishi bilan namoyon bo‘ldi ($p<0,05$). Ayrim holatlarda diastolik komponentning pasayishi fetoplatsentar yetishmovchilikning boshlang‘ich belgisi sifatida baholandi. Nazorat guruhidagi sog‘lom homilador ayollarda Dopplerometrik ko‘rsatkichlar homiladorlik davomida me’yoriy diapazonda saqlanib, uteroplasentar va fetoplasentar qon aylanishi buzilishlari aniqlanmadi.

Homiladorlik asoratlari tahlilida platsentar yetishmovchilik insulin terapiya guruhida 20% hollarda uchragan bo‘lsa, dieta va jismoniy faollik bilan davolangan guruhda ushbu ko‘rsatkich 35% ni tashkil etdi. Preeklampsiya 1-guruhda 15% holatda kuzatilgan bo‘lsa, dieta va jismoniy faollik bilan kuzatilgan guruh homiladorlarida uning uchrash chastotasi 25% ni tashkil etdi. Homilaning intrauterin rivojlanishining orqada qolishi insulin terapiya guruhining 2 nafarida (10%), dieta guruhi homiladorlarida esa 3 nafarida (15%) aniqlangan. Ushbu ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi farq statistik jihatdan ishonchli emasligi qayd etildi ($p>0,05$).

Neonatal natijalar tahlilida insulin terapiyasi olgan onalardan tug‘ilgan chaqaloqlarning 80% ida Apgar shkalasi bo‘yicha 7–8 ball qayd etildi, dieta guruhi homiladorlarida esa bu ko‘rsatkich 70% ni tashkil etdi ($p<0,05$). Og‘ir neonatal asoratlar kuzatilmagan.

Xulosa: O‘tkazilgan tadqiqot natijalari GQD bilan og‘rigan homilador ayollarda glikemik nazoratni samarali olib borish homiladorlikning kechishi hamda perinatal natijalarga ijobiy ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatdi. Insulin terapiya qo‘llanilgan guruhda glikemik ko‘rsatkichlarning barqaror kompensatsiyasiga erishish darajasi yuqori bo‘lib, ushbu guruhda qondagi glukoza miqdori ko‘proq hollarda me’yoriy chegaralarda saqlanib qoldi.

Dopplerometrik tekshiruv natijalari ham insulin terapiyasi qo‘llanilgan homilador ayollarda fetoplatsentar qon aylanishi ko‘rsatkichlari nisbatan yaxshiroq bo‘lganini ko‘rsatdi. Dieta va jismoniy faollik asosida olib borilgan davolash ham ma’lum darajada ijobiy natijalar bergan bo‘lsa-da, ayrim holatlarda fetoplatsentar qon aylanishining buzilish belgilari ko‘proq uchragani qayd etildi.

Homiladorlik asoratlari tahlili insulin terapiya qo‘llanilgan guruhda platsentar yetishmovchilik, preeklampsiya va homilaning intrauterin rivojlanishining orqada qolishi holatlari nisbatan kamroq uchrashini ko‘rsatdi. Biroq ayrim ko‘rsatkichlar bo‘yicha guruhlar o‘rtasidagi farqlar statistik jihatdan ishonchli emasligi kuzatildi, bu esa mazkur asoratlarning rivojlanishida boshqa klinik omillar ham muhim ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.

Neonatal davr ko‘rsatkichlari tahlili insulin terapiya olgan onalardan tug‘ilgan chaqaloqlarda Apgar shkalasi bo‘yicha baholash natijalari nisbatan yuqoriroq bo‘lganini ko‘rsatdi. Bu esa homiladorlik davrida glikemik nazoratni samarali olib borish homilaning holati va tug‘ruqdan keyingi dastlabki davr ko‘rsatkichlariga ham ijobiy ta’sir ko‘rsatishini tasdiqlaydi.

Shunday qilib, GQD bilan og‘rigan homilador ayollarni olib borishda glikemik nazoratni muntazam monitoring qilish, fetoplatsentar qon aylanishini Dopplerometriya yordamida baholab borish hamda davolash taktikasini individual yondashuv asosida tanlash muhim ahamiyat kasb etadi. Olingan natijalar insulin terapiyasining ayrim klinik holatlarda samaraliroq bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi va gestatsion qandli diabet bilan og‘rigan homilador ayollarni kuzatishda kompleks yondashuv zarurligini tasdiqlaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl.1):S306–S320. DOI: 10.2337/dc25-S015. URL: https://doi.org/10.2337/dc25-S015

2. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. WHO/NMH/MND/13.2. URL: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-MND-13.2

3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5:47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8. URL: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics & Gynecology. 2018;131(2):e49–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002501. URL: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501

5. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;377:e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946. URL: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946

6. Carolan-Olah M. Dietary and exercise interventions and glycemic control and maternal and newborn outcomes in women diagnosed with gestational diabetes: systematic review. Journal of Clinical Nursing. 2019. DOI: 10.1111/jocn.14968. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405707/

7. Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;5:CD011970. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2. URL: https://doi.org/10.1002/14651858.CD011970.pub2

8. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New England Journal of Medicine. 2005;352(24):2477–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa042973. URL: https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973

9. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943. URL: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943

РОЛЬ КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПЛОДА

Реймова К.Р., Мавлянова Н.Н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, МЗ РУз
Каракалпакский государственный медицинский институт

Резюме

Актуальность. Врожденные аномалии плода являются одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку занимают значительное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Формирование врожденных пороков развития обусловлено сложным взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. Особое значение в патогенезе нарушений эмбрионального развития имеют гены, участвующие в метаболизме фолатов, гомоцистеина и биотрансформации ксенобиотиков.

Цель исследования. Изучение роли полиморфных вариантов генов MTR A>G, MTRR A>G и CYP1A2 C>T, а также оценка их вклада в формирование риска развития врожденных аномалий плода.

Материалы и методы. Проведено исследование 95 женщин, из которых 55 составили основную группу (беременные с патологией развития плода) и 40 — контрольную группу. Выполнен анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов MTR, MTRR и CYP1A2 с расчетом отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала (95% ДИ), критериев χ^2 и различных моделей наследования.

Результаты. Установлена статистически значимая ассоциация полиморфных вариантов исследуемых генов с риском развития врожденных аномалий плода. Для гена MTR A>G наличие аллеля G было связано с повышенным риском патологии (OR=17,7; 95% ДИ: 5,28–59,8; p=0,0001). Для полиморфизма MTRR A>G выявлена наиболее выраженная ассоциация: аллель G повышал риск развития патологии (OR=80,17; 95% ДИ: 18,73–343,03; p=0,0001). Полиморфизм CYP1A2 C>T также характеризовался значимой связью с патологией плода (OR=25,67; 95% ДИ: 7,63–86,46; p<0,0001). Анализ моделей наследования показал статистически значимую ассоциацию при аддитивной, мультипликативной и доминантной моделях.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфные варианты генов MTR, MTRR и CYP1A2 могут рассматриваться как потенциальные генетические маркеры повышенного риска развития врожденных аномалий плода. Комплексная оценка сочетаний генотипов различных генов перспективна для формирования моделей индивидуального генетического прогнозирования риска осложнений беременности.

Ключевые слова: врожденные аномалии плода, генетический полиморфизм, MTR, MTRR, CYP1A2, фолатный обмен, гомоцистеин, генетический риск.

Rezyume

Dolzarbligi. Homilaning tug‘ma nuqsonlari zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, perinatal kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichlarining muhim qismini tashkil etadi. Tug‘ma rivojlanish nuqsonlari genetik omillar va tashqi muhit omillarining murakkab o‘zaro ta’siri natijasida shakllanadi. Embrional rivojlanish jarayonida folat almashinuvi, gomotsistein metabolizmi va ksenobiotiklarning biotransformatsiyasida ishtirok etuvchi genlar muhim ahamiyatga ega.

Tadqiqot maqsadi. MTR A>G, MTRR A>G va CYP1A2 C>T genlarining polimorf variantlarini o‘rganish hamda ularning homilaning tug‘ma nuqsonlari rivojlanish xavfidagi rolini baholash.

Material va usullar. Tadqiqotga 95 nafar ayol kiritildi: asosiy guruhni homila rivojlanish patologiyasi aniqlangan 55 nafar bemor, nazorat guruhini esa 40 nafar sog‘lom ayol tashkil etdi. MTR, MTRR va CYP1A2 genlarining allel va genotip taqsimoti o‘rganilib, OR, 95% ishonch oralig‘i, χ^2 mezoni hamda irsiylanish modellari tahlil qilindi.

Natijalar. Tadqiqot natijalarida o‘rganilgan gen polimorfizmlari va homila tug‘ma nuqsonlari rivojlanish xavfi o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli bog‘liqlik aniqlandi. MTR A>G polimorfizmida G alleli patologiya xavfini oshirdi (OR=17,7; 95% DI: 5,28–59,8; p=0,0001). MTRR A>G genida G allelining ta’siri yanada yuqori bo‘lib, xavfning sezilarli oshishi kuzatildi (OR=80,17; 95% DI: 18,73–343,03; p=0,0001). CYP1A2 C>T polimorfizmi ham tug‘ma nuqsonlar rivojlanishi bilan bog‘liq bo‘ldi (OR=25,67; 95% DI: 7,63–86,46; p<0,0001).

Xulosa. MTR, MTRR va CYP1A2 genlarining polimorf variantlari homilaning tug‘ma nuqsonlari rivojlanish xavfini baholashda istiqbolli genetik markerlar sifatida qaralishi mumkin. Bir nechta genlar kombinatsiyasini baholash homiladorlik asoratlarini individual genetik prognozlash imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: tug‘ma nuqsonlar, genetik polimorfizm, MTR, MTRR, CYP1A2, folat almashinuvi, gomotsistein, genetik xavf.

Abstract

Background. Congenital fetal anomalies represent a major problem in modern medicine due to their contribution to perinatal morbidity and mortality. The development of congenital abnormalities is determined by a complex interaction between genetic predisposition and environmental factors. Genes involved in folate metabolism, homocysteine regulation, and xenobiotic biotransformation may play an important role in embryonic development disorders.

Objective. To investigate the role of polymorphic variants of MTR A>G, MTRR A>G, and CYP1A2 C>T genes and evaluate their contribution to the risk of congenital fetal anomalies.

Materials and Methods. The study included 95 women: 55 patients with fetal developmental abnormalities (main group) and 40 women in the control group. Allele and genotype distributions of MTR, MTRR, and CYP1A2 polymorphisms were analyzed. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), chi-square tests, and different inheritance models were calculated.

Results. Significant associations were identified between the studied gene polymorphisms and the risk of congenital fetal anomalies. The MTR A>G polymorphism demonstrated an increased risk associated with the G allele (OR=17.7; 95% CI: 5.28–59.8; p=0.0001). The MTRR A>G polymorphism showed the strongest association, with the G allele significantly increasing the risk of pathology (OR=80.17; 95% CI: 18.73–343.03; p=0.0001). The CYP1A2 C>T polymorphism was also significantly associated with congenital fetal abnormalities (OR=25.67; 95% CI: 7.63–86.46; p<0.0001). Analysis of inheritance models demonstrated significant associations under additive, multiplicative, and dominant models.

Conclusion. Polymorphic variants of MTR, MTRR, and CYP1A2 genes may serve as potential genetic markers for increased risk of congenital fetal anomalies. Comprehensive assessment of combined genotypes may contribute to the development of individualized genetic risk prediction models for adverse pregnancy outcomes.

Keywords: congenital fetal anomalies, genetic polymorphism, MTR, MTRR, CYP1A2, folate metabolism, homocysteine, genetic risk.

Врожденные аномалии и пороки развития плода представляют собой патологические состояния, возникающие вследствие нарушений процессов эмбриогенеза на различных этапах внутриутробного развития — от момента оплодотворения до рождения ребенка. Эти нарушения могут иметь как наследственную, так и мультифакторную природу, включая взаимодействие генетических факторов и неблагоприятных воздействий окружающей среды [1,2].

В многочисленных исследованиях показано, что в основе формирования врожденных аномалий лежат изменения на различных уровнях организации генетического материала: хромосомном, генном и геномном. При этом большинство пороков развития человека имеют сложную этиологию, где значимую роль играет сочетанное действие генетической предрасположенности и факторов внешней среды [3,4].

Среди экзогенных факторов риска особое значение имеют ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, радиоактивные изотопы), инфекционные агенты, лекарственные препараты с тератогенным потенциалом, химические соединения, а также употребление алкоголя и никотина во время беременности [5].

Особую роль среди инфекционных факторов занимает краснуха, перенесенная женщиной в первом триместре беременности. Даже при субклиническом течении инфекции возможно формирование эмбриопатий, включая врожденную катаракту, микрофтальмию, врожденные пороки сердца и поражение слухового анализатора. По данным литературы, риск развития синдрома врожденной краснухи при инфицировании в ранние сроки беременности достигает 20–25% [6].

Значительный вклад в развитие врожденных пороков могут вносить лекарственные препараты с выраженным тератогенным действием. Классическим примером является талидомидная эмбриопатия, характеризующаяся нарушением формирования конечностей вследствие приема препарата в ранние сроки беременности [7].

Алкоголь и никотин также относятся к важным факторам риска нарушений эмбрионального развития. Употребление алкоголя во время беременности может приводить к развитию алкогольного спектра нарушений плода, включающих задержку внутриутробного роста, поражение центральной нервной системы и различные врожденные аномалии [8].

В связи с многофакторной природой врожденных аномалий особое значение приобретает развитие методов ранней пренатальной диагностики и выявление генетических факторов индивидуального риска. Современные исследования показывают, что генетические варианты ферментов, участвующих в метаболизме фолатов, витамина B12, гомоцистеина и ксенобиотиков, могут влиять на процессы эмбрионального развития [9–11].

Одним из ключевых метаболических путей, связанных с нормальным развитием плода, является фолатный цикл. Фолаты необходимы для синтеза нуклеиновых кислот, процессов метилирования ДНК и нормального клеточного деления в период эмбриогенеза. Нарушение активности ферментов данного цикла может приводить к нарушению метаболизма гомоцистеина, развитию гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции [12].

Особое внимание уделяется полиморфизмам генов MTHFR, MTR и MTRR, участвующих в метаболизме фолатов и реметилировании гомоцистеина. Ген MTR кодирует метионинсинтазу, обеспечивающую превращение гомоцистеина в метионин, тогда как MTRR участвует в восстановлении активной формы метионинсинтазы. Нарушение функционирования этих ферментов может сопровождаться повышением уровня гомоцистеина и нарушением процессов метилирования, что рассматривается как один из возможных механизмов формирования дефектов развития нервной трубки и других врожденных аномалий [13,14].

В последние годы большое значение приобретает изучение не только отдельных генетических вариантов, но и комбинаций генотипов различных генов, поскольку большинство врожденных аномалий имеют полигенную природу. Взаимодействие нескольких полиморфизмов, участвующих в одном метаболическом пути, может значительно изменять индивидуальную восприимчивость к неблагоприятным факторам среды и повышать риск патологического течения беременности [15].

В частности, сочетание вариантов генов MTR, MTRR и CYP1A2 может иметь прогностическое значение, поскольку данные гены участвуют в различных, но взаимосвязанных процессах: поддержании метильного обмена, метаболизме гомоцистеина и детоксикации ксенобиотиков. Ген CYP1A2, относящийся к семейству цитохромов P450, участвует в метаболизме лекарственных веществ и потенциально токсичных соединений, а его генетические варианты могут определять индивидуальные различия в ответе организма на воздействие окружающей среды [16].

Таким образом, исследование сочетаний генотипов различных генов является перспективным направлением для прогнозирования риска развития врожденных аномалий плода. Комплексная оценка генетических факторов, включая полиморфизмы генов фолатного обмена (MTR, MTRR, MTHFR) и генов метаболизма ксенобиотиков (CYP1A2), может способствовать формированию индивидуального генетического профиля риска и совершенствованию подходов к профилактике и ранней диагностике патологии беременности.

Целью наших исследования явилось оценка выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов генов MTR и MTRR и гена CYP1A2 у женщин узбекской популяции с аномалиями развития плода.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 95 женщин беременных с аномалиями плода. Возраст пациенток составляло от 20 до 43 года. Среди них 55 (57,8%) пациенток – были беременные с аномалиями развития плода, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 40 беременных с физиологическим течением беременности без ВПР.

У всех пациенток проводили обще-клинические, инструментальные, функциональные (УЗИ-скрининг), генетические ПЦР (REAL TIME) исследования. У всех обследованных женщин проводились консультация смежных специалистов. (генетик, терапевт, невропатолог, инфекционист, дерматолог, эндокринолог и др.)

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе лаборатории РСНПМЦЗМиР МЗ РУз. Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей гена **MTR и MTRR , CYP1A2** , из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования:

Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов у пациенток с аномалиями плода и контрольной группе.

Полиморфизм, генотипы	Аномалия плода, n=55		Контроль, n=40		ОШ (95%ДИ)	p
MTR, A>G						
A/A	21	38,2	37	92,5	13,5 (3,6-50,8)	0,0001
A/G	23	41,8	3	7,5		
G/G	11	20	-	-	16,3 (5,3-49,9)	0,0001
Аллели A	65	59,1	77	96,3		
G	45	40,9	3	3,7	17,7 (5,28-59,8)	0,0001
MTRR, A>G						
A/A	10	18,2	39	97,5	43.50 (5.60-337.84)	0,0001
A/G	16	29,1	-	-		
G/G	29	52,7	1	2,5	175.50 (19.28-1595.6)	0,0001
Аллели A	36	32,7	78	97,5	80,17 (18,73-343,03)	0,0001
G	74	67,3	2	1,8		
CYP1A2						
C/C	15	27,3	37	92,5	25,67 (I8.91- 122,84)	0.0001
C/T	25	45,5	3	7,5		
T/T	15	27,3	0	0	32,8 (8,82–122,97)	0.0001
Аллели C	55	50	77	96,3	25,67 (7,63–86,46)	0.0001
T	55	50	3	3,7		

У пациенток с аномалиями плода Анализ генотипирования ассоциации полиморфизма гена MTR, A>G показал, что в контрольной группе функциональный генотип A/A определился у 37 (92,5%) (37/40), а в основной группе – в 38,2% (21/55), что в 2,4 раза меньше, чем в контрольной группе. Тогда как гетерозиготный вариант A/G гена MTR, A>G в контрольной группе выявлялся в 7,5% случаев (3/40), а в основной группе – в 41,8% (23/55), что в 5,5 раза больше, чем среди здоровых пациенток (χ^2=29,1; p<0,0001; OR=16,3;95% 5,3-49,9).

Гомозиготный мутантный вариант G/G гена MTR, A>G определился у 11 (20%) из 55 пациенток с аномалиями плода, тогда как в группе здоровых пациенток данный генотип не определялся (χ^2=29,1; p<0,0001 OR=17,7; 95%CI 5.28-59,8).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гетерозиготный A/G и мутантный гомозиготный G/G гена MTR, A>G являются генетической детерминантной, участвующий в формировании нарушения репродуктивной функции, увеличивающий шансы развития аномалия плода, повышающей ее риск в 16,3 раза (OR=16,3-17,7).

Исследования ассоциация генотипов гена MTRR, A>G выявила носительство функциональных генотипов A/A в контрольной группе у 97,5% (39/40), а в основной группе – у 18,2% (10/55), тогда как гетерозиготные варианты генотипов A/G в основной группе встречались у 29,1% (16/55), а в контрольной группе не выявлялись. Мутантный гомозиготный вариант генотипов G/G гена MTRR, A>G в основной группе зарегистрирован у 52,7% (29/55), в контрольной группе – у 2,5% (1/40), т. е. в 21,1 раза больше, чем у здоровых пациенток (χ^2=78,3; p<0.0001; OR=175.50 795% 19.28-1595.6).

По мультипликативной модели наследования связь полиморфизма гена MTRR (A>G) с риском развития аномалий плода признана высоко значимой (χ^2=80.97) (df=1) (p<0,0001), при этом присутствие аллеля G увеличивает шансы возникновения патологии в 80,17 раза.

Ген MTRR кодирует фермент метионин-синтазу-редуктазу. Этот фермент играет критическую роль в фолат-зависимом цикле реметилирования гомоцистеина в метионин. Такая замена снижает сродство редуктазы к метионин-синтазе, замедляя восстановление последней. Это приводит к двум патологическим последствиям.

Таким образом, изучение гена MTRR (A>G) свидетельствует о том, что мутантный аллель G и гетерозиготный A/G генотип являются генетической детерминантной, участвующий в формирование нарушения репродуктивной функции, что приводит к развитию аномалия плода, повышающей ее риск в 80,2 раз (OR=80,17).

Анализ генотипирования ассоциации полиморфизма гена CYP1A2 показало, что в группе контрольной здоровых пациенток функциональные генотипы C/C определился у 37 , что составило 92,5% случаев (37/40), а в основной группе пациенток функциональный генотип C/C определился у 15 из 55, что составило 27,3% случаев (15/55) соответственно, что в 3,4 раза было ниже по сравнению с контрольными лицами. (χ^2=40.23;P<0.0001;OR=25,67;95%CI8.91- 122,84).

Гетерозиготный вариант C/T гена CYP1A2 в контрольной группе выявлялся в 7,5% случаев (3/40), тогда как в основной группе пациенток с аномалиями плода – 45,5% случаев (25/55), что в 6,1 раз превышал показателей здоровых пациенток. (χ^2=**: 39.77**;P<0.0001;OR=32.89 ;95%CI 88.81; 122.84). Гомозиготный мутантный вариант T/T гена CYP1A2 определился у 15 из 55 пациенток с аномалиями плода , что составило 27,3% (15/55), тогда как в группе здоровых пациенток данный генотип не определялся. (χ^2= 32.89;P<0.0001;OR=32.89 ;95%CI 8,82–122,97).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что гетерозиготный C/T и нефункциональный гомозиготные T/T варианты генотипов полиморфизма гена CYP1A2 являются генетической детерминантной, участвующий в формирование нарушения репродуктивной функции, заключающиеся его участия в метаболизме ксенобиотиков (чужеродных веществ) и эндогенных стероидов, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию аномалии плода , повышающей ее риск в 13,5 раз (OR=32.89).

Таблица 2. Ассоциация комбинаций генов с развитием аномалии плода

Сочетание генотипов	Основная группа (ожидаемое)	Контроль (ожидаемое)
MTR GG + MTRR GG	6	0
MTR GG + CYP1A2 TT	3	0
MTRR GG + CYP1A2 TT	8	0
MTR GG + MTRR GG + CYP1A2 TT	2	0

При таком подходе ожидается, что наиболее частой комбинацией среди пациентов будет MTRR GG + редко или отсутствуют из-за очень низкой частоты соответствующих генотипов.

Таким образом, проведённое исследование показало, что ключевыми генетическими детерминантами р и с к а

р **Заключение**

а Проведенное исследование показало, что генетические варианты ферментов, участвующих в м метаболизме фолатов, гомоцистеина и биотрансформации ксенобиотиков, могут играть значимую роль в ф формировании предрасположенности к развитию врожденных аномалий плода.

и При анализе полиморфизма **MTR A>G** выявлено достоверное различие распределения генотипов м между основной группой и группой контроля. В основной группе частота неблагоприятного генотипа **G/G** с составила 52,7%, тогда как в контрольной группе данный генотип отсутствовал. Наличие аллеля **G** было а ассоциировано с повышенным риском развития патологии плода (OR = 17,7; 95% ДИ: 5,28–59,8; p=0,0001), что указывает на возможное участие нарушений метаболизма метионина и процессов метилирования ДНК в патогенезе врожденных аномалий.

а Для полиморфизма **MTRR A>G** также установлена выраженная ассоциация с риском развития н врожденных аномалий. В основной группе преобладал генотип **G/G** (52,7%), тогда как в контрольной о группе он встречался лишь у 2,5% обследованных. Носительство аллеля **G** сопровождалось значительным у увеличением риска патологии плода (OR = 80,17; 95% ДИ: 18,73–343,03; p=0,0001). Полученные результаты п подтверждают значение нарушений восстановления активной формы метионинсинтазы и фолат- з зависимого метаболизма в развитии неблагоприятных исходов беременности.

и При исследовании полиморфизма **CYP1A2 C>T** установлена статистически значимая связь варианта **T** с повышенным риском формирования врожденных аномалий. В основной группе генотипы **C/T и T/T** м выявлены значительно чаще, чем в контрольной группе. Аллель **T** ассоциировался с повышением риска и патологии плода (OR = 25,67; 95% ДИ: 7,63–86,46; p<0,0001). Это свидетельствует о возможном вкладе особенностей метаболизма экзогенных и эндогенных соединений в формирование нарушений э эмбрионального развития.

л Анализ различных моделей наследования показал, что для исследуемого полиморфизма **CYP1A2 C>T** наиболее выраженная ассоциация наблюдалась при доминантной модели (C/T+T/T против C/C): OR = 3 32,89; 95% ДИ: 8,82–122,97; p<0,0001. При аддитивной и мультипликативной моделях также выявлена а статистически значимая зависимость, что подтверждает дозозависимый эффект аллеля риска **T**.

Проверка распределения генотипов по закону Харди–Вайнберга показала, что для отдельных и исследуемых вариантов выявленные отклонения могут отражать влияние отбора, связанного с в л я ю т с

патологическим фенотипом, либо указывать на ассоциацию полиморфизма с изучаемым состоянием. При этом интерпретация результатов требует учета объема выборки и особенностей формирования исследуемых групп.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфные варианты генов **MTR, MTRR и CYP1A2** могут рассматриваться как потенциальные генетические маркеры повышенного риска развития врожденных аномалий плода. Наибольшую прогностическую значимость представляет комплексная оценка сочетания генетических факторов, поскольку взаимодействие нескольких вариантов генов, участвующих в фолатном обмене, метаболизме гомоцистеина и детоксикации ксенобиотиков, может усиливать индивидуальную восприимчивость к нарушению эмбрионального развития.

Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения комбинированного влияния полиморфизмов **MTR/MTRR/CYP1A2** с целью разработки генетических моделей прогнозирования риска врожденных аномалий плода и совершенствования подходов к персонифицированной профилактике осложнений беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 11th ed. Elsevier; 2020.
2. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 15th ed. Wolters Kluwer; 2023.
3. Turnpenny PD, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. Elsevier; 2017.
4. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Elsevier; 2016.
5. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):957–968.
6. Reef SE, Plotkin S. Rubella vaccines. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018.
7. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140–156.
8. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256.
9. Botto LD, Mastroiacovo P. Exploring gene–environment interactions in congenital heart defects. *Birth Defects Res A*. 2010;88:938–944.
10. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic acid supplementation and pregnancy. *J Nutr*. 2011;141(2):274–278.
11. van der Put NMJ, Blom HJ. Neural tube defects and a disturbed folate-dependent homocysteine metabolism. *Mol Genet Metab*. 2000;71:511–516.
12. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:217–246.
13. Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and risk of colorectal neoplasia. *Am J Epidemiol*. 2004;159:423–443.
14. O'Leary VB, Mills JL, Pangilinan F, et al. Genome-wide association study of neural tube defects. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:327–335.
15. Cordell HJ. Detecting gene–gene interactions that underlie human diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10:392–404.
16. Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in environmental response. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:947–960.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Мирахмедова Ш.Т., Каюмова Д.Т., Ходжаева Н.Х., Салимова Н.Д.
Ташкентская государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным эндокринным состоянием, клинические проявления которого могут начинаться в подростковом возрасте. Диагностика в этот период затруднена из-за сходства физиологических процессов пубертата с признаками заболевания. Целью исследования явилась разработка модифицированного подхода к выделению подростков, нуждающихся в динамическом наблюдении по поводу возможного формирования СПКЯ. Обследованы 182 девушки 13–17 лет. Оценивали становление менструальной функции, гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея, антропометрические показатели, индекс массы тела, клинические признаки гиперандрогении, особенности питания и психоэмоционального состояния. На основе сочетания гиперандрогении, нарушения менструального цикла и избыточной массы тела выделены четыре группы риска. Наиболее часто встречалось сочетание гиперандрогении с нарушением цикла при нормальной массе тела — 7,1%. Предложенная модель позволяет проводить первичную стратификацию риска без преждевременной верификации СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, подростки, гиперандрогения, гирсутизм, нарушение менструального цикла, избыточная масса тела, стратификация риска.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine condition whose manifestations may become apparent during adolescence. Diagnosis at this age is challenging because normal pubertal changes can overlap with features of PCOS. The aim of this study was to develop a modified approach for identifying adolescents who require follow-up because of a possible future development of PCOS. A total of 182 girls aged 13–17 years were examined. Menstrual maturation, Ferriman–Gallwey hirsutism score, anthropometric parameters, body mass index, clinical signs of hyperandrogenism, dietary characteristics and psycho-emotional factors were assessed. Four risk groups were formed according to combinations of hyperandrogenism, menstrual dysfunction and overweight. The most frequent combination was hyperandrogenism with menstrual dysfunction in girls with normal body weight, accounting for 7.1%. The proposed model may facilitate primary risk stratification and longitudinal surveillance without prematurely assigning a diagnosis of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, adolescents, hyperandrogenism, hirsutism, menstrual dysfunction, overweight, risk stratification.

Annotatsiya

Polikistik tuxumdon sindromi (PKTS) o‘smirlik davrida namoyon bo‘lishi mumkin bo‘lgan keng tarqalgan endokrin holatdir. O‘smirlarda PKTSni aniqlash fiziologik balog‘at jarayonlari bilan kasallik belgilarining o‘xshashligi sababli murakkab. Tadqiqotning maqsadi PKTS rivojlanish xavfi bo‘yicha dinamik kuzatuvga muhtoj o‘smir qizlarni aniqlash uchun modifikatsiyalangan yondashuvni ishlab chiqishdan iborat bo‘ldi. 13–17 yoshdagi 182 nafar qiz tekshirildi. Hayz funksiyasi, Ferriman–Gallwey shkalasi bo‘yicha girsutizm, antropometrik ko‘rsatkichlar, tana massasi indeksi, giperandrogenizm belgilari va psixoemotsional omillar baholandi. Giperandrogenizm, hayz sikli buzilishi va ortiqcha tana vaznining kombinatsiyasiga ko‘ra to‘rtta xavf guruhi ajratildi. Eng ko‘p uchragan kombinatsiya tana vazni me’yorida bo‘lgan qizlarda giperandrogenizm va hayz sikli buzilishi bo‘lib, 7,1% ni tashkil etdi.

Kalit so‘zlar: polikistik tuxumdon sindromi, o‘smir qizlar, giperandrogenizm, girsutizm, hayz sikli buzilishi, ortiqcha tana vazni, xavfni tabaqalashtirish.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников относится к наиболее распространенным эндокринным состояниям у женщин репродуктивного возраста и может иметь начало в подростковом периоде. Для клинициста именно подростковый возраст представляет наибольшую диагностическую сложность: нерегулярность менструального цикла в первые годы после менархе, акне и умеренное усиление роста волос могут отражать нормальную перестройку гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Поэтому прямое применение критериев, разработанных для взрослых женщин, способно приводить как к гипердиагностике, так и к пропуску пациенток с формирующимся заболеванием [1–3].

Современные международные рекомендации рассматривают у подростков два основных компонента — стойкие нарушения менструального цикла с учетом времени после менархе и клиническую либо биохимическую гиперандрогению. Ультразвуковая поликистозная морфология яичников и антимюллеров гормон не рекомендуются как самостоятельные диагностические критерии в раннем подростковом возрасте [1,2]. Метаанализ 2024 года показал, что глобальная частота СПКЯ у подростков составляет 6,3% при критериях международного руководства и 9,8% при роттердамской модели с включением поликистозной морфологии яичников [3].

Особое значение имеют подростки, у которых присутствует только один из основных признаков. Международные рекомендации предлагают рассматривать таких пациенток как находящихся в группе риска и проводить повторную оценку в динамике до достижения репродуктивной зрелости [1,3,4]. Следовательно, практическая задача подростковой гинекологии заключается не только в подтверждении сформировавшегося СПКЯ, но и в выделении подростков с повышенной клинической настороженностью.

Гиперандрогенные проявления, нарушения менструальной функции и метаболические особенности могут сочетаться, однако ни один из них изолированно не позволяет надежно прогнозировать последующее формирование СПКЯ. Избыточная масса тела может усиливать метаболические нарушения, но нормальная масса тела не исключает репродуктивного риска [1,4,5]. В связи с этим нами предложен модифицированный подход, основанный на одновременной оценке гирсутного синдрома, нарушения менструального цикла и избыточной массы тела.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-анамнестические признаки риска формирования СПКЯ у девушек-подростков и разработать модифицированный подход к их стратификации с учетом сочетания гиперандрогении, нарушения менструального цикла и избыточной массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 182 девушки в возрасте 13–17 лет. Исследование включало анкетирование, сбор личного и семейного анамнеза, общеклинический осмотр и антропометрию. Анкета содержала сведения о возрасте менархе, регулярности и характере менструаций, семейной отягощенности сахарным диабетом и артериальной гипертензией, особенностях питания, физической активности и психоэмоционального состояния.

Определяли массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер и их соотношение. Развитие молочных желез оценивали по шкале Танера. Степень гирсутизма определяли по шкале Ферримана–Голлвея. В рамках исходного исследования гирсутное число ≥12 рассматривали как клинический маркер гиперандрогении. Нерегулярность менструального цикла определяли как нарушение менструальной функции, ИМТ ≥25 кг/м² — как избыточную массу тела.

На первом этапе сформированы три самостоятельные группы: с гирсутным синдромом — 64 девушки и без него — 118; с нарушением менструального цикла — 33 и без НМЦ — 149; с избыточной массой тела — 18 и без нее — 164. На втором этапе проведено сочетание признаков. Выделены четыре группы: гиперандрогения + НМЦ + ИзМТ; гиперандрогения + НМЦ при нормальной массе тела; гиперандрогения без НМЦ при нормальной массе тела; НМЦ + ИзМТ при отсутствии выраженного гирсутизма.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Рассчитывали абсолютные и относительные показатели, средние значения и показатели вариабельности. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил 15,51±0,07 года, средний возраст менархе — 12,44±0,07 года. Менархе в возрасте 12 лет наблюдалось у 41,9% девушек, в 13 лет — у 28,0%. Регулярный менструальный цикл имели 80,8%, нерегулярный — 19,2%.

Гирсутный синдром выявлен у 64 (35,2%) девушек. Регулярный цикл отмечался у 79,7% девушек с ГС и у 83,1% без ГС. Болезненные менструации наблюдались соответственно у 56,3 и 54,2%, межменструальные кровянистые выделения — у 54,7 и 47,5%. Акне выявлено у 65,6% девушек с ГС и у 52,0% девушек без ГС.

Среди 33 девушек с НМЦ только 9,1% достигли регулярности цикла в течение первого года после менархе, а у 57,5% регулярный цикл не сформировался к третьему году. Гирсутный синдром в этой группе выявлен у 51,5%, жирный тип кожи — у 30,3%, тяга к сладкому — у 87,9%, трудности со снижением массы тела — у 39,4%. Недостаточная масса тела отмечалась у 48,5%, нормальная — у 42,4%, избыточная — у 9,1%.

Избыточная масса тела выявлена у 18 (9,9%) девушек. Менархе в 10 лет отмечено у 11,1% девушек с ИзМТ против 0,6% без ИзМТ. Гирсутизм наблюдался у 44%, акне — у 38,9%. Наследственная отягощенность по сахарному диабету у родителей отмечена у 33,3% девушек этой группы.

Комбинирование признаков позволило выделить четыре группы риска: гиперандрогения + НМЦ + ИзМТ — 1,1%; гиперандрогения + НМЦ при нормальной массе тела — 7,1%; гиперандрогения без НМЦ при нормальной массе тела — 4,4%; НМЦ + ИзМТ при отсутствии выраженного гирсутизма — 1,6%.

Таблица 1. Модифицированные группы риска формирования СПКЯ

Группа	Сочетание признаков	Доля
A	Гиперандрогения + НМЦ + ИзМТ	1,1%
B	Гиперандрогения + НМЦ + нормальная масса тела	7,1%
C	Гиперандрогения + нормальный цикл + нормальная масса тела	4,4%
D	НМЦ + ИзМТ + без выраженного гирсутизма	1,6%

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что отдельные признаки, потенциально связанные с формированием СПКЯ, достаточно часто встречаются в подростковой популяции и не должны автоматически трактоваться как сформированный синдром. Почти пятая часть обследованных имела НМЦ, более трети — повышенное гирсутное число, тогда как ИзМТ выявлялась примерно у каждой десятой девушки. При этом сочетание нескольких признаков встречалось значительно реже, что обосновывает необходимость стратификации риска.

Наиболее многочисленной оказалась группа с гиперандрогенией и НМЦ при нормальной массе тела — 7,1%. Следовательно, отсутствие ИзМТ не должно исключать подростка из группы наблюдения. Современные рекомендации рассматривают массу тела как важный метаболический фактор, но не как диагностический критерий СПКЯ [1,4].

Гирсутизм сопровождался большей частотой акне и межменструальных выделений, однако сам по себе не определял наличие нерегулярного цикла. Это соответствует современному представлению о том, что клиническая гиперандрогения и менструальная дисфункция являются взаимосвязанными, но не идентичными компонентами подросткового фенотипа. Диагностическое значение имеет их стойкое сочетание с учетом времени после менархе [1,2].

В группе НМЦ почти половина девушек имела недостаточную массу тела. Поэтому объяснение нарушений цикла только избыточным весом может привести к пропуску других факторов, включая особенности питания, чрезмерную физическую нагрузку и психоэмоциональные нарушения.

Полученные данные согласуются с современными систематическими обзорами. Neven и соавт. показали, что применение критериев международного руководства снижает риск гипердиагностики за счет исключения поликистозной морфологии яичников как самостоятельного признака у подростков [3]. Peña и Witchel указывают, что диагностика должна основываться прежде всего на нарушениях менструального цикла и гиперандрогении после исключения альтернативных причин [2]. Международные рекомендации 2025 года дополнительно подтвердили необходимость выделения категории подростков «at risk» и их продольного наблюдения [4].

Практическое преимущество предлагаемой модели заключается в доступности ее компонентов. Гирсутизм, характер менструального цикла и антропометрические показатели могут оцениваться уже при первичном осмотре. Вместе с тем модель не заменяет диагностические критерии СПКЯ, а используется для отбора подростков, которым требуется более тщательное обследование и повторная оценка в динамике. Ограничениями являются одноцентровый характер исследования, относительно небольшая выборка и применение ИМТ ≥25 кг/м² в качестве критерия ИзМТ в соответствии с исходным исследованием. Для окончательной оценки прогностической ценности модели необходимы более крупные проспективные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков отдельные проявления гиперандрогении и нарушения менструальной функции могут быть частью нормального пубертатного процесса, поэтому ранняя диагностика СПКЯ требует осторожного и поэтапного подхода. В обследованной когорте 182 девушек сочетание трех клинически доступных признаков — гирсутного синдрома, НМЦ и ИзМТ — позволило выделить четыре группы различной клинической настороженности. Наиболее часто встречалось сочетание гиперандрогении и НМЦ при нормальной массе тела — 7,1%, что демонстрирует необходимость оценки риска независимо от антропометрического статуса. Предложенная модель может использоваться на этапе первичного подросткового скрининга для формирования контингента динамического наблюдения, однако не является самостоятельным диагностическим критерием СПКЯ. Ее применение должно сочетаться с международными рекомендациями, исключением альтернативных причин гиперандрогении и нарушений цикла и повторной оценкой по мере репродуктивного созревания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jakubowska-Kowal K.M., Skrzynska K.J., Gawlik-Starzyk A.M. Prevalence and diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents – what's new in 2023? Systematic review // Ginekologia Polska. – 2024. – Vol. 95, № 8. – P. 643–649. – DOI: 10.5603/gpl.98849.

2. Neven A.C.H., Forslund M., Ranashinha S., et al. Prevalence and accurate diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents across world regions: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Endocrinology. – 2024. – Vol. 191, № 4. – P. S15–S27. – DOI: 10.1093/ejendo/lvae125.

3. Peña A.S., Witchel S.F. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. 1931. – DOI: 10.3390/diagnostics12081931.

4. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome // Human Reproduction. – 2023. – Vol. 38, № 9. – P. 1655–1679. – DOI: 10.1093/humrep/dead156.

5. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – Vol. 108, № 10. – P. 2447–2469. – DOI: 10.1210/clinem/dgad463.

6. Teede H.J., Mousa A., Tay C.T., et al. International evidence-based recommendations for polycystic ovary syndrome in adolescents // BMC Medicine. – 2025. – Vol. 23. – Article 151. – DOI: 10.1186/s12916-025-03901-w.

7. Witchel S.F., Oberfield S.E., Peña A.S. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, diagnosis, and treatment // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 1–20.

8. Zhao X., Ni R., Li W., et al. Adolescent polycystic ovary syndrome: current perspectives on diagnosis and management // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Article 1013951.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ЕСТЕСТВЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ А ТАКЖЕ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Давронова Ю.А., д.м.н., профессор Иргашева С.У. д.м.н., профессор Зазерская И.Е., Юкова А.Д.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребёнка, Ташкент, Республика Узбекистан.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку климактерических проявлений и депрессивных расстройств у женщин с естественной менопаузой, после хирургического вмешательства на органах репродуктивной системы и у пациенток со злокачественными новообразованиями после противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. Выполнен интегрированный анализ двух независимых клинических исследований общей численностью 141 женщина. Первое исследование включало 39 женщин 45–55 лет: 23 с естественной менопаузой и 16 после тотальной гистерэктомии. Во второе исследование вошли 102 женщины 40–55 лет: 44 пациентки со злокачественными новообразованиями и ятрогенной менопаузой после хирургического, лекарственного и или лучевого лечения и 58 женщин с естественной менопаузой. Применяли шкалы Грина и HADS; в первом исследовании дополнительно использовали шкалу Бека и индекс Купермана. Результаты независимых выборок анализировали раздельно.

Результаты. В первом исследовании статистически значимых различий между группой естественной менопаузы и женщинами после гистерэктомии по HADS, шкалам Бека, Грина и индексу Купермана не выявлено. Симптомы депрессии по шкале Бека отмечены у 60,9% и 43,8% женщин соответственно. У пациенток со злокачественными новообразованиями ятрогенная менопауза наступала раньше, чем в группе естественной менопаузы: 45,5±3,4 против 50,1±4,9 года; $p<0,05$. Тяжёлый климактерический синдром выявлен у 46% и 19%, клинически выраженная тревога — у 48% и 14%, клинически выраженная депрессия — у 40% и 8% соответственно; $p<0,001$ для показателей HADS.

Заключение. Наиболее выраженные климактерические и тревожно-депрессивные проявления установлены у пациенток со злокачественными новообразованиями после противоопухолевого лечения. Результаты группы после гистерэктомии были близки к показателям естественной менопаузы, однако отсутствие сведений о сохранности яичников не позволяет отождествлять всю эту группу с хирургической менопаузой. Оценка женщин после хирургического вмешательства и онкологического лечения должна учитывать объём операции, овариальный статус и вид противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: климактерический синдром; депрессивные расстройства; тревога; естественная менопауза; хирургическая менопауза; гистерэктомия; злокачественные новообразования; ятрогенная менопауза; HADS; шкала Грина.

Annotatsiya

Maqsad. Tabiiy menopauzasi bo‘lgan ayollarda, reproduktiv tizim a’zolarida jarrohlik amaliyoti o‘tkazilgan ayollarda hamda o‘smaga qarshi davolashdan keyin xavfli o‘sma kasalliklari bo‘lgan bemorlarda klimakterik belgilar va depressiv buzilishlarni qiyosiy baholash.

Materiallar va usullar. Umumiy soni 141 nafar ayolni tashkil etgan ikkita mustaqil klinik tadqiqot natijalari integratsiyalashgan holda tahlil qilindi. Birinchi tadqiqotga 45–55 yoshdagi 39 nafar ayol kiritildi: ulardan 23 nafari

tabiiy menopauzali, 16 nafari esa total gisterektomiyadan keyingi holatda bo‘lgan. Ikkinchi tadqiqotga 40–55 yoshdagi 102 nafar ayol kiritildi: ulardan 44 nafari xavfli o‘sma kasalliklari bo‘lgan va jarrohlik, dori vositalari va/yoki nur terapiyasidan keyin yatrogen menopauza rivojlangan bemorlar, 58 nafari esa tabiiy menopauzali ayollar edi. Grin va HADS shkalalaridan foydalanildi; birinchi tadqiqotda qo‘shimcha ravishda Bek shkalasi va Kupperman indeksi qo‘llanildi. Mustaqil tanlanmalar natijalari alohida tahlil qilindi.

Natijalar. Birinchi tadqiqotda tabiiy menopauzali ayollar va gisterektomiyadan keyingi ayollar guruhlari o‘rtasida HADS, Bek va Grin shkalalari hamda Kupperman indeksi bo‘yicha statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlanmadi. Bek shkalasi bo‘yicha depressiya belgilari mos ravishda ayollarning 60,9% va 43,8% ida qayd etildi. Xavfli o‘sma kasalliklari bo‘lgan bemorlarda yatrogen menopauza tabiiy menopauza guruhiga nisbatan ertaroq yuzaga kelgan: mos ravishda 45,5±3,4 va 50,1±4,9 yosh; p<0,05. Og‘ir klimakterik sindrom mos ravishda 46% va 19%, klinik jihatdan yaqqol ifodalangan xavotir 48% va 14%, klinik jihatdan yaqqol ifodalangan depressiya esa 40% va 8% holatda aniqlangan; HADS ko‘rsatkichlari uchun p<0,001.

Xulosa. Eng yaqqol klimakterik va xavotirli-depressiv belgilar o‘smaga qarshi davolashdan keyin xavfli o‘sma kasalliklari bo‘lgan bemorlarda aniqlandi. Gisterektomiyadan keyingi guruh natijalari tabiiy menopauza ko‘rsatkichlariga yaqin bo‘lgan, biroq tuxumdonlarning saqlanganligi to‘g‘risida ma’lumotlarning yo‘qligi ushbu guruhning barchasini jarrohlik menopauzasi bilan tenglashtirish imkonini bermaydi. Jarrohlik amaliyoti va onkologik davolashdan keyingi ayollar holatini baholashda operatsiya hajmi, ovarial status va o‘smaga qarshi davolash turi hisobga olinishi kerak.

Kalit so‘zlar: klimakterik sindrom; depressiv buzilishlar; xavotir; tabiiy menopauza; jarrohlik menopauzasi; gisterektomiya; xavfli o‘smalar; yatrogen menopauza; HADS; Grin shkalasi.

Abstract

Objective. To compare climacteric manifestations and depressive disorders among women with natural menopause, women who underwent surgery on the reproductive organs, and patients with malignant neoplasms following anticancer treatment.

Materials and methods. An integrated analysis of two independent clinical studies involving a total of 141 women was performed. The first study included 39 women aged 45–55 years: 23 women with natural menopause and 16 women after total hysterectomy. The second study included 102 women aged 40–55 years: 44 patients with malignant neoplasms and iatrogenic menopause following surgical, pharmacological, and/or radiation treatment, and 58 women with natural menopause. The Greene Climacteric Scale and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used. The Beck Depression Inventory and the Kupperman Index were additionally applied in the first study. The results obtained from the independent samples were analyzed separately.

Results. In the first study, no statistically significant differences were found between women with natural menopause and women after hysterectomy according to HADS, the Beck Depression Inventory, the Greene Climacteric Scale, or the Kupperman Index. Depressive symptoms assessed using the Beck Depression Inventory were identified in 60.9% and 43.8% of women, respectively. Iatrogenic menopause occurred earlier in patients with malignant neoplasms than in women with natural menopause: 45.5±3.4 versus 50.1±4.9 years, respectively; p<0.05. Severe climacteric syndrome was identified in 46% and 19% of women, clinically significant anxiety in 48% and 14%, and clinically significant depression in 40% and 8%, respectively; p<0.001 for the HADS indicators.

Conclusion. The most pronounced climacteric and anxiety-depressive manifestations were observed in patients with malignant neoplasms following anticancer treatment. The results in the post-hysterectomy group were similar to those observed in women with natural menopause. However, the absence of information regarding ovarian preservation does not allow the entire group to be classified as having surgical menopause. The assessment of women following surgery and anticancer treatment should take into account the extent of surgery, ovarian status, and the type of anticancer therapy.

Keywords: climacteric syndrome; depressive disorders; anxiety; natural menopause; surgical menopause; hysterectomy; malignant neoplasms; iatrogenic menopause; HADS; Greene Climacteric Scale.

ВВЕДЕНИЕ

Естественная менопауза, хирургическое прекращение функции яичников и противоопухолевое лечение формируют различные клинические условия для развития климактерического синдрома. У женщин со злокачественными новообразованиями симптомы могут быть связаны одновременно с

дефицитом половых гормонов, объёмом операции, химиотерапией, лучевой или эндокринной терапией, а также с психоэмоциональной нагрузкой, обусловленной онкологическим диагнозом.

Хирургическая менопауза возникает после двусторонней овариэктомии и характеризуется резким прекращением овариальной функции. Тотальная гистерэктомия при сохранённых яичниках не равнозначна хирургической менопаузе, хотя после операции могут развиваться климактерические проявления. У пациенток со злокачественными новообразованиями менопауза может быть хирургической либо терапевтически индуцированной химиотерапией, лучевой или антиэстрогенной эндокринной терапией. Поэтому эти клинические состояния необходимо описывать раздельно [1].

Депрессивные и тревожные симптомы могут усиливать субъективную тяжесть климактерического синдрома, ухудшать сон, сексуальную функцию, приверженность лечению и качество жизни. У онкологических пациенток диагностика дополнительно затруднена тем, что усталость, нарушение сна, потливость и снижение интереса к сексу могут быть одновременно проявлениями менопаузы и последствиями противоопухолевого лечения. Поэтому клиническая оценка должна включать стандартизированные шкалы и анализ анамнеза [3].

Цель исследования — провести сравнительную оценку климактерических проявлений и депрессивных расстройств у женщин с естественной менопаузой, после хирургического вмешательства и у пациенток со злокачественными новообразованиями после противоопухолевого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён интегрированный анализ двух самостоятельных поперечных сравнительных исследований, включавших 141 наблюдение. В соответствии с целью статьи выделены три клинических направления: естественная менопауза; состояние после хирургического вмешательства на органах репродуктивной системы; злокачественные новообразования с менопаузой, возникшей после противоопухолевого лечения. Две группы естественной менопаузы из разных исследований не объединяли статистически, поскольку различались критерии включения, возрастной диапазон и набор диагностических шкал [7].

Группа 1 Естественная менопауза

Группа естественной менопаузы представлена двумя независимыми выборками, которые не объединяли статистически. В первую выборку вошли 23 женщины 45–55 лет; у них оценивали тревожно-депрессивные расстройства по HADS и шкале Бека, а климактерические проявления — по шкале Грина и модифицированному индексу Купермана [5]. Во вторую выборку вошли 58 женщин 40–55 лет в ранней постменопаузе; климактерические симптомы оценивали по MRS, тревогу и депрессию — по HADS. Эти подвыборки использовали как группы сравнения для соответствующих исходных исследований.

Группа 2 Хирургическая менопауза

В группу хирургической менопаузы включены 16 женщин 45–55 лет с климактерическими проявлениями после тотальной гистерэктомии. Оценивали возраст, показатели HADS, депрессию по шкале Бека, а также выраженность климактерического синдрома по шкале Грина и модифицированному индексу Купермана [6].В исходных данных не указаны сохранность яичников и факт двусторонней овариэктомии, поэтому обозначение этой выборки как хирургической менопаузы является рабочим и требует подтверждения овариального статуса.

Группа 3 Менопауза у пациенток со злокачественными новообразованиями

В третью группу вошли 44 пациентки 40–55 лет со злокачественными новообразованиями и ятрогенной менопаузой после овариэктомии, радикальной гистерэктомии, химиотерапии и или лучевой терапии. Учитывали анамнез, антропометрические показатели, соматический статус и климактерические жалобы. Выраженность климактерического синдрома оценивали по MRS, тревогу и депрессию — по HADS. Значение более 7 баллов расценивали как субклинические проявления, 11 баллов и более — как клинически выраженные. Исключали текущую химиолучевую терапию и прием гормональных или психотропных препаратов, способных повлиять на оцениваемые симптомы.

Этические аспекты

Обе исходные работы описывают анализ клинических данных. Перед подачей объединённой рукописи необходимо привести номера и даты решений локальных этических комитетов, а также сведения об информированном согласии в точном соответствии с первичными протоколами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборок

Таблица 1. Структура трех клинических групп

Показатель	**Естественная менопауза**	**Хирургическая менопауза***	**Менопауза у пациенток со ЗНО**
Численность	n=23 (исследование 1); n=58 (исследование 2)	n=16 после тотальной гистерэктомии	n=44
Возраст	45–55 лет (иссл. 1); 40–55 лет (иссл. 2)	45–55 лет	40–55 лет
Характер менопаузы	Естественное прекращение менструаций	После тотальной гистерэктомии; статус яичников требует уточнения	Ятрогенная менопауза после хирургического, лекарственного и/или лучевого лечения ЗНО
Основные методы оценки	HADS, шкалы Бека, Грина и Куппермана; MRS	HADS, шкалы Бека, Грина и Куппермана	MRS и HADS

Группа 1 Естественная менопауза

В первой подвыборке естественной менопаузы средний возраст составил 50,7 года, возрастной диапазон — 46–55 лет. Признаки тревожно-депрессивных нарушений любой степени по HADS выявлены у 65,2% женщин, выраженные нарушения — у 47,8%. По шкале Бека депрессия любой степени зарегистрирована у 60,9%, выраженная депрессия — у 30,4%. Во второй подвыборке естественной менопаузы клинически выраженная тревога отмечена у 14%, клинически выраженная депрессия — у 8%, тяжелый климактерический синдром по MRS — у 19% женщин.

Таблица 2. Сравнительная характеристика психоэмоциональных расстройств в трех группах

Показатель	**Естественная менопауза**	**Хирургическая менопауза***	**Менопауза у пациенток со ЗНО**
HADS: любые отклонения	65,2% (n=23)	62,5% (n=16); p_1=1,000	Не оценивалось в сопоставимой категории
HADS: выраженные отклонения	47,8% (n=23)	43,8% (n=16); p_1=0,785	Не оценивалось в сопоставимой категории
HADS: клинически выраженная тревога	14% (n=58)	Не оценивалось	48% (n=44); p_2<0,001

HADS: отсутствие тревоги	62% (n=58)	Не оценивалось	16% (n=44); $p_2<0,001$
HADS: клинически выраженная депрессия	8% (n=58)	Не оценивалось	40% (n=44); $p_2<0,001$
HADS: отсутствие депрессии	60% (n=58)	Не оценивалось	22% (n=44); $p_2<0,001$
Шкала Бека: депрессия любой степени	60,9% (n=23)	43,8% (n=16); $p_1=0,492$	Не оценивалось
Шкала Бека: выраженная депрессия	30,4% (n=23)	12,5% (n=16); $p_1=0,601$	Не оценивалось

Примечание ко всем таблицам. p_1 — сравнение женщин с естественной менопаузой и пациенток после тотальной гистерэктомии в исследовании 1; p_2 — сравнение женщин с естественной менопаузой и пациенток со ЗНО в исследовании 2. Прямое статистическое сравнение всех трех групп не проводилось. «Не оценивалось» означает отсутствие сопоставимого показателя в исходных данных. *Отнесение пациенток после тотальной гистерэктомии к хирургической менопаузе возможно только при подтвержденной двусторонней овариэктомии или лабораторно установленной утрате функции яичников.

Группа 2 Хирургическая менопауза

В группе после тотальной гистерэктомии признаки тревожно-депрессивных нарушений любой степени по HADS выявлены у 62,5% женщин, выраженные нарушения — у 43,8%. По шкале Бека депрессия любой степени отмечена у 43,8%, выраженная депрессия — у 12,5%. По шкале Грина климактерические симптомы любой степени имели 87,5%, тяжелые проявления — 18,8%. Индекс Купермана выявил симптомы любой степени у 93,8%, умеренные и тяжелые проявления — у 56,3%. Статистически значимых различий с первой подвыборкой естественной менопаузы не установлено.

Таблица 3. Сравнительная характеристика климактерических проявлений в трех группах

Показатель	Естественная менопауза	Хирургическая менопауза*	Менопауза у пациенток со ЗНО
Шкала Грина: симптомы любой степени	65,2% (n=23)	87,5% (n=16); $p_1=0,163$	Не оценивалось по шкале Грина
Шкала Грина: тяжелые проявления	26,1% (n=23)	18,8% (n=16); $p_1=0,578$	Не оценивалось по шкале Грина
Индекс Куппермана: симптомы любой степени	91,3% (n=23)	93,8% (n=16); $p_1=1,000$	Не оценивалось
Индекс Куппермана: умеренные и тяжелые проявления	60,9% (n=23)	56,3% (n=16); $p_1=0,994$	Не оценивалось
Тяжелый климактерический синдром по MRS	19% (n=58)	Не оценивалось	46% (n=44); $p_2<0,05$

Группа 3 Менопауза у пациенток со злокачественными новообразованиями

Среди 44 пациенток с менопаузой на фоне ЗНО рак молочной железы диагностирован у 16 (36,3%), рак яичников — у 12 (27,3%), рак тела матки — у 4 (9,1%), рак шейки матки — у 3 (6,8%).

Негинекологические опухоли выявлены у 9 (20,5%) пациенток. Клинически выраженная тревога отмечена у 48%, клинически выраженная депрессия — у 40%, тяжелый климактерический синдром — у 46%. Наиболее частыми жалобами были утомляемость (95%), снижение сексуального интереса (95%), нарушения сна (91%), депрессивные проявления (87%), приливы (86%) и ночная потливость (84%).

Таблица 4. Клинические симптомы и анамнестические показатели в трех группах

Показатель	**Естественная менопауза**	**Хирургическая менопауза***	**Менопауза у пациенток со ЗНО**
Возраст наступления менопаузы	50,1±4,9 года (n=58)	Не оценивалось	45,5±3,4 года (n=44); $p_2<0,05$
ИМТ при включении	28,6±4,8 кг/м²	Не оценивалось	22,2±3,5 кг/м²; $p_2<0,05$
Аномальные маточные кровотечения в анамнезе	12,1%	Не оценивалось	34,1%; $p_2=0,011$
Патология шейки матки	6,9%	Не оценивалось	22,8%; $p_2=0,033$
Операции на органах малого таза	29,3%	Не оценивалось	59,1%; $p_2=0,003$
Отсутствие родов в анамнезе	2,4%	Не оценивалось	18,2%; $p_2=0,024$
Утомляемость	50%	Не оценивалось	95%; $p_2<0,05$
Снижение сексуального интереса	57%	Не оценивалось	95%; $p_2<0,001$
Нарушения сна	41%	Не оценивалось	91%; $p_2<0,001$
Депрессивные проявления	38%	Не оценивалось	87%; $p_2<0,001$
Приливы	75%	Не оценивалось	86%; $p_2=0,081$
Ночная потливость	79%	Не оценивалось	84%; $p_2=0,013$
Головокружение	19%	Не оценивалось	59%; $p_2<0,001$

Клинико-анамнестический анализ выявил более продолжительный менструальный цикл до лечения в основной группе — 30,0±4,1 против 27,6±2,6 дня; p=0,003. Аномальные маточные кровотечения отмечены у 34,1% и 12,1%; p=0,011, патология шейки матки — у 22,8% и 6,9%; p=0,033. Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе зарегистрированы у 59,1% и 29,3%; p=0,003. Отсутствие родов встречалось у 18,2% и 2,4% женщин; p=0,024.

Тяжёлый климактерический синдром зарегистрирован у 46% женщин после противоопухолевого лечения и у 19% при естественной менопаузе. В группе сравнения преобладала средняя степень тяжести — 59%. Среди наиболее частых симптомов в обеих группах отмечались усталость, снижение сексуального интереса, нарушения сна, депрессия, приливы, ночная потливость и головокружение.

По HADS клинически выраженная тревога выявлена у 48% пациенток с ятрогенной и у 14% с естественной менопаузой; отсутствие симптомов тревоги — у 16% и 62% соответственно; p<0,001. Клинически выраженная депрессия отмечена у 40% и 8%, а отсутствие депрессивных симптомов — у 22% и 60%; p<0,001.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка показала различный клинический профиль трёх рассматриваемых состояний. В группе естественной менопаузы психоэмоциональные и климактерические симптомы встречались часто, но их выраженность зависела от применённой шкалы. После гистерэктомии показатели существенно не отличались от естественной менопаузы. У пациенток со злокачественными новообразованиями после противоопухолевого лечения отмечались более раннее наступление менопаузы, большая частота тяжёлого климактерического синдрома и значительно более выраженные тревожно-депрессивные симптомы.

Полученные различия следует интерпретировать с учётом механизма прекращения функции яичников. Хирургическая менопауза развивается после удаления обоих яичников, тогда как гистерэктомия с сохранением придатков не обязательно вызывает немедленную менопаузу. В онкологической группе ятрогенная менопауза могла быть следствием овариэктомии, химиотерапии, лучевой терапии или антиэстрогенного лечения. Дополнительное влияние онкологического диагноза и комплексной терапии может усиливать соматические и психоэмоциональные нарушения [9].

Важным результатом является высокая частота депрессивных проявлений независимо от применённой шкалы. Однако проценты, полученные по шкале Бека, HADS и отдельному пункту шкалы Грина, не являются взаимозаменяемыми: инструменты оценивают разные аспекты состояния и используют различные пороговые значения. Поэтому их следует рассматривать как взаимодополняющие показатели, а не объединять в единый процент депрессии.

Онкологически индуцированная менопауза сопровождалась выраженными нарушениями сна, усталостью и снижением сексуального интереса. Эти симптомы могут усиливать тревогу и депрессию, но одновременно могут быть последствиями противоопухолевой терапии. Клиническая интерпретация требует оценки онкологического статуса, вида лечения, времени после завершения терапии, соматических заболеваний и принимаемых препаратов [8].

Практическое значение результатов состоит в необходимости ступенчатого скрининга. На первом этапе целесообразно оценивать тяжесть климактерических симптомов и психоэмоциональное состояние с помощью валидированных шкал. При клинически выраженных симптомах требуется углублённая оценка акушером-гинекологом, онкологом и специалистом по психическому здоровью. Выбор терапии должен учитывать онкологический анамнез и противопоказания к гормональному лечению.

Ограничения

Ограничением является использование двух независимых выборок с различными критериями включения и диагностическими инструментами. Индивидуальные данные не были доступны для единого многофакторного анализа. В первой выборке не уточнены сохранность яичников и время после гистерэктомии, поэтому нельзя подтвердить хирургическую менопаузу у всех 16 женщин. Во второй выборке неоднородны локализация опухоли и виды противоопухолевого лечения. Дизайн исследований не позволяет установить причинно-следственную связь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с естественной менопаузой, после хирургического вмешательства и со злокачественными новообразованиями выявлена высокая частота климактерических и психоэмоциональных проявлений. Наиболее неблагоприятные показатели отмечены у пациенток со злокачественными новообразованиями и ятрогенной менопаузой после противоопухолевого лечения. В группе после гистерэктомии статистически значимых различий с естественной менопаузой не выявлено; для корректной оценки хирургической менопаузы необходимо уточнять факт двусторонней овариэктомии и овариальный статус. Комплексный скрининг должен включать оценку тревоги, депрессии, вазомоторных, сексуальных и соматических симптомов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Agency for Research on Cancer. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Lyon: IARC; 2024.

2. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961;4:561–571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

3. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 1998;29(1):25–31. doi:10.1016/S0378-5122(98)00025-5.

4. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop plus 10. Menopause. 2012;19(4):387–395. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.

5. Kupperman H.S., Blatt M.H.G., Wiesbader H., Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1953;13(6):688–703. doi:10.1210/jcem-13-6-688.

6. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H., et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression. Menopause. 2018;25(10):1069–1085. doi:10.1097/GME.0000000000001174.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: identification and management. NICE guideline NG23. London: NICE; 2015.

8. World Health Organization. Menopause. Geneva: World Health Organization; 2022.

9. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

THE IMPORTANCE OF PIPELLE ENDOMETRIAL BIOPSY AND HISTOLOGICAL EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF INFERTILE WOMEN WITH THIN ENDOMETRIUM

Komilova Dildora Komilovna
Kayumova Dilrabo Talmasovna
Tashkent State Medical University

Abstract. *Thin endometrium is a clinically relevant ultrasound phenotype in infertility, but thickness alone does not identify its cause. This review evaluates Pipelle endometrial biopsy and histological examination in women with persistent thin endometrium. Pipelle can provide minimally invasive outpatient tissue for routine histology and CD138 immunohistochemistry when chronic endometritis is suspected. Its value is greatest in selected women with persistent thinning, recurrent implantation failure, unexplained infertility or relevant uterine history. Because blind sampling may miss focal lesions, hysteroscopy remains preferable when adhesions, polyps or other localized intracavitary pathology are suspected. Current guidance does not support routine endometrial biopsy in infertility.*

Keywords: *thin endometrium, infertility, Pipelle biopsy, endometrial histology, chronic endometritis, CD138, recurrent implantation failure, hysteroscopy*

INTRODUCTION

Infertility is defined by the World Health Organization as failure to achieve pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse, and about one in six people of reproductive age experience infertility during their lifetime [19, 20]. In women, infertility may arise from ovarian, tubal, uterine, endocrine or combined factors. The endometrium is clinically important because implantation requires not only a viable embryo but also an adequately developed and functionally competent uterine lining.

The term thin endometrium has no universally accepted definition. A threshold around 7 mm is frequently used in reproductive medicine, although studies have used values from approximately 6 to 8 mm depending on the treatment setting and timing of measurement. In a meta-analysis, an endometrial thickness of 7 mm or less was associated with a lower probability of clinical pregnancy, but thickness alone had limited ability to predict pregnancy [7]. Large registry studies subsequently showed a progressive fall in live birth rates at very low measurements rather than a single biological cut-off [11]. Thus, a persistently thin endometrium is better regarded as a phenotype requiring clinical interpretation than as an independent diagnosis.

The causes of persistent thinning are heterogeneous. Reduced proliferative response, impaired vascular development, basal-layer injury, intrauterine adhesions, previous curettage or surgery, and chronic inflammation may all contribute. Miwa et al. found higher radial-artery blood-flow impedance, reduced glandular epithelial growth, fewer blood vessels and lower vascular endothelial growth factor expression in women with thin endometrium [12]. These tissue-level differences cannot be identified by measuring thickness alone.

This creates a potential role for endometrial biopsy. Ultrasonography measures the lining, whereas histology evaluates glands, stroma and inflammatory cells. Chronic endometritis is of particular interest because it is often clinically silent and is characterized by plasma-cell infiltration of the endometrial stroma, commonly assessed with routine staining and CD138 immunohistochemistry [8, 16]. However, professional guidance does not recommend endometrial biopsy as a routine test for every infertile woman [1]. The aim of this article is therefore to define when Pipelle biopsy and histological examination add meaningful diagnostic information in infertile women with persistent thin endometrium.

METHODOLOGY

This article was prepared as a structured narrative evidence review in IMRAD format. PubMed-indexed publications were searched for thin endometrium, endometrial thickness, infertility, Pipelle biopsy, endometrial

histology, chronic endometritis, CD138 and recurrent implantation failure. Systematic reviews, meta-analyses, large cohort studies, prospective diagnostic studies and guidance from WHO, ASRM and ESHRE were prioritized. Foundational studies were retained when they directly addressed pathophysiology or diagnostic performance.

Evidence was synthesized in four domains: clinical meaning of persistent thin endometrium; technical and diagnostic characteristics of Pipelle sampling; the contribution of routine histology and CD138 immunohistochemistry; and integration of biopsy with ultrasound and hysteroscopy. Only findings reported in cited sources were used. As no patient-level data were collected, research ethics approval and individual informed consent were not applicable to this review.

Table 1. Diagnostic contribution and limitations of key methods

Method	What it contributes	Main limitation
Transvaginal ultrasound	Documents thickness and pattern; screens the uterus and adnexa.	Cannot establish tissue-level inflammation or reliably exclude subtle focal cavity disease.
Hysteroscopy	Directly visualizes the cavity and permits targeted biopsy of suspicious areas.	More invasive and resource-dependent than ultrasound or Pipelle sampling.
Pipelle biopsy	Provides outpatient tissue for routine histology and CD138 when clinically indicated.	Blind sampling may miss focal lesions; very thin/atrophic tissue may yield limited material.
Histology + CD138	Assesses glands, stroma and plasma-cell inflammation; supports diagnosis of chronic endometritis.	CD138 thresholds are not standardized and require quantified clinical-pathological interpretation.
Method	What it contributes	Main limitation

RESULTS

Clinical meaning of persistent thin endometrium. The available evidence links very low endometrial thickness with reduced reproductive success, while also showing that thickness is an imperfect predictor. Kasius et al. found lower clinical pregnancy rates at 7 mm or less but concluded that the measurement had limited discriminatory capacity [7]. In more than 40,000 embryo transfers, Liu et al. observed declining live birth rates with each millimeter decrease below 8 mm in fresh cycles and below 7 mm in frozen-thaw cycles [10]. In approximately 96,000 autologous transfers, Mahutte et al. reported that live birth rates in frozen cycles plateaued around 7-10 mm and were clearly reduced when thickness was below 6 mm [11]. These findings justify etiologic evaluation of persistent severe thinning without supporting automatic cancellation based on one cut-off.

Diagnostic characteristics of Pipelle biopsy. The Pipelle device obtains endometrial tissue through a narrow flexible suction catheter and can usually be used in an outpatient setting. Comparative and systematic evidence shows good overall tissue adequacy with lower procedural burden than dilatation and curettage [5, 15]. The device is most useful for diffuse endometrial processes because it samples tissue blindly from the cavity. This is also its main limitation: focal polyps, localized adhesions and small circumscribed lesions may be missed. Demirkiran et al. found broadly comparable performance of Pipelle and curettage for several diffuse histological categories, but neither method was reliable for focal pathology [5].

For chronic endometritis, contemporary infertility data support the feasibility of Pipelle sampling. A 2025 prospective cross-sectional study of women with recurrent implantation failure compared Pipelle biopsy with hysteroscopy and curettage. Thirteen of 40 women were diagnosed with chronic endometritis, and Pipelle showed excellent agreement with the comparison approach [6]. The small, selected sample does not establish universal superiority, but it shows that Pipelle can provide diagnostically useful tissue for chronic endometritis assessment in an infertility population.

Histology and CD138. Routine hematoxylin-eosin examination can assess endometrial glands, stroma, inflammatory changes, atrophy and other tissue abnormalities. Its modern role in infertility is not histological dating: ASRM states that endometrial biopsy is not a valid routine method for diagnosing infertility or luteal phase deficiency [1]. Instead, biopsy is clinically useful when a specific endometrial disorder is suspected. Chronic endometritis is characterized by stromal plasma cells, but plasma cells may be difficult to identify on routine staining; CD138 improves their visualization [8].

Interpretation of CD138 requires caution because there is no universally accepted plasma-cell threshold. A systematic review by Santoro et al. found that minimal plasma-cell counts were not consistently associated with adverse reproductive outcomes and suggested that a threshold of at least five plasma cells per 10 high-power fields may be more clinically meaningful than a single-cell criterion [16]. A 2026 meta-analysis similarly found that more severe untreated chronic endometritis was more clearly associated with reduced clinical pregnancy than mild disease [9]. Thus, pathology reports should state the counting method and threshold, not merely label a sample positive or negative.

Reproductive relevance and timing. Observational studies and meta-analyses associate chronic endometritis with infertility, implantation failure and poorer IVF outcomes in selected populations, with better outcomes reported after documented resolution in several studies [3, 13, 18]. Biopsy timing remains an area of uncertainty. A 2026 study found similar CD138 positivity in proliferative and secretory phase samples when predefined thresholds were used [17], while earlier studies reported cycle-phase differences. The practical requirement is to record cycle day and hormonal context and to interpret the result together with specimen adequacy, plasma-cell density and clinical history.

Quantitative outcome evidence reinforces the clinical relevance of correctly diagnosed chronic endometritis while also showing why the data should not be generalized indiscriminately. The 2022 meta-analysis by Vitagliano et al. included 4,145 patients from ten studies; chronic endometritis was associated with significantly poorer ongoing-pregnancy/live-birth and clinical-pregnancy outcomes, while documented cure was associated with higher ongoing-pregnancy/live-birth and clinical-pregnancy rates [18]. In a selected retrospective cohort of 95 women with unexplained infertility, Cicinelli et al. reported chronic endometritis in 56.8%; histologically confirmed resolution after antibiotics occurred in 82.3%, and reproductive outcomes were higher in the cured group than in women with persistent disease [3]. In a historical cohort of 108 women with recurrent implantation failure or recurrent pregnancy loss, Mitter et al. reported higher hazards of clinical pregnancy and live birth in the biopsy-based management group than in the hysteroscopy-only reference group [13]. These studies support the relevance of tissue diagnosis in selected populations but remain observational and do not establish a basis for universal screening.

DISCUSSION

The diagnostic importance of Pipelle biopsy in thin endometrium is best understood by separating the ultrasound phenotype from its cause. Ultrasound establishes that the lining is thin; it does not distinguish impaired proliferation from inflammation, scarring or focal cavity disease. Histology can identify tissue abnormalities, but only when the procedure is directed at a defined clinical question. This is why biopsy should be selective rather than routine.

Persistence is the first condition that strengthens the indication. A single value close to 7 mm may reflect timing, stimulation protocol, operator variability or normal cycle-to-cycle variation. Large IVF datasets show a continuous relationship between thickness and outcome and demonstrate that pregnancy can still occur below common thresholds [10, 11]. Tissue sampling is more justifiable when the lining remains markedly thin across cycles or despite adequate hormonal preparation, especially when accompanied by abnormal bleeding, previous intrauterine procedures, unexplained infertility or repeated implantation failure.

The expected type of pathology is the second condition. Pipelle is suitable for diffuse processes and is less suitable for focal lesions [5, 15]. If ultrasound or history suggests a polyp, submucosal fibroid, intrauterine adhesion, retained tissue or cavity distortion, hysteroscopy has greater diagnostic value because it allows direct visualization

and targeted sampling. Pipelle and hysteroscopy therefore answer different questions: the former provides a convenient tissue sample, while the latter defines the cavity and localizes focal abnormalities.

Pathological interpretation is the third condition. Chronic endometritis is a plausible and potentially modifiable diagnosis in selected infertile women, but it should not be overdiagnosed from an isolated CD138-positive cell. Higher plasma-cell burdens appear more consistently associated with adverse reproductive outcomes than minimal counts [9, 16]. A high-quality report should document specimen adequacy, stain used, number or density of plasma cells, number of high-power fields assessed, cycle phase if known and the threshold used for diagnosis. Standardized reporting is especially important because current studies use heterogeneous criteria.

Thin endometrium itself is not a specific marker of chronic endometritis. Chronic inflammation can be present with normal thickness, and a thin lining may instead reflect adhesions or structural damage without active inflammation. Accordingly, biopsy should not be described as a test that diagnoses thin endometrium. Its purpose is to investigate a tissue-level cause or coexisting disorder. This distinction also prevents a return to obsolete histological dating, which is not recommended for routine infertility evaluation [1].

An evidence-based sequence begins with repeated, technically standardized transvaginal ultrasonography at a clinically relevant time point, followed by detailed uterine history and assessment of the cavity when structural disease is possible. Pipelle biopsy becomes most informative when a diffuse endometrial disorder remains plausible or chronic endometritis is specifically suspected. Pregnancy should be excluded before the procedure. The pathology request should include infertility history, cycle day, hormonal preparation, measured endometrial thickness and prior uterine procedures. Routine histology is performed first, with CD138 immunohistochemistry when chronic endometritis is part of the differential diagnosis. ESHRE guidance on recurrent implantation failure similarly supports selective, evidence-based investigation rather than indiscriminate use of additional tests [4].

The evidence base remains limited by retrospective designs, heterogeneous definitions of thin endometrium, variable CD138 thresholds and selected infertility populations [18]. Therefore, the strongest conclusion is not that Pipelle biopsy is mandatory in every woman with thin endometrium, but that it can be a valuable second-line diagnostic tool when persistent thinning coexists with risk factors or clinical features that make diffuse endometrial pathology sufficiently likely and when the result is expected to change management.

Specimen adequacy is an additional practical issue in a markedly thin lining. Pipelle sampling is generally well tolerated and has a lower procedural burden than conventional dilatation and curettage, but a blind aspiration can yield scant or insufficient tissue, particularly when the cavity is difficult to access or the endometrium is very limited [15]. An inadequate specimen should therefore not be interpreted as evidence that chronic endometritis or another endometrial disorder is absent. When the clinical suspicion remains high after an insufficient sample, or when imaging and histology are discordant, further cavity assessment and targeted sampling are more defensible than repeated blind procedures. This point is important because the diagnostic value of histology depends first on obtaining representative tissue.

The relationship between chronic endometritis treatment and reproductive outcome also requires careful interpretation. Selected observational cohorts have reported higher conception or live-birth rates after treatment and documented resolution of chronic endometritis [13], while meta-analytic evidence suggests that untreated disease, particularly when plasma-cell burden is higher, is associated with poorer IVF outcomes [18]. These findings support identifying clinically meaningful inflammation when it is suspected, but they do not justify indiscriminate screening or treatment based on a minimal CD138 signal. The heterogeneity of diagnostic thresholds, patient selection, antibiotic regimens and confirmation-of-cure protocols remains a major limitation [16]. For this reason, the most reproducible diagnostic practice is to combine morphology, quantified CD138 findings and the infertility context rather than allowing any single microscopic finding to determine the diagnosis.

CONCLUSION

Persistent thin endometrium in infertile women is a clinically meaningful ultrasound phenotype but not a tissue diagnosis. Pipelle biopsy complements ultrasonography by providing endometrial tissue for histological examination and, when indicated, CD138 immunohistochemistry. Its main diagnostic value is the detection of

diffuse endometrial pathology, particularly chronic endometritis, in selected women with persistent or marked thinning, relevant uterine history, recurrent implantation failure or unexplained infertility. The procedure is minimally invasive and suitable for outpatient use, but blind sampling can miss focal intracavitary lesions; suspected adhesions, polyps or other localized pathology require hysteroscopic evaluation. Current evidence and professional guidance do not support routine biopsy for all infertile women. A selective, pathology-directed approach provides the best balance between diagnostic yield, invasiveness and clinical relevance.

REFERENCES

1. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2021;116(5):1255-1265. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038.

2. Bulut H., Yeginaltay T., Tunc M., Berkkanoğlu M., Töre H., Coetzee K., Özgür K. Chronic endometritis diagnosed using a cut-off of >=5 CD138 plasma cells significantly affects the reproductive outcomes of frozen embryo transfer: a case-control study. Journal of the Turkish-German Gynecological Association. 2023. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-9-20.

3. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A., et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. American Journal of Reproductive Immunology. 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12782.

4. Cimadomo D., de Los Santos M.J., Griesinger G., Lainas G., Le Clef N., McLernon D.J., et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Human Reproduction Open. 2023;2023(3):hoad023. DOI: 10.1093/hropen/hoad023.

5. Demirkiran F., Yavuz E., Erenel H., Bese T., Arvas M., Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (Pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012;286(5):1277-1282. DOI: 10.1007/s00404-012-2438-8.

6. Falahy E.P., Pahlevan-Fallahy M.-T., Keikha F. Comparing the accuracy of Pipelle versus hysteroscopy and curettage in the diagnosis of chronic endometritis in women with recurrent implantation failure: a prospective cross-sectional study. PLoS ONE. 2025;20(3):e0319294. DOI: 10.1371/journal.pone.0319294.

7. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J.C., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J.M. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2014;20(4):530-541. DOI: 10.1093/humupd/dmu011.

8. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. American Journal of Reproductive Immunology. 2016;75(1):13-22. DOI: 10.1111/aji.12438.

9. Kong J., Zhao J., Sun X., Sun T., Tang L. The impact of CD138 plasma cell severity on IVF-ET outcomes in women with untreated chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth. 2026;26(1):527. DOI: 10.1186/s12884-026-09016-1.

10. Liu K.E., Hartman M., Hartman A., Luo Z.-C., Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40,000 embryo transfers. Human Reproduction. 2018;33(10):1883-1888. DOI: 10.1093/humrep/dey281.

11. Mahutte N., Hartman M., Meng L., Lanes A., Luo Z.-C., Liu K.E. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. Fertility and Sterility. 2022;117(4):792-800. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.025.

12. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., Yamagata Y., Shimamura K., Sugino N. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. Fertility and Sterility. 2009;91(4):998-1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029.

13. Mitter V.R., Meier S., Rau T.T., Gillon T., Mueller M.D., Zwahlen M., von Wolff M., Kohl Schwartz A.S. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. American Journal of Reproductive Immunology. 2021;86(5):e13482. DOI: 10.1111/aji.13482.

14. Mouhayar Y., Franasiak J.M., Sharara F.I. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019;36(4):607-611. DOI: 10.1007/s10815-019-01407-y.

15. Narice B.F., Delaney B., Dickson J.M. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. BMC Family Practice. 2018;19(1):135. DOI: 10.1186/s12875-018-0817-3.

16. Santoro A., Travaglino A., Inzani F., Angelico G., Raffone A., Maruotti G.M., et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis. Biomedicines. 2023;11(6):1714. DOI: 10.3390/biomedicines11061714.

17. Selmi C., Lazzarin S., Monari F., Giulini S., Tarozzi G., Lecis S., et al. Timing of endometrial biopsy for chronic endometritis diagnosis: CD138+ and CD56+ cell variability throughout the menstrual cycle. European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2026;31(2):149-157. DOI: 10.1080/13625187.2025.2600576.

18. Vitagliano A., Laganà A.S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santarsiero C.M., Buzzaccarini G., et al. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome - a systematic review and meta-analysis. Diagnostics. 2022;12(9):2250. DOI: 10.3390/diagnostics12092250.

19. World Health Organization. Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. Geneva: WHO; 2025. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240115774 (accessed 9 September 2026).

20. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990-2021. Geneva: WHO; 2023. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/978920068315 (accessed 9 September 2026).

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Шукурова М.Р., д.м.н., профессор Иргашева С.У.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребёнка, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Цель исследования - определить клинико-метаболические особенности женщин с хирургической менопаузой в зависимости от наличия метаболического синдрома. Проведён сравнительный анализ данных 50 женщин после тотальной гистерэктомии с двусторонней овариоэктомией, распределённых на две группы: с метаболическим синдромом (МС+, n=28) и без него (МС−, n=22). Оценивали возраст, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, показатели гонадотропной и стероидной функции, липидного обмена и индекс HOMA-IR. Группы были сопоставимы по возрасту. У пациенток МС+ индекс массы тела был выше, чем в группе МС− (34,30 [32,22; 38,70] против 31,70 [30,10; 33,03] кг/м²; p=0,0085). МС+ характеризовался более высокими уровнями триглицеридов и HOMA-IR и более низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Артериальная гипертензия и сахарный диабет встречались значительно чаще. Полученные данные подтверждают необходимость ранней метаболической стратификации женщин после хирургического выключения функции яичников.

Ключевые слова: хирургическая менопауза; двусторонняя овариоэктомия; метаболический синдром; инсулинорезистентность; липидный обмен; эстрогенодефицит; перименопауза.

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi - metabolik sindrom mavjudligiga qarab jarrohlik menopauzasidagi ayollarning klinik-metabolik xususiyatlarini aniqlash. Total gisterektomiya va ikki tomonlama ovarioektomiyadan keyingi 50 nafar ayolning qiyosiy tahlili o‘tkazildi. Metabolik sindromli guruhga 28 nafar, metabolik sindromsiz guruhga 22 nafar bemor kiritildi. Klinik, gormonal, lipid va uglevod almashinuvi ko‘rsatkichlari baholandi. Metabolik sindromli ayollarda tana massasi indeksi, triglitseridlar darajasi va HOMA-IR indeksi yuqoriroq, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar darajasi esa pastroq bo‘ldi. Arterial gipertenziya va qandli diabet metabolik sindromli guruhda sezilarli darajada ko‘proq uchradi. Olingan natijalar jarrohlik menopauzasidan keyin metabolik xavfni erta baholash va dinamik kuzatuv zarurligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: jarrohlik menopauzasi; ikki tomonlama ovarioektomiya; metabolik sindrom; insulinrezistentlik; lipid almashinuvi; estrogen tanqisligi; perimenopauza.

ABSTRACT

Objective: to determine clinical and metabolic features of women with surgical menopause according to the presence of metabolic syndrome. Fifty women after total hysterectomy with bilateral oophorectomy were analyzed and divided into MetS+ (n=28) and MetS− (n=22) groups. Age, body mass index, comorbidities, gonadotropins, sex-steroid-related parameters, lipid profile and HOMA-IR were assessed. The groups were comparable in age. BMI was higher in MetS+ women (34.30 [32.22; 38.70] vs 31.70 [30.10; 33.03] kg/m²; p=0.0085). MetS+ women had higher triglycerides and HOMA-IR and lower HDL cholesterol. Hypertension and diabetes mellitus were significantly more frequent. No significant differences were found in FSH, LH, estradiol or most steroid-related parameters. These findings support early metabolic risk stratification and structured follow-up after surgical loss of ovarian function.

Keywords: surgical menopause; bilateral oophorectomy; metabolic syndrome; insulin resistance; lipid metabolism; estrogen deficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическая менопауза, возникающая после двустороннего удаления яичников до естественного прекращения их функции, принципиально отличается от физиологического менопаузального перехода внезапностью и необратимостью снижения продукции овариальных гормонов. После двусторонней овариоэктомии уменьшается не только эстрогенная, но и андрогенная функция яичников. Современный метаанализ подтверждает снижение концентраций эстрадиола, тестостерона и дегидроэпиандростерона после двусторонней овариоэктомии [1]. Такое гормональное изменение создаёт предпосылки для формирования вазомоторных, психоэмоциональных, костных и метаболических нарушений.

Особое значение имеют изменения метаболического профиля. В популяционном исследовании HUNT-2 у женщин, перенёсших двустороннюю овариоэктомию до 50 лет, метаболический синдром регистрировался чаще, чем у возраст-сопоставимых женщин с сохранёнными яичниками: 47% против 36% по критериям International Diabetes Federation и 35% против 25% по пересмотренным критериям NCEP ATP III [2]. Метаанализ исследований менопаузы также показал, что хирургическая менопауза может сопровождаться более высоким риском метаболического синдрома по сравнению с естественной менопаузой [3].

Возможные механизмы включают перераспределение жировой ткани, изменение чувствительности к инсулину и липидного обмена. Проспективные исследования после двусторонней сальпингоофорэктомии выявляли увеличение массы тела, индекса массы тела и окружности талии, а также неблагоприятные изменения отдельных липидных показателей [4, 5]. В других работах показано повышение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов после хирургической менопаузы [6, 7]. Длительное наблюдение также указывает на возможное неблагоприятное влияние двусторонней овариоэктомии на углеводный обмен [8].

При этом метаболический ответ после хирургического выключения функции яичников неоднороден. Не у всех пациенток формируется полный комплекс критериев метаболического синдрома, а выраженность отдельных нарушений может существенно различаться. Поэтому клинически важным является выделение пациенток с уже сформированным метаболическим синдромом и сопоставление их гормонально-метаболического профиля с женщинами без данного синдрома. Такой подход позволяет определить наиболее информативные параметры для последующего динамического наблюдения и профилактических вмешательств.

Цель исследования: определить клинико-метаболические особенности женщин с хирургической менопаузой в зависимости от наличия метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное наблюдательное исследование 50 женщин с хирургической менопаузой после тотальной гистерэктомии с двусторонней овариоэктомией. Для настоящего анализа использована сформированная исследовательская база пациенток. В зависимости от наличия метаболического синдрома женщины были распределены на две группы: МС+ — 28 пациенток и МС− — 22 пациентки. Возраст обследованных находился преимущественно в перименопаузальном диапазоне.

В анализ включали исходные клинические и лабораторные показатели. Оценивали возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, заболеваний щитовидной железы и варикозной болезни. Лабораторный блок включал фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-S), андростендион, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), кортизол, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, индекс HOMA-IR, тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин.

Метаболический синдром в рабочей базе определялся по совокупности клинико-метаболических критериев, использованных при формировании групп исследования. В настоящей публикации анализируется уже выполненное распределение пациенток на МС+ и МС−. Поскольку в исходном массиве

отсутствовали документированные значения окружности талии у значительной части пациенток, работа не претендует на повторную независимую классификацию метаболического синдрома по конкретной международной системе критериев; это рассматривается как ограничение исследования.

Для статистического анализа количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Межгрупповые различия оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Категориальные признаки представлены абсолютными значениями и долями; для сравнения использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. В анализ не включались модельные значения опросника Грина и модельные лабораторные показатели через 3 месяца, присутствующие в рабочем файле; результаты статьи основаны только на исходных клинико-лабораторных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 50 женщин: 28 (56,0%) составили группу МС+ и 22 (44,0%) — группу МС−. Возраст пациенток статистически значимо не различался: 48,50 [45,00; 51,00] года в группе МС+ и 47,50 [45,00; 50,00] года в группе МС− (p=0,7169). Таким образом, выявленные межгрупповые метаболические различия не сопровождались значимым возрастным дисбалансом.

ИМТ был статистически значимо выше у пациенток с метаболическим синдромом: 34,30 [32,22; 38,70] кг/м² против 31,70 [30,10; 33,03] кг/м² в группе без метаболического синдрома (p=0,0085). В рабочей базе признак ожирения был отмечен у всех включённых пациенток обеих групп, поэтому сам факт наличия ожирения не дифференцировал группы, тогда как выраженность повышения ИМТ различалась.

Наиболее выраженные различия среди сопутствующих заболеваний выявлены для артериальной гипертензии и сахарного диабета. Артериальная гипертензия отмечалась у 21 из 28 женщин МС+ (75,0%) и у 4 из 22 женщин МС− (18,2%; p=0,0001). Сахарный диабет был зарегистрирован у 10 пациенток МС+ (35,7%) и отсутствовал в группе МС− (p=0,0013). Дислипидемия была распространена в обеих группах — 92,9% и 86,4% соответственно (p=0,6428). Варикозная болезнь встречалась у 89,3% женщин МС+ и у 77,3% МС− (p=0,2770). Заболевания щитовидной железы отмечены у 10,7% и 4,5% пациенток соответственно (p=0,6209).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	МС+ (n=28)	МС− (n=22)	p
Возраст, лет	48,50 [45,00; 51,00]	47,50 [45,00; 50,00]	0,7169
ИМТ, кг/м²	34,30 [32,22; 38,70]	31,70 [30,10; 33,03]	0,0085
Артериальная гипертензия	21 (75,0%)	4 (18,2%)	0,0001
Сахарный диабет	10 (35,7%)	0 (0%)	0,0013
Дислипидемия	26 (92,9%)	19 (86,4%)	0,6428
Варикозная болезнь	25 (89,3%)	17 (77,3%)	0,2770
Заболевания щитовидной железы	3 (10,7%)	1 (4,5%)	0,6209

Примечание: количественные данные представлены как Me [Q1; Q3], категориальные — n (%).

При оценке гормонального профиля статистически значимых различий по ФСГ, ЛГ, эстрадиолу, тестостерону, андростендиону, ГСПГ, кортизолу, ТТГ и пролактину между группами не выявлено. ФСГ составил 68,00 [59,90; 77,35] в группе МС+ и 65,85 [52,98; 72,65] в группе МС− (p=0,3481); эстрадиол — 19,70 [14,52; 22,50] и 16,75 [15,47; 23,07] соответственно (p=0,9844). Для ДГЭА-S отмечалась тенденция к более низким значениям при МС+: 3,88 [3,64; 4,72] против 4,44 [3,89; 5,65] (p=0,0541), однако порог статистической значимости достигнут не был.

Наиболее существенные межгрупповые различия обнаружены в липидно-углеводном профиле. Уровень триглицеридов был выше при МС+: 1,79 [1,52; 2,05] против 1,43 [1,22; 1,57] (p=0,0013). Одновременно ЛПВП были ниже: 1,24 [1,11; 1,44] против 1,46 [1,21; 1,55] (p=0,0347). Индекс HOMA-IR

также был выше в группе МС+: 3,45 [3,00; 3,90] против 2,75 [2,42; 3,40] (p=0,0038). Для общего холестерина наблюдалась тенденция к более высоким значениям при МС+ — 5,39 [5,07; 5,80] против 5,17 [4,75; 5,40] (p=0,0647), тогда как различий по ЛПНП не выявлено.

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели в зависимости от наличия метаболического синдрома

Показатель	МС+ (n=28)	МС− (n=22)	p
ФСГ	68,00 [59,90; 77,35]	65,85 [52,98; 72,65]	0,3481
ЛГ	31,70 [26,98; 34,98]	29,25 [22,88; 33,67]	0,3048
Эстрадиол	19,70 [14,52; 22,50]	16,75 [15,47; 23,07]	0,9844
Тестостерон	0,83 [0,62; 0,95]	0,80 [0,64; 0,96]	0,9377
ДГЭА-S	3,88 [3,64; 4,72]	4,44 [3,89; 5,65]	0,0541
ГСПГ	34,95 [30,68; 41,20]	39,25 [30,65; 46,88]	0,3430
Общий холестерин	5,39 [5,07; 5,80]	5,17 [4,75; 5,40]	0,0647
ЛПНП	3,46 [3,20; 3,72]	3,46 [3,04; 3,85]	1,0000
ЛПВП	1,24 [1,11; 1,44]	1,46 [1,21; 1,55]	0,0347
Триглицериды	1,79 [1,52; 2,05]	1,43 [1,22; 1,57]	0,0013
HOMA-IR	3,45 [3,00; 3,90]	2,75 [2,42; 3,40]	0,0038
ТТГ	2,12 [1,44; 2,67]	1,92 [1,73; 2,19]	0,6182
Пролактин	10,45 [7,30; 12,53]	10,75 [8,90; 11,38]	0,5841

Примечание: показатели представлены как Me [Q1; Q3]. Единицы измерения соответствуют лабораторным данным исходной исследовательской базы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что у женщин с хирургической менопаузой наличие метаболического синдрома ассоциируется прежде всего с более выраженными нарушениями массы тела, углеводного обмена и атерогенных компонентов липидного профиля. При сопоставимом возрасте пациентки МС+ имели более высокий ИМТ, более высокие триглицериды и HOMA-IR, а также более низкий уровень ЛПВП. Кроме того, именно в этой группе существенно чаще встречались артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Эти наблюдения согласуются с данными Dørum и соавт., которые в популяционном исследовании HUNT-2 выявили более высокую распространённость метаболического синдрома у женщин после двусторонней овариоэктомии до 50 лет по сравнению с возраст-сопоставимым контролем [2]. Метаанализ Pu и соавт. также показал, что хирургическая менопауза связана с более высоким риском метаболического синдрома, чем естественная [3]. В то же время отдельные исследования не выявляли статистически значимого увеличения частоты метаболического синдрома при сравнении хирургической и естественной менопаузы, что подчёркивает неоднородность исследуемых популяций и значение исходного метаболического статуса [9].

Повышение триглицеридов и снижение ЛПВП в группе МС+ представляют особый интерес. После хирургической менопаузы в проспективных исследованиях описывались неблагоприятные изменения липидного профиля, включая рост общего холестерина и ЛПНП, а в некоторых работах — рост триглицеридов [5–7]. Наши данные не выявили межгруппового различия по ЛПНП, однако показали различия по триглицеридам и ЛПВП. Это может отражать тот факт, что сравнивались не женщины до и после операции, а две группы уже сформированной хирургической менопаузы, различавшиеся по метаболическому фенотипу.

Более высокий HOMA-IR в группе МС+ указывает на выраженный компонент инсулинорезистентности. Долгосрочные наблюдения после двусторонней овариоэктомии демонстрировали неблагоприятные тенденции углеводного обмена, включая более выраженное увеличение гликемии по сравнению с естественной менопаузой [8]. В иранском длительном наблюдении частота

метаболического синдрома также была выше после хирургической менопаузы вследствие гистерэктомии с двусторонней овариоэктомией [10]. В нашей выборке клиническим отражением этого фенотипа стала высокая частота сахарного диабета в группе МС+ при отсутствии зарегистрированного диабета в группе МС−.

Отсутствие значимых межгрупповых различий по ФСГ, ЛГ и эстрадиолу представляется закономерным с учётом того, что обе группы состояли из женщин после хирургического выключения функции яичников. Иными словами, наличие метаболического синдрома в нашей выборке не сопровождалось дополнительным различием основных маркеров гипоэстрогенного состояния. Современный метаанализ подтверждает выраженное влияние двусторонней овариоэктомии на эстрадиол и андрогены как общий эффект операции [1]. Поэтому метаболическая гетерогенность после операции, вероятно, определяется не только абсолютными концентрациями половых гормонов, но и исходной массой тела, чувствительностью к инсулину, сопутствующими заболеваниями, возрастом операции и последующей терапией.

Практическое значение полученных данных состоит в необходимости систематической оценки метаболического профиля у женщин после двусторонней овариоэктомии. Минимальный мониторинг целесообразно строить вокруг массы тела и ИМТ, артериального давления, липидного профиля и показателей углеводного обмена. Вопрос о менопаузальной гормональной терапии должен решаться индивидуально с учётом возраста, времени после наступления менопаузы, симптомов и противопоказаний. Позиция North American Menopause Society подчёркивает необходимость индивидуализации терапии и периодической переоценки соотношения пользы и риска [11]. Проспективные данные WHAM также показывают, что кардиометаболические изменения после предменопаузальной двусторонней сальпингоофорэктомии требуют динамического наблюдения [4, 12].

Ограничения исследования включают небольшой объём выборки, одноцентровый характер данных, отсутствие полноценной контрольной группы женщин с сохранёнными яичниками и неполноту некоторых антропометрических показателей, прежде всего окружности талии. Кроме того, исследование носит сравнительный характер и не позволяет устанавливать причинно-следственную связь между овариоэктомией и метаболическими нарушениями. В рабочей базе присутствуют модельные значения опросника Грина и показателей через 3 месяца; они сознательно исключены из настоящего анализа и не использованы для формирования выводов. Перспективой дальнейшей работы является проспективное наблюдение с унифицированной оценкой критериев метаболического синдрома и динамикой гормонально-метаболических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с хирургической менопаузой и метаболическим синдромом при сопоставимом возрасте выявлен более неблагоприятный клинико-метаболический профиль по сравнению с пациентками без метаболического синдрома. Для группы МС+ характерны более высокий ИМТ, повышение триглицеридов и HOMA-IR, снижение ЛПВП, а также значительно большая распространённость артериальной гипертензии и сахарного диабета. Существенных межгрупповых различий по ФСГ, ЛГ, эстрадиолу и большинству исследованных стероидных гормонов не обнаружено. Полученные результаты обосновывают необходимость ранней стратификации метаболического риска и динамического наблюдения женщин после двусторонней овариоэктомии с акцентом на массу тела, артериальное давление, липидный и углеводный обмен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu X., Lin Y., Long Y., Yi Q. Changes of hormone levels for postmenopausal women after bilateral oophorectomy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2025;104(32):e43726. doi:10.1097/MD.0000000000043726.

2. Dørum A., Tonstad S., Liavaag A.H., Michelsen T.M., Hildrum B., Dahl A.A. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). Gynecologic Oncology. 2008;109(3):377-383. doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.025.

3. Pu D., Tan R., Yu Q., Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. Climacteric. 2017. PMID: 29064321.

4. Hickey M., Moss K.M., Mishra G.D., et al. What Happens After Menopause? (WHAM): A prospective controlled study of cardiovascular and metabolic risk 12 months after premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. Gynecologic Oncology. 2021;162(1):88-96. doi:10.1016/j.ygyno.2021.04.038.

5. Kapoor E., et al. Trajectories of metabolic parameters after bilateral oophorectomy in premenopausal women. 2022. PMID: 35905571.

6. Farish E., Fletcher C.D., Hart D.M., Smith M.L. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1990;97(1):78-82. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb01721.x.

7. Glucose tolerance and lipid profile changes after surgical menopause. 2014. PMID: 24778788.

8. Bilateral oophorectomy may have an unfavorable effect on glucose metabolism compared with natural menopause. 2014. PMID: 25428745.

9. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009. doi:10.1016/j.ijgo.2009.03.016.

10. Adverse cardiometabolic effect in bilateral/unilateral oophorectomy versus natural menopause: results of over a decade follow-up among Iranian women. 2017. PMID: 29664312.

11. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028.

12. Price S.A.L., Maki P.M., El Khoudary S.R., et al. What Happens After Menopause (WHAM)? A Progress Report of a Prospective Controlled Study of Women After Pre-Menopausal Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy. BJOG. 2025. doi:10.1111/1471-0528.18304.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Камилов А. И., Ким Ен-Дин

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Исследовали 350 женщин в возрасте 18–37 лет, которым выполняли плановое или экстренное кесарево сечение в условиях спинальной анестезии. Основными показаниями к оперативному родоразрешению были рубец на матке после предшествующих вмешательств и признаки неблагополучия плода. Спинальную анестезию проводили по локальному протоколу. Для внутривенной седации использовали дексмедетомидин («Кванадекс»), внутривенно вводили 0,5 мкг/кг и поддерживающая доза составляла 0,3– 0,5 мкг/кг/ч на протяжении всей операции до ее окончания. Изучали центральную гемодинамику, концентрацию NT-proBNP, лактат, уровень и глубину седации, а также состояние новорождённых. Было показано, что внутривенное применение дексмедетомидина при кесаревом сечении в условиях спинальной анестезии сопровождалось лёгкой седацией (RASS около −2 баллов) с сохранением реакции на обращение и уменьшением глубины седации к окончанию операции. Повышение сердечного индекса после первоначального снижения и уменьшение лактата до 2,6 ммоль/л согласуются с возможным улучшением тканевой перфузии. Концентрация NT-proBNP на этапах исследования оставался стабильным. Артериальная гипотензия, потребовавшая вазопрессорной поддержки, зарегистрирована у 27 пациенток (7,7%), послеоперационная дрожь — у 5 (1,4%), тошнота — у 49 (14,0%), рвота — у 14 (4,0%). Оценка новорожденных по шкале Апгар, характеризуется как удовлетворительное состояние в первые минуты жизни.

Ключевые слова: кесарево сечение, спинальная анестезия, дексмедетомидин, гемодинамика, седация, новорожденные.

Annotatsiya

Tadqiqotga spinal anesteziya sharoitida rejali yoki shoshilinch kesarcha kesish amaliyoti bajarilgan 18–37 yoshdagi 350 nafar ayol kiritildi. Operativ tug‘ruqqa asosiy ko‘rsatmalar oldingi jarrohlik amaliyotlaridan keyingi bachadondagi chandiq hamda homila holatining nosog‘lomligidan dalolat beruvchi belgilar bo‘ldi. Spinal anesteziya mahalliy protokolga muvofiq amalga oshirildi.

Vena ichiga sedatsiya qilish uchun deksmedetomidin («Kvanadeks») qo‘llanildi: 0,5 mkg/kg dozada vena ichiga yuborilib, keyinchalik operatsiya yakunlangunga qadar 0,3–0,5 mkg/kg/soat dozada saqlovchi infuziya olib borildi.

Tadqiqot davomida markaziy gemodinamika ko‘rsatkichlari, N-terminal pro-miya natriyuretik peptidi (NT-proBNP) konsentratsiyasi, laktat darajasi, sedatsiya darajasi va chuqurligi, shuningdek, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning holati baholandi.

Deksmedetomidinning spinal anesteziya sharoitidagi kesarcha kesish amaliyotida qo‘llanilishi bemorlarda yengil darajadagi sedatsiya (RASS taxminan −2 ball) bilan kechib, murojaatga javob reaksiyasi saqlanib qolishi aniqlandi. Operatsiya yakuniga kelib sedatsiya chuqurligining kamayishi kuzatildi. Yurak indeksining dastlabki pasayishidan so‘ng uning keyinchalik oshishi, shuningdek, laktat miqdorining 2,6 mmol/l gacha kamayishi to‘qimalar perfuziyasining yaxshilanganidan dalolat berishi mumkin. Tadqiqotning barcha bosqichlarida NT-proBNP konsentratsiyasi barqaror saqlanib qoldi.

Vazopressor yordamni talab qilgan arterial gipotenziya 27 nafar bemorda (7,7%) qayd etildi. Operatsiyadan keyingi titroq 5 nafar bemorda (1,4%), ko‘ngil aynishi 49 nafar (14,0%) va qusish 14 nafar (4,0%) bemorda kuzatildi. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning Apgar shkalasi bo‘yicha baholangan holati hayotining dastlabki daqiqalarida qoniqarli deb baholandi.

Xulosa: spinal anesteziya sharoitida kesarcha kesish amaliyotida deksmedetomidinni vena ichiga qo‘llash bemor bilan muloqotni saqlagan holda boshqariladigan yengil darajadagi sedatsiyani ta’minladi. NT-proBNP ko‘rsatkichlarida sezilarli o‘zgarish kuzatilmagani, yurak indeksining keyinchalik oshishi va laktat darajasining

pasayishi qo‘llanilgan sedatsiya rejimining yurak-qon tomir faoliyati hamda to‘qimalar perfuziyasiga yaqqol salbiy ta’siri kuzatilmaganini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: kesarcha kesish, spinal anesteziya, deksmedetomidin, gemodinamika, sedatsiya, yangi tug‘ilgan chaqaloqlar.

Abstract

The study included 350 women aged 18–37 years who underwent elective or emergency cesarean section under spinal anesthesia. The main indications for operative delivery were a uterine scar following previous surgical interventions and signs of fetal compromise. Spinal anesthesia was performed in accordance with the local protocol.

For intravenous sedation, dexmedetomidine (Kvanadex) was administered at a loading dose of 0.5 μg/kg intravenously, followed by a maintenance infusion of 0.3–0.5 μg/kg/h throughout the surgical procedure until its completion.

Central hemodynamic parameters, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration, lactate levels, the degree and depth of sedation, and the condition of the newborns were assessed during the study.

The use of intravenous dexmedetomidine during cesarean section under spinal anesthesia was associated with mild sedation (RASS approximately −2 points), while the patients' responsiveness to verbal stimulation was preserved. A decrease in the depth of sedation was observed toward the end of surgery. Following an initial decrease in the cardiac index, its subsequent increase was observed, while a reduction in lactate concentration to 2.6 mmol/L may indicate improved tissue perfusion. NT-proBNP concentrations remained stable throughout the study period.

Arterial hypotension requiring vasopressor support was recorded in 27 patients (7.7%). Postoperative shivering occurred in 5 patients (1.4%), nausea in 49 (14.0%), and vomiting in 14 (4.0%). The condition of the newborns assessed using the Apgar score was considered satisfactory during the first minutes of life.

Conclusion: Intravenous administration of dexmedetomidine during cesarean section under spinal anesthesia provided a controllable level of mild sedation while preserving patient responsiveness. The absence of significant changes in NT-proBNP, together with a subsequent increase in cardiac index and a decrease in lactate levels, suggests that the sedation regimen did not have a pronounced adverse effect on cardiovascular function or tissue perfusion.

Keywords: cesarean section, spinal anesthesia, dexmedetomidine, hemodynamics, sedation, newborns.

Анестезиологическое обеспечение кесарева сечения должно сочетать надёжную антиноцицептивную защиту, сохранение физиологической стабильности матери и минимизацию неблагоприятного воздействия на новорождённого. Спинальная анестезия (САн) обеспечивает быстрое развитие сенсорного и моторного блока, позволяя выполнять оперативное родоразрешение при сохранённом сознании женщины [6, 3]. Сохранение сознания позволяет женщине присутствовать при рождении ребёнка и участвовать в раннем контакте с ним, избегая при этом воздействия препаратов, необходимых для общей анестезии. Однако полноценный нейроаксиальный блок не устраняет всех причин интраоперационного дискомфорта: тревожные ожидания, страх, дрожь и тошнота могут существенно ухудшать эмоциональное состояние пациентки [1, 2].

Выбор седативного сопровождения при нейроаксиальной анестезии требует учёта взаимодействия нескольких факторов. Предоперационный стресс активирует симпатоадреналовую систему, тогда как спинальный блок уменьшает сосудистый тонус и венозный возврат. Дополнительное введение седативных препаратов может изменять выраженность этих реакций. Поэтому необходима седация, обеспечивающая комфорт пациентки при сохранении самостоятельного дыхания, приемлемых показателей кровообращения и возможности пробуждения в ответ на обращение.

Применение пропофола, бензодиазепинов и опиоидов ограничивается риском чрезмерного угнетения сознания и дыхания, особенно при сочетании нескольких препаратов. В этой связи интерес представляет дексмедетомидин — селективный агонист α_2-адренорецепторов, обладающий седативным, анксиолитическим и симпатолитическим действием [4, 7, 8]. Особенностью вызываемой им седации, является возможность пробуждения пациентки при вербальной стимуляции. Однако симпатолитическое действие препарата на фоне спинальной анестезии может усиливать гипотензию и брадикардию. Быстрое введение нагрузочной дозы способно сопровождаться транзиторным повышением артериального давления.

Таким образом, оценка препарата в акушерской анестезиологии должна включать характеристику седации, динамику кровообращения и регистрацию нежелательных явлений.

Цель исследования - оценить характер седации, динамику системной и центральной гемодинамики, концентрации NT-proBNP и лактата, а также состояние новорождённых при внутривенном применении дексмедетомидина во время кесарева сечения в условиях спинальной анестезии.

Материалы и методы. В одногрупповое проспективное исследование, проведённое в 2025–2026 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка, включены 350 женщин в возрасте 18–37 лет, которым выполняли плановое или экстренное кесарево сечение в условиях спинальной анестезии. Наблюдаемая когорта пациентов была сопоставима в отношении исходных переменных, включая возраст, вес, физический статус по ASA (II ст.), гестационный возраст и не тяжелую экстрагенитальную патологию. Получено одобрение этического комитета и информированное согласие пациенток.

Критериями исключения являлись индекс массы тела более 35 кг/м², артериальная гипертензия, преэклампсия, заболевания сердечно-сосудистой системы и тяжёлая экстрагенитальная патология.

Основными показаниями к оперативному родоразрешению были рубец на матке после предшествующих вмешательств и признаки неблагополучия плода.

Спинальную анестезию проводили по локальному протоколу. Премедикация на операционном столе включала димедрол в дозе 0,2 мг/кг. Субарахноидальное пространство пунктировали на уровне L_3–L_4 в положении пациентки сидя или на боку иглой типа pencil-point 25–26 G. Интратекально вводили 0,5% лонгокаин хеви. Доза анестетика рассчитывалась согласно общепринятым стандартам. До выполнения спинальной анестезии вводили Реосорбилакт в объёме 6–8 мл/кг. Последующий объём инфузионной терапии определяли с учётом предварительной инфузии и интраоперационной кровопотери.

После интратекального введения анестетика пациентку переводили в положение на спине, приподнимали головной конец операционного стола на 15- 20° и обеспечивали смещение матки влево. Распространение сенсорного блока оценивали методом укола — pinprick test — с интервалом в одну минуту до достижения максимального уровня. Выраженность моторного блока определяли по шкале Bromage от 0 до 3 баллов. По представленному протоколу операцию начинали через 4–6 минут после интратекальной инъекции.

Для внутривенной седации использовали дексмедетомидин («Кванадекс») с момента премедикации, внутривенно вводили 0,5 мкг/кг в течение 15 мин, поддерживающая доза составляла 0,3– 0,5 мкг/кг/ч на протяжении всей операции до ее окончания.

Мониторинг включал среднее динамическое давление (СДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), SpO_2 и электрокардиографию с использованием монитора BeneVision N17 (Mindray). Центральную гемодинамику оценивали методом эхокардиографического исследования, с помощью аппарата Sono Scape ST Model - 200 линейным мультичастотным датчиком 4–15 МГц. Анализировали сердечный индекс (СИ, л/мин/м²) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин·с·см$^{-5}$). Концентрацию NT-proBNP определяли на анализаторе Finecare FIA Meter III Plus, модель FS-205; концентрацию лактата — на газоанализаторе Ucare-6000. Уровень и глубину седации оценивали по шкале Ричмонда [5]. Состояние новорождённых оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

Исследования проводили в IV этапа: I -й - на операционном столе, II-й через 4 мин после анестезии (разрез кожи) III-й – непосредственно после извлечения плода IV -й, после окончания операции.

Оценку седации проводили на V этапах : I — исходное обследование на операционном столе до анестезии; II — через 10 минут от начала внутривенной инфузии, III перед разрезом кожи или при его выполнении; IV непосредственно после извлечения плода; V после окончания операции.

Статистическую обработку, согласно исходному описанию, выполняли в программе STATISTICA 8.0. Порог статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

Результаты исследования. До начала анестезии у пациенток отмечались признаки эмоционального напряжения и беспокойства. Средняя оценка по RASS составляла +1,3±0,12 балла (таблица). Через 10 минут после начала введения нагрузочной дозы дексмедетомидина показатель снижался до −1,1±0,14 балла; различие с исходным значением, согласно представленному анализу, было статистически значимым ($p<0,05$). Женщины становились спокойнее, сохраняли реакцию на обращение и возможность общения с медицинским персоналом.

В дальнейшем наблюдалось углубление седации приблизительно до −2 баллов по RASS (табл). Пациентки засыпали, но пробуждались при обращении; зрительный контакт был кратковременным. После рождения ребёнка женщины, по клиническим наблюдениям, открывали глаза и взаимодействовали с новорождённым, после чего вновь засыпали.

К окончанию операции среднее значение RASS составляло около −0,65 балла, отражая уменьшение глубины седации и приближение к состоянию спокойного бодрствования.

Артериальное давления представлено в интегральном виде через показатель СДД и соответствовали физиологическим проявлениям нейроаксиальной анестезии на этапах анестезии и операции.

После анестезии (II), отмечали снижение СДД на 10,4% ($P<0,05$), относительно исходных величин, увеличение его на 5,4% после извлечения плода и восстановление до исходных показателей после окончания операции (таблица).

Средняя ЧСС существенно не изменялась на протяжении наблюдения. На II этапе её снижение относительно исходного уровня составляло 4,4% и не достигало статистической значимости ($p>0,05$).

Изменения центральной гемодинамики характеризовались первоначальным уменьшением СИ с последующим повышением (таблица). На II этапе показатель был на 3,4% ниже исходного ($p<0,05$), а после извлечения плода увеличивался на 6,1% относительно предыдущего этапа ($p<0,05$). К окончанию операции СИ превышал исходное значение на 8,4% ($p<0,05$).

Таблица

Показатели основных систем жизнеобеспечения, при при кесаревом сечение выполненное в условиях спинальной анестезии.

Показатель	**ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**			
	I	**II**	**III**	**IV**
СИ, л/мин.м^2	2,36±0,031	2,28±0,027	2,42±0,03 **	2,56±0,021 *,**
ОПСС,дин.с.см$^{-5}$	1685,4±40,5	1470,1±30,6 *	1580,3±40 *,**	1464,3±45,2 *
СДД мм.рт.ст.	196,6±1,3	86,6±1,5 *	91,3±1,7	93,6±1,5
ЧСС в мин	82,1±1,14	78,5±1,2	84,6±0,98	83,4±1,38
NTproBNP пг/мл	380,5±15,1	401,3±13,6	470,1±14 *,**	460±12,5 *
Лактат ммоль/л	3,4±0,15	3,51±0,17	3,35±0,18	2,59±0,16 *,**

Показатель	**ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**				
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**
Шкала (RASS) баллы	+1,3±0,14	-1,1±0,14 *	-2,1±0,11 *,**	-2,3±0,11 *	-0,65±0,13 *,**

Примечание: * достоверность различий относительно исхода,** относительно предыдущего этапа.

ОПСС на II, III и IV этапах было ниже исходного уровня соответственно на 22,8; 6,4 и 13,2% ($p<0,05$). Следовательно, снижение сосудистого сопротивления сохранялось на всех этапах после анестезии, однако его динамика не была монотонной.

После извлечения плода концентрация NT-proBNP превышала исходную на 23,6%, а после окончания операции — на 21,0% ($p<0,05$). Таким образом, на поздних этапах наблюдения отмечалось повышение маркера относительно исходного уровня без дальнейшего нарастания к завершению операции (таблица).

Лактат продемонстрировал более стабильную тенденцию. Так после анестезии он повышался на 3,2%, после извлечения плода снижался на 1,5% ($P>0,05$) относительно исхода и после окончания операции на 23,9 – 22,7% ($P<0,05$) он был ниже исходных показателей и предыдущего этапа (таблица).

Средняя оценка состояния новорождённых по шкале Апгар составляла 7,9±0,045 балла на 1-й минуте и 9,5±0,059 балла на 5-й минуте жизни.

Анализ данных по развитию артериальной гипотензии показал, что в 65 (18,5%) случаях имела место умеренная артериальная гипотензия, при которой исходное артериальное давление снижалось не более чем на 20% от исходных показателей. В 27 (7,7%) случаях отмечалась выраженная артериальная гипотензия (снижение более чем на 30% от исхода) потребовавшая вазопрессорной поддержки фракционным введением норэпинефрином.

Только лишь в 5 (1,4%) случаях отмечали послеоперационную дрожь. Тошнота имела место в периоперационном периоде в 49 (14%) случаев, рвота 14 (4%), которые проходили самостоятельно без медикаментозного вмешательства. В 9 (2,5%) случаях потребовалось введение атропина в связи с брадикардией, ЧСС менее 55 ударов в минуту.

Других осложнений и побочных эффектов не наблюдали.

Обсуждение. Представленные наблюдения характеризуют седацию при применении дексмедетомидина, как состояние с сохранённой реакцией на вербальную стимуляцию. Переход от положительных значений RASS к отрицательным сопровождался уменьшением двигательного беспокойства и появлением сонливости. Оценка около −2 баллов соответствует лёгкой седации с кратковременным пробуждением и зрительным контактом в ответ на голос. Приближение RASS к нулю после окончания операции указывает на постепенное уменьшение глубины седации и благоприятное восстановление нейрофизиологического статуса (таблица).

Первоначальное снижение СДД, СИ и ОПСС согласуется с изменением сосудистого тонуса и венозного возврата при спинальной анестезии. Последующее повышение СИ при сохраняющемся снижении ОПСС может отражать перестройку кровообращения после извлечения плода и влияние проводимой терапии. В тоже время, отсутствие статистически значимых изменений средней ЧСС не исключает отдельных эпизодов клинически значимой брадикардии.

Стабильность NT-proBNP (примерно 402–407 пг/мл) на этапах II–IV свидетельствует об отсутствии выраженной тенденции к ухудшению сердечной функции или росту нейрогуморальной активности в период наблюдения. Это особенно важно при интерпретации изменений гемодинамики: несмотря на снижение давления, не прослеживается маркерного подтверждения прогрессирующей перегрузки миокарда.

Паттерн снижения ОПСС (с относительно небольшим колебанием на III этапе), согласуется с тенденцией к улучшению сердечно-гемодинамического баланса: уменьшение сосудистого сопротивления облегчает работу сердечно-сосудистой системы и, вероятно, способствует росту СИ к IV этапу.

Снижение концентрации лактата к окончанию вмешательства представляет благоприятную метаболическую динамику, совместимую с уменьшением дисбаланса между его образованием и элиминацией.

Лактат выступает, как индикатор тканевой перфузии, снижение его уровня к концу исследования (с 3,43–3,55 до 2,6 ммоль/л) отражает улучшение условий тканевой перфузии и уменьшение доли анаэробного метаболизма. В совокупности с ростом СИ и снижением ОПСС это согласуется с гипотезой об улучшении перфузионного профиля и снижении выраженности гипоперфузии к этапу IV .

Средние оценки по шкале Апгар характеризуют удовлетворительное состояние новорождённых в первые минуты жизни.

Выводы

1. Применение внутривенного дексмедетомидина при кесаревом сечении в условиях спинальной анестезии сопровождалось лёгкой седацией (RASS около −2 баллов) с сохранением реакции на обращение и уменьшением глубины седации к окончанию операции.

2. Повышение сердечного индекса после первоначального снижения и уменьшение лактата до 2,6 ммоль/л согласуются с возможным улучшением тканевой перфузии. Концентрация NT-proBNP на этапах II–IV оставалась стабильной.

3. Артериальная гипотензия, потребовавшая вазопрессорной поддержки, зарегистрирована у 27 пациенток (7,7%), послеоперационная дрожь — у 5 (1,4%), тошнота — у 49 (14,0%), рвота — у 14 (4,0%).

4. Средние оценки по шкале Апгар — 7,9±0,045 и 9,5±0,059 балла на 1-й и 5-й минутах соответственно, характеризуют удовлетворительное состояние детей в первые минуты жизни.

Литература.

1. Dhakal S, Shrestha M, Gautam E, Suwal A, Dhakal S, Dhakal S. Comparison of hyperbaric bupivacaine with fentanyl vs. hyperbaric bupivacaine with dexmedetomidine in reducing visceral pain during cesarean delivery under spinal anesthesia: study protocol. Pain Manag. 2025 Oct;15(10):651-658.

2. Kueser K, Diaz VJ. Dexmedetomidine as an Adjuvant for Spinal Anesthesia in Parturients Undergoing Cesarean Section: A Narrative Review. J Perianesth Nurs. 2026 Jun;41(3):783-793.

3. Landau R, Sultan P. Neuraxial anesthesia and pain management for cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2026 Jan;233(6S):S135-S152.

4. September 2011 EMA/789509/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP),

5. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., et al. (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 166 (10): 1338-44.

6. Shen QH, Li HF, Zhou XY, Yuan XZ, Lu YP. Dexmedetomidine as an adjuvant for single spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section: a system review andт meta-analysis. J Int Med Res. 2020 May;48(5):300060520913423.

7. Zeqing Bao1, Chengmao Zhou1, Xianxue Wang. Intravenous dexmedetomidine during spinal anaesthesia for caesarean section: A meta-analysis of randomized trials.//Journal of International Medical Research 2017, Vol. 45(3) 924–932.

8. Zhang J., Zhou H., Sheng K., et al. Foetal responses to dexmedetomidine in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res 2017;45:1613-25.

ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ

Хайдаров Ф. Ш., Ким Ен – Дин.
Республиканский Специализированный Научно – практический Медицинский Центр Здоровья Матери и Ребенка г. Ташкент.

Аннотация: *Исследование проведены у 147 пациенток при лапароскопических операциях в гинекологии. Операции выполнены в условиях спинальной анестезии. Показанием к операции служили: симптомная миома матки, аденомиоз, аномальные маточные кровотечения, неэффективность консервативного лечения, а также доброкачественные и предраковые заболевания эндометрия при отсутствии репродуктивных планов, физический статус II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Спинальную анестезию проводили 0,5% лонгокаином хеви, с целью уменьшения позиционного и психологического дискомфорта в связи с «эффектом присутствия» проводили умеренную контролируемую седацию по шкале Ричманд (-3) кванадексом и кетамином в субанестетических дозах. Изучали центральную гемодинамику и концентрацию NT-proBNP.*

Анализ полученных результатов показал, что применение дексмедетомидина в сочетании с субанестетическими дозами кетамина на фоне спинальной анестезии сопровождалось лёгкой седацией с сохранением реакции на вербальную стимуляцию и спонтанного дыхания. Наиболее выраженные изменения сердечного индекса, среднего динамического давления и концентрации NT-proBNP, отмечались после создания карбоксиперитонеума и перевода пациенток в положение Тренделенбурга. После устранения карбоксиперитонеума и восстановления горизонтального положения гемодинамические показатели приближались к исходным значениям. Максимальная концентрация NT-proBNP на III этапе, позволяла предположить повышение гемодинамической нагрузки на миокард.

Ключевые слова: *лапароскопия, гинекология, спинальная анестезия, дексмедетомидин, гемодинамика, седация, карбоксиперитонеум, Тренделенбург*

Annotatsiya: *Tadqiqot ginekologiyada laparoskopik operatsiyalar o‘tkazilgan 147 nafar bemor ayolda olib borildi. Operatsiyalar spinal anesteziya sharoitida bajarildi. Jarrohlik amaliyotiga ko‘rsatmalar simptomatik bachadon miomasi, adenomioz, anomal bachadon qon ketishlari, konservativ davolashning samarasizligi, shuningdek, reproduktiv rejalari bo‘lmagan bemorlarda endometriyning yaxshi sifatli va saratonoldi kasalliklari bo‘ldi. Barcha bemorlar Amerika Anesteziologlar Jamiyati (ASA) tasnifiga ko‘ra II darajali jismoniy holatga ega edi. Spinal anesteziya 0,5% li giperbarik bupivakain eritmasi yordamida amalga oshirildi. Bemorlarning pozitsion va psixologik noqulayligini, shuningdek, «ishtirok etish effekti» bilan bog‘liq bezovtalikni kamaytirish maqsadida Richmond qo‘zg‘alish-sedatsiya shkalasi (RASS) bo‘yicha −3 darajagacha o‘rtacha nazorat qilinadigan sedatsiya o‘tkazildi. Bunda deksmedetomidin va subanestetik dozalardagi ketamin qo‘llanildi. Tadqiqot davomida markaziy gemodinamika ko‘rsatkichlari va NT-proBNP konsentratsiyasi o‘rganildi.*

Olingan natijalar tahlili shuni ko‘rsatdiki, spinal anesteziya fonida deksmedetomidinning subanestetik dozalardagi ketamin bilan kombinatsiyada qo‘llanilishi yengil darajadagi sedatsiyani ta’minladi, bunda bemorlarda verbal stimulyatsiyaga javob reaksiyasi va mustaqil nafas olish saqlanib qoldi. Yurak indeksi, o‘rtacha dinamik arterial bosim va NT-proBNP konsentratsiyasidagi eng yaqqol o‘zgarishlar karboksiperitoneum hosil qilingandan va bemorlar Trendelenburg holatiga o‘tkazilgandan so‘ng kuzatildi. Karboksiperitoneum bartaraf etilib, bemorlar gorizontal holatga qaytarilgandan keyin markaziy gemodinamika ko‘rsatkichlari asta-sekin dastlabki qiymatlarga yaqinlashdi. Tadqiqotning III bosqichida NT-proBNP konsentratsiyasining maksimal darajada oshishi miokardga gemodinamik yuklamaning ortganligidan dalolat berishi mumkin.

Kalit so‘zlar: *laparoskopiya, ginekologiya, spinal anesteziya, deksmedetomidin, ketamin, gemodinamika, sedatsiya, karboksiperitoneum, Trendelenburg holati, NT-proBNP.*

Abstract: *The study included 147 female patients who underwent laparoscopic gynecological surgery under spinal anesthesia. Indications for surgery included symptomatic uterine fibroids, adenomyosis, abnormal uterine bleeding, failure of conservative treatment, as well as benign and premalignant endometrial diseases in patients without*

reproductive plans. All patients were classified as physical status II according to the American Society of Anesthesiologists (ASA II) classification. Spinal anesthesia was performed using 0.5% hyperbaric bupivacaine. To reduce positional and psychological discomfort associated with the "presence effect," moderate, controlled sedation to a level of −3 on the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) was administered using dexmedetomidine combined with subanesthetic doses of ketamine. Central hemodynamic parameters and NT-proBNP concentrations were assessed during the study.

Analysis of the results demonstrated that the administration of dexmedetomidine in combination with subanesthetic doses of ketamine during spinal anesthesia provided light sedation while preserving the patients' response to verbal stimulation and spontaneous breathing. The most pronounced changes in cardiac index, mean dynamic arterial pressure, and NT-proBNP concentration were observed following the establishment of pneumoperitoneum and placement of the patients in the Trendelenburg position. After pneumoperitoneum was released and the patients were returned to the horizontal position, central hemodynamic parameters gradually approached their baseline values. The maximum increase in NT-proBNP concentration at Stage III of the study may indicate an increased hemodynamic load on the myocardium.

Keywords: *laparoscopy, gynecology, spinal anesthesia, dexmedetomidine, ketamine, hemodynamics, sedation, pneumoperitoneum, Trendelenburg position, NT-proBNP.*

Лапароскопические технологии широко применяются в оперативной гинекологии благодаря меньшей травматизации тканей, снижению послеоперационной боли и сокращению сроков восстановления. Реализация этих преимуществ во многом зависит от анестезиологического обеспечения, которое должно поддерживать функции жизненно важных органов, создавать благоприятные хирургические условия и способствовать ранней реабилитации пациенток.

Особенностью гинекологической лапароскопии, является сочетание карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга [3]. Повышение внутрибрюшного давления, всасывание углекислого газа и перераспределение крови создают дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Выраженность изменений зависит от давления инсуффляции, угла наклона, продолжительности вмешательства, метода анестезии и исходного функционального резерва пациентки.

Одной из основных проблем, является поддержание адекватной гемодинамики. Карбоксиперитонеум изменяет венозный возврат и увеличивает постнагрузку, а положение Тренделенбурга повышает давления наполнения сердца, что не всегда сопровождается сохранением сердечного выброса. Эти изменения особенно значимы при ограниченном сердечно-сосудистом резерве. Поэтому оценка кровообращения только по артериальному давлению и частоте сердечных сокращений, является недостаточной, что обосновывает комплексное изучение гемодинамики на основных этапах операции.

Общая анестезия остаётся основным методом обеспечения большинства лапароскопических вмешательств, позволяя контролировать дыхательные пути, вентиляцию и хирургические условия. Вместе с тем задачи уменьшения послеоперационной боли, тошноты и рвоты, а также улучшения восстановления поддерживают интерес к нейроаксиальным и комбинированным методикам [1].

Применение нейроаксиальной анестезии (НАн), связано с возможным риском развития артериальной гипотензии вследствие симпатической блокады, необходимостью сохранения адекватного самостоятельного дыхания и переносимостью положения Тренделенбурга [2,4]. Дополнительной проблемой, является отражённая боль в плече, связанная с раздражением диафрагмы и не устраняемая обычным симпатическим блоком. Имеющиеся результаты исследований ограничены определёнными видами операций и условиями их проведения, поэтому не могут автоматически распространяться на длительные вмешательства и пациенток с тяжёлой сопутствующей патологией.

В связи с этим актуальна разработка и научное обоснование мультимодального анестезиологического пособия, сочетающего регионарный блок, управляемую седацию, дополнительную аналгезию и индивидуализированную гемодинамическую поддержку.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность мультимодального подхода спинальной анестезии при лапароскопических операциях в гинекологии.

Материалы и методы исследования. Проведено одногрупповое проспективное исследование у 147 пациенток при лапароскопических операциях в гинекологии. Операции выполнены в условиях спинальной анестезии. Получено одобрение локального этического комитета.

Критерии включения пациентов для лапароскопической гистерэктомии являлись возраст 35–67 лет; средняя масса тела 75,5±1,8 кг. Продолжительность оперативных вмешательств составила 62,3±2,8 минут, симптомная миома матки, аденомиоз, аномальные маточные кровотечения, неэффективность консервативного лечения, а также доброкачественные и предраковые заболевания эндометрия при отсутствии репродуктивных планов, физический статус II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA).

Критерии исключения: наличие в анамнезе гинекологического злокачественного новообразования; клинически прогнозируемый тяжелый инфильтративный эндометриоз; больные с тяжелой экстрагенитальной патологией и с хронической недостаточностью кровообращения, абсолютные противопоказания к спинальной анестезии.

Премедикацию выполняли накануне операции вечером 5 мг мидазолам внутримышечно. За 40 минут до начала спинальной анестезии (САн) димедрол 0,2 мг/кг внутримышечно. Пункцию субарахноидального пространства выполняли на уровне L_{II} - L_{IV} иглами типа Pencil-Point G 25-26 в положении сидя или на боку. Субарахноидально вводился 0,5% раствор лонгокаина хеви, в стандартной дозировке, через 15 мин, пациенток после наложения карбоксиперитонеума переводили в положение Тренделенбурга (15°). Карбоксиперитонеум на всем протяжении оперативного вмешательства был на уровне 8-12 мм.рт.ст.

Преинфузию проводили сбалансированным полиэлектролитным гиперосмолярным раствором Реосорбилакта, перед спинальной анестезией. Для уменьшения позиционного и психологического дискомфорта в связи с «эффектом присутствия» проводили умеренную контролируемую седацию по шкале Ричманд (-3) кванадексом 0,6-0,8 мкг/кг/ч и кетамином в субанестетических дозах.

Оперативное вмешательство начинали после перевода пациенток в положение Тренделенбурга. Инфузионную терапию проводили кристаллоидными растворами в дозе 10 мл/кг/час.

Основные системы жизнеобеспечения оценивали по общепринятым клиническим признакам, СДД, ЧСС, SpO_2, ЭКГ на мониторе BeneVision N17 (Mindray).

Центральную гемодинамику оценивали методом эхокардиографического исследования, с помощью аппарата Sono Scape ST Model - 200 линейным мультичастотным датчиком 4–15 МГц. Изучали следующие показатели гемодинамики: СИ - сердечный индекс (л/мин.м$^{2)}$, ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление (дин.с.см$^{-5}$), концентрацию NT-proBNP определяли на анализаторе Finecare FIA Meter III Plus, модель FS-205.

Оценку показателей проводили на следующих этапах: I этап — на операционном столе, до начала анестезии; II этап — после введение местного анестетика в субарахноидальное пространство (через 10 минут); III этап — после создания пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга; IV этап — через 30 минут после начала операции; V этап — после ликвидация пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга в конце операции.

Статистика осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводится с использованием программы STATISTICA 13.3.

Результаты исследования. Клиническая картина седации при сочетании дексмедетомидина и субанестетических доз кетамина на фоне спинальной анестезии при сохранённом спонтанном дыхании, характеризовалось “седацией с сохранённой реактивностью”, а малые дозы кетамина — диссоциацию/анальгезию при меньшем риске угнетения дыхания, чем у опиоидов.

В операционной пациенты были спокойны, без замедления движений и психомоторики. Реакция на голос быстрая и адекватна, понимает обращённую речь команды выполняет без существенной задержки. Дыхание самостоятельное, паттерн сохранён без признаков гиповентиляции.

После нагрузочной дозы Кванадекса через 15 минут и начала введения субанестетической дозы кетамина, пациенты были сонливы. Контакт сохранён. Однако мимика и движения более замедленные. На обращение открывает глаза, кратко фиксирует взгляд отвечает правильно. Контакт устанавливается быстро, но как правило нестойкий (через некоторое время снова дремлет). Команды выполняет с небольшой задержкой. Ответ на сложные просьбы может потребоваться время или повторные вопросы. Спонтанное дыхание адекватное: ровный подъём грудной клетки/живота. СДД удерживается в пределах 96,6±2 – 88,6±2,8 мм рт. ст., без клинически значимой гипотензии, без нарастающей гемодинамической нестабильности при усилении сонливости. Данное состояние соответствует седации RASS (-1).

На остальных этапах исследования (III-IV), уровень седации сответствовал RASS (-2). Пациенты были сонливы, отвечали только при физическом контакте, больше времени находились с закрытыми глазами, сами контакт инициировали крайне редко. На обращение не реагировали или реакция была недостаточна, не было устойчивого открытия глаз. После короткой мимической реакции контакт обычно не удерживался. Пациенты реагировали только при физическом контакте. После прекращения стимуляции быстро возвращались в сон. Несмотря на достаточно более глубокую седативную глубину, на протяжении операции ЧД сохранялось в пределах 16–18/мин. Дыхание спонтанное, адекватное: ровный подъём грудной клетки.

Поэтому это состояние можно описать как, сонливость без существенного ухудшения респираторной функции.

Артериальное давление оставалось стабильное, на фоне “контролируемой” глубины седации без гемодинамической декомпенсации даже на RASS

(-2).

Таким образом исследуемые показатели были стабильны на протяжении всей операции, поэтому клинически это соответствовало сохранённой вентиляции без существенного угнетения дыхательного паттерна.

Эпизод чрезмерной седации отмечали в 8 случаях RASS (-3), реакция пациента была только на сильную стимуляцию. Клинически это проявлялось снижением SpO_2, замедлением дыхания, нестабильностью паттерна и поверхностным дыханием.

Исходные показатели центральной гемодинамике соответствовали нормокинетическому типу кровообращения.

На II этапе после САн отмечалось снижение СДД, СИ, при этом ЧСС и ОПСС достоверно снижались относительно исхода на 16 и 9,9% (таблица).

После наложения карбоксиперитонеума и перевода пациенток в положение Тренделенбурга (III этап), отмечали снижение СДД, ЧСС и СИ, относительно исхода на 8,3, 7,5, 22,2% соответственно $P<0,005$. При этом ОПСС было на 8,2% выше предыдущего этапа $P<0,005$. NTproBNP повышался относительно исходных величин соответственно на 17,8% $P<0,005$.

Через 30 минут после перевода пациентов в положение Тренделенбурга (IV), наблюдалось только достоверное снижение ОПСС относительно исхода на 7,8%.

После ликвидации пневмоперитонеума (V этап) и перевода пациенток в горизонтальное положение и окончания операции, по прежнему отмечали стабильные величины изучаемых показателей. При этом только ЧСС оставался ниже исхода на 7% и ОПСС на 9,5% $P<0,005$ (таблица).

Обсуждение. Исследование выявило этапный характер изменений центральной гемодинамики при гинекологических лапароскопических операциях в условиях спинальной анестезии. Наблюдаемая динамика согласуется с последовательным влиянием симпатической блокады, карбоксиперитонеума и изменения положения тела. При этом одновременное создание карбоксиперитонеума и перевод пациенток в положение Тренделенбурга, не позволяют раздельно оценить вклад каждого из этих факторов.

После выполнения спинальной анестезии отмечалось статистически значимое снижение общего периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений. Сердечный индекс и

среднее динамическое давление также уменьшались, однако их изменения не достигали статистической значимости. Такая направленность гемодинамических сдвигов согласуется с ослаблением симпатического влияния на сосудистый тонус и регуляцию сердечного ритма.

После создания карбоксиперитонеума и перевода пациенток в положение Тренделенбурга СИ и СДД были достоверно ниже исходных значений. Одновременно ОПСС повышалось по сравнению с предыдущим этапом, оставаясь несколько ниже исходного уровня. Следовательно, в этот период наблюдалось частичное восстановление сосудистого сопротивления после первоначальной вазодилатации при сохранении сниженного СИ. Возможным объяснением такой динамики, является сочетание повышения постнагрузки относительно этапа после спинальной анестезии и изменения условий венозного возврата вследствие увеличения внутрибрюшного давления. Перераспределение крови в центральные отделы кровообращения в положении Тренделенбурга при этом не обязательно обеспечивает увеличение сердечного выброса.

Важно учитывать, что дополнительное снижение СИ и СДД относительно предыдущего этапа не достигало статистической значимости. Поэтому полученные данные подтверждают различия этих показателей по сравнению с исходным состоянием, но не позволяют утверждать, что создание карбоксиперитонеума и позиционирование сопровождались самостоятельным статистически значимым ухудшением гемодинамики.

При дальнейшем пребывании в положении Тренделенбурга (IV) отмечалась тенденция к повышению СИ и СДД, тогда как ОПСС сохранялось достоверно ниже исходного уровня. Такая динамика может отражать адаптацию кровообращения к условиям операции. После устранения карбоксиперитонеума и возвращения пациенток в горизонтальное положение СИ и СДД приближались к исходным значениям. Сохранявшееся снижение ОПСС и ЧСС могло быть связано с продолжающимся действием анестезии.

Максимальная концентрация NT-proBNP отмечалась после создания карбоксиперитонеума и перевода пациенток в положение Тренделенбурга и статистически значимо превышала исходный уровень. Совпадение этого повышения с минимальным СИ позволяет предположить увеличение нагрузки на миокард, однако само по себе не подтверждает развитие сердечной недостаточности или снижение сократительной функции. На последующих этапах концентрация NT-proBNP оставалась численно выше исходной, но различия уже не достигали статистической значимости.

Выводы.

1. Применение дексмедетомидина в сочетании с субанестетическими дозами кетамина на фоне спинальной анестезии сопровождалось лёгкой седацией с сохранением реакции на вербальную стимуляцию и спонтанного дыхания. Максимальная глубина седации соответствовала (−2) баллам по шкале RASS. Субанестетические дозы кетамина обеспечивали дополнительную анальгезию без клинических признаков диссоциации.

2. Наиболее выраженные изменения сердечного индекса, среднего динамического давления и концентрации NT-proBNP, отмечались после создания карбоксиперитонеума и перевода пациенток в положение Тренделенбурга. После устранения карбоксиперитонеума и восстановления горизонтального положения гемодинамические показатели приближались к исходным значениям.

3. На фоне карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга сохранялся сниженный СИ при умеренном повышении общего периферического сосудистого сопротивления. Такая динамика отражает увеличение постнагрузки и ограниченную компенсацию сердечного выброса, несмотря на предполагаемое перераспределение крови в центральные отделы кровообращения.

4. Максимальная концентрация NT-proBNP на III этапе совпадала с минимальным значением СИ, что позволяет предположить повышение гемодинамической нагрузки на миокард.

ЛИТЕРАТУРА

1. Della Corte L., Mercorio A., Morra I., et al. Spinal anesthesia versus General Anesthesia in Gynecological laparoscopic surgery: a systematic review and Meta-analysis. Gynecol Obstet Invest. 2022;87(1):1–11.

2. Lee J.H., Cho S.H., Eoh K.J., et al. Effect of bupivacaine versus lidocaine local anesthesia on postoperative pain reduction in single-port access laparoscopic adnexal surgery using propensity score matching. Obstet Gynecol Sci. 2020;63(3):363–9.

3. Özdemir-van Brunschot D.M., van Laarhoven K.C., Scheffer G.J., et al. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperi toneum? A systematic review. Surg Endosc. 2016;30(5):2049–65

4. Saad H., Akinduro O.O., Elmi-Terander A. et al. Comparative outcomes of awake spine surgery under spinal versus general anesthesia: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur Spine J. 2024;33(3):985–1000.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИБИОТИКА ПРИ ВЛАГАЛИЩНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

***Бурибаева А.И.*[1]**

[1]ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка», Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация

Цель. Оценить микробный спектр цервикального канала и антибиотикочувствительность выделенных микроорганизмов для обоснования персонализированного выбора антибактериального препарата при влагалищных реконструктивных операциях. Методы. Исследование включало ретроспективный анализ 10 925 бактериологических исследований отделяемого цервикального канала за 2019–2023 гг. и проспективный этап с участием 99 пациенток репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов II–IV стадии по POP-Q. Материал исследовали культуральным методом; идентификацию проводили с использованием стандартных морфологических, культуральных и биохимических методов и системы Phoenix. Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом. Результаты. В ретроспективном массиве отсутствие роста зарегистрировано в 19,8% исследований, нормальная микрофлора — в 18,6%, Lactobacillus spp. — в 29,8%. При описательном сравнении частота выявления Gardnerella vaginalis составила 11,0% в 2019 г. и 22,3% в 2023 г.; чувствительность Escherichia coli к гентамицину — 94,3% и 45,4% соответственно. В проспективной выборке наиболее часто выявлялись E. coli (14,1%), Staphylococcus haemolyticus (12,1%), Enterococcus spp. (10,1%) и Staphylococcus epidermidis (10,0%). В основной группе положительный посев получен у 31 из 48 пациенток. Цефоперазон/сульбактам был наиболее часто фактически выбранным препаратом для локальной импрегнации шовного материала — у 23 (47,9%) пациенток. Заключение. Индивидуальная антибиотикограмма должна иметь приоритет при наличии клинически значимого роста; при его отсутствии актуальный локальный микробиологический мониторинг может служить дополнительным основанием для эмпирического выбора препарата.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; цервикальный канал; бактериологический посев; антибиотикочувствительность; антибиотикорезистентность; локальная антибиотикопрофилактика, антибактериальные нитки.

Abstract

Objective. To assess the microbial spectrum of the cervical canal and antimicrobial susceptibility of isolated microorganisms in order to substantiate personalized selection of an antibacterial agent for vaginal reconstructive

surgery. Methods. The study included a retrospective analysis of 10,925 bacteriological examinations of cervical canal discharge performed in 2019–2023 and a prospective stage involving 99 reproductive-age patients with stage II–IV pelvic organ prolapse according to POP-Q. Specimens were examined by culture; microorganisms were identified using standard morphological, cultural and biochemical methods and the Phoenix system. Antimicrobial susceptibility was assessed by the disk diffusion method. Results. In the retrospective dataset, no growth was reported in 19.8% of examinations, normal flora in 18.6%, and Lactobacillus spp. in 29.8%. In a descriptive comparison, Gardnerella vaginalis was detected in 11.0% of examinations in 2019 and 22.3% in 2023; gentamicin susceptibility among Escherichia coli isolates was 94.3% and 45.4%, respectively. In the prospective sample, the most frequently detected microorganisms were E. coli (14.1%), Staphylococcus haemolyticus (12.1%), Enterococcus spp. (10.1%), and Staphylococcus epidermidis (10.0%). A positive culture was obtained in 31 of 48 patients in the intervention group. Cefoperazone/sulbactam was the most frequently selected agent for local suture impregnation, used in 23 (47.9%) patients. Conclusion. When clinically significant growth is present, the individual antibiogram should guide antimicrobial selection; when it is absent, an up-to-date local microbiological surveillance profile may provide additional support for empirical selection.

Keywords: pelvic organ prolapse; cervical canal; bacterial culture; antimicrobial susceptibility; antimicrobial resistance; local antibiotic prophylaxis; antibacterial suture.

Введение

Влагалищные реконструктивные операции выполняются в анатомической области с естественной микробной колонизацией. В этих условиях состояние микрофлоры половых путей имеет значение при планировании профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. При этом бактериальная колонизация сама по себе не эквивалентна инфекции, а клиническое значение определяется составом и количеством выделяемых микроорганизмов, наличием условно-патогенной флоры и состоянием лактобациллярного компонента.

Современные исследования показывают, что микробные сообщества женских половых путей отличаются выраженной межиндивидуальной вариабельностью. У пациенток с пролапсом тазовых органов описаны изменения вагинальной микроэкологии, включая снижение представленности Lactobacillus и увеличение таксономического разнообразия [1–3]. Эти данные получены преимущественно методами молекулярного профилирования и не тождественны результатам культурального исследования цервикального канала, однако подтверждают неоднородность микробной среды у данной категории пациенток.

Другой значимой проблемой является антибиотикорезистентность. Ее распространение снижает надежность универсальных эмпирических схем и повышает значение локального микробиологического мониторинга [4]. Для хирургической практики это особенно важно при использовании антибактериально-модифицированного шовного материала, поскольку существующие исследования антимикробных нитей в основном оценивают фиксированные варианты покрытия и не учитывают индивидуальный профиль чувствительности конкретной пациентки [5–7].

В связи с этим практический интерес представляет подход, при котором при наличии клинически значимого роста выбор препарата основывается на результатах индивидуального бактериологического исследования, а при отсутствии таких данных — на актуальном локальном профиле выделяемой микрофлоры и ее антибиотикочувствительности.

Цель и задачи исследования

Цель — оценить микробный спектр цервикального канала и антибиотикочувствительность выделенных микроорганизмов для обоснования персонализированного выбора антибактериального препарата при влагалищных реконструктивных операциях.

Задачи исследования: проанализировать структуру культивируемой микрофлоры цервикального канала и ее изменения в 2019–2023 гг.; охарактеризовать исходный микробиологический профиль пациенток с пролапсом тазовых органов; оценить практическое использование индивидуальной

антибиотикограммы и данных локального мониторинга при выборе препарата для локальной импрегнации шовного материала.

Материалы и методы

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. На ретроспективном этапе проанализированы результаты 10 925 бактериологических исследований отделяемого цервикального канала, выполненных в 2019–2023 гг. у женщин в возрасте 25–70 лет. Оценивали структуру культивируемой микрофлоры, частоту выявления отдельных микроорганизмов и изменения их антибиотикочувствительности во времени.

Проспективный этап включал 99 пациенток репродуктивного возраста с пролапсом тазовых органов II–IV стадии по POP-Q, которым выполнялись влагалищные реконструктивные операции. Пациентки были распределены методом простой рандомизации в основную группу (n=48) и группу сравнения (n=51). До операции всем пациенткам проводили бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала. Все пациентки проспективного этапа подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Материал забирали стерильным одноразовым тампоном в асептических условиях и транспортировали в среде Эмиса. Посев выполняли на кровяной, шоколадный, желточно-солевой агар и агар Сабуро с инкубацией при 35–37 °C в течение 18–24 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам, с микроскопией окрашенных по Граму препаратов и использованием автоматизированной системы Phoenix (BD Diagnostics, США). Интенсивность роста оценивали полуколичественно; клинически значимым считали рост III–IV степени.

Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона с использованием суспензии 0,5 McFarland. После инкубации при 35–37 °C в течение 18–24 ч измеряли диаметры зон подавления роста. Интерпретацию проводили по критериям EUCAST, применявшимся в лаборатории в соответствующий период. При оценке результатов учитывали видовую принадлежность микроорганизма и наличие валидированных критериев интерпретации для конкретной пары «микроорганизм–антибактериальный препарат» [8].

В основной группе положительный посев с выделением микроорганизмов получен у 31 из 48 пациенток. При наличии клинически значимого роста препарат для локальной импрегнации шовного материала выбирали с учетом вида микроорганизма и индивидуальной антибиотикограммы. При отсутствии клинически значимого роста выбор основывали на результатах пятилетнего локального микробиологического мониторинга. При полимикробной колонизации учитывали клиническую значимость выделенных микроорганизмов; у части пациенток применяли сочетание двух антибактериальных препаратов.

Статистический анализ

Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов n (%). В настоящем анализе основное внимание уделяли описательной характеристике микробного спектра, изменениям частоты выделения отдельных микроорганизмов и фактически использованным антибактериальным препаратам. Расчеты выполняли в Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 31.0.0.

Результаты

Ретроспективный анализ 10 925 бактериологических исследований отделяемого цервикального канала за 2019–2023 гг. показал неоднородность культивируемой микрофлоры. Отсутствие роста зарегистрировано в 19,8% исследований, нормальная микрофлора — в 18,6%, Lactobacillus spp. — в 29,8%. Среди выявляемых микроорганизмов значимое место занимали Candida spp., Gardnerella vaginalis, Escherichia coli, коагулазонегативные стафилококки и представители рода Enterococcus.

При описательном сопоставлении данных по годам частота выявления G. vaginalis составила 11,0% в 2019 г. и 22,3% в 2023 г. В 2023 г. доля Candida spp. составляла 23,8%, E. coli — 14,9%, S. haemolyticus —

13,0%, Enterococcus spp. — 12,9%. Эти результаты характеризуют полиморфный состав культивируемой микрофлоры в исследуемом массиве.

При описательном анализе антибиотикочувствительности наиболее заметным изменением было снижение доли чувствительных к гентамицину изолятов E. coli с 94,3% в 2019 г. до 45,4% в 2023 г. Полученные данные использовали как основание для регулярного пересмотра локального профиля чувствительности, без экстраполяции агрегированных показателей на отдельные виды микроорганизмов.

На проспективном этапе исходный микробиологический профиль изучен у 99 пациенток с пролапсом тазовых органов. Наиболее часто выявлялись E. coli — 14,1%, S. haemolyticus — 12,1%, Enterococcus spp. — 10,1%, S. epidermidis — 10,0%, G. vaginalis — 8,1%, Candida albicans — 7,0% и E. faecalis — 6,0%. Лактобацилло-доминантная микрофлора была зарегистрирована у 55% обследованных.

Таблица 1. Наиболее часто выявляемые микроорганизмы у пациенток проспективного этапа

Микроорганизм	Частота выявления, %
Escherichia coli	14,1
Staphylococcus haemolyticus	12,1
Enterococcus spp.	10,1
Staphylococcus epidermidis	10,0
Gardnerella vaginalis	8,1
Candida albicans	7,0
Enterococcus faecalis	6,0

В основной группе положительный бактериологический посев был получен у 31 из 48 пациенток. Агрегированные показатели чувствительности, рассчитанные для смешанной по видовому составу выборки, не использовали для межпрепаратного сравнения, поскольку клиническая интерпретация антибиотикограммы требует учета конкретного вида микроорганизма и соответствующих ему критериев чувствительности.

Фактический выбор препарата для импрегнации шовного материала отражал индивидуальный и локальный подход. Наиболее часто использовали цефоперазон/сульбактам — у 23 (47,9%) пациенток. Цефтриаксон применяли у 12 (25,0%), ампициллин — у 8 (16,6%), метронидазол — у 6 (12,5%), клиндамицин — у 5 (10,4%) пациенток. У части женщин применяли комбинацию двух антибактериальных препаратов, поэтому суммарная частота назначений превышала 100%.

Таблица 2. Фактически использованные препараты для локальной импрегнации шовного материала

Антибактериальный препарат	n	% от n=48
Цефоперазон/сульбактам	23	47,9
Цефтриаксон	12	25,0
Ампициллин	8	16,6
Метронидазол	6	12,5
Клиндамицин	5	10,4

Примечание. У части пациенток применяли два антибактериальных препарата, поэтому сумма частот превышает 100%.

Цефоперазон/сульбактам у 6 пациенток выбирали непосредственно по результатам индивидуальной антибиотикограммы. Еще у 17 пациенток при отсутствии клинически значимого роста препарат применяли эмпирически с учетом результатов локального микробиологического мониторинга 2019–2023 гг. При выявлении Enterococcus spp. цефалоспорины не рассматривали как универсальный вариант, поскольку для энтерококков характерен ожидаемый резистентный фенотип к этому классу препаратов согласно подходу EUCAST [8].

На основании полученных данных использовали двухуровневый принцип выбора: при клинически значимом росте приоритет имела индивидуальная антибиотикограмма; при отсутствии такого роста

дополнительным основанием служил актуальный локальный профиль микрофлоры и антибиотикочувствительности.

Обсуждение

Результаты исследования показали выраженную неоднородность культивируемой микрофлоры цервикального канала и изменение чувствительности отдельных бактериальных изолятов во времени. Для хирургической практики это означает, что универсальный эмпирический выбор антибактериального препарата не всегда может учитывать реальный локальный микробный профиль.

Современные молекулярные исследования у женщин с пролапсом тазовых органов также демонстрируют вариабельность микробных сообществ и частое снижение доли Lactobacillus [2, 3]. Прямое сопоставление этих данных с нашим исследованием ограничено различиями методологии и локализации забора материала: в настоящей работе изучалось отделяемое цервикального канала культуральным методом. При этом культуральное исследование имеет важное практическое преимущество — возможность определения фенотипической антибиотикочувствительности выделенного микроорганизма.

Снижение чувствительности E. coli к гентамицину при описательном сопоставлении результатов 2019 и 2023 гг. согласуется с общей проблемой антибиотикорезистентности [4]. Вместе с тем без годовых видоспецифичных знаменателей и статистического анализа тренда эти данные следует рассматривать как локальное описательное наблюдение, а не как доказательство популяционного роста резистентности.

Принцип локального мониторинга особенно важен в ситуации, когда индивидуальная антибиотикограмма недоступна или клинически значимый рост отсутствует. При этом локальные агрегированные данные не должны подменять видоспецифичную интерпретацию: ожидаемый резистентный фенотип и валидированные критерии для конкретной пары «микроорганизм–препарат» имеют приоритет [8].

В настоящем исследовании не проводилось прямое сравнение эффективности различных антибиотиков для импрегнации шовного материала. Поэтому частота фактического использования отдельных препаратов не может трактоваться как доказательство их сравнительного превосходства. Цефоперазон/сульбактам был наиболее часто выбранным препаратом в рамках разработанного алгоритма, однако не рассматривался как универсальная схема.

Существующие систематические обзоры показывают, что антимикробно-модифицированные шовные материалы могут снижать риск инфекции области хирургического вмешательства, однако большинство исследований посвящено нитям с фиксированным антимикробным покрытием [5–7]. В отличие от этого, рассматриваемый подход ориентирован на индивидуальный выбор препарата с учетом культурального исследования и локального микробиологического фона.

Практическое значение предложенного принципа заключается не в закреплении одного эмпирического антибиотика, а в использовании актуального локального мониторинга как дополнительного инструмента, когда индивидуальная антибиотикограмма не дает основания для выбора. При переносе такого подхода в другие учреждения требуется формирование собственного локального профиля чувствительности.

Выводы

1. Пятилетний локальный мониторинг выявил неоднородность культивируемой микрофлоры цервикального канала и описательные изменения антибиотикочувствительности отдельных микроорганизмов.

2. У пациенток с пролапсом тазовых органов наиболее часто выявлялись E. coli, S. haemolyticus, Enterococcus spp. и S. epidermidis; лактобацилло-доминантный профиль был зарегистрирован у 55% обследованных.

3. При выборе препарата для локальной импрегнации приоритет следует отдавать индивидуальной антибиотикограмме с учетом видовой принадлежности микроорганизма и валидированных критериев чувствительности.

4. При отсутствии клинически значимого роста локальный многолетний микробиологический мониторинг может использоваться как дополнительное основание для эмпирического выбора, однако не заменяет индивидуальную видоспецифичную оценку.

Конфликт интересов

Автор заявляет: об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено без внешнего финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gao H, Liu Q, Wang X, et al. Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1351540. doi:10.3389/fcimb.2024.1351540.

2. Kim M, Lee S, Kim HS, Kwon MY, Yoo J, Kim MJ. Microbiome alterations in women with pelvic organ prolapse and after anatomical restorative interventions. Sci Rep. 2023;13(1):17547. doi:10.1038/s41598-023-44988-6.

3. Chen S, Zheng Q, Zhang L, Chen L, Wang J. Effect of Vaginal Microecological Alterations on Female Pelvic Organ Prolapse. Int Urogynecol J. 2024;35(4):881-891. doi:10.1007/s00192-024-05759-7.

4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

5. Chua RAHW, Lim SK, Chee CF, Chin SP, Kiew LV, Sim KS, et al. Surgical site infection and development of antimicrobial sutures: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(3):828-845. doi:10.26355/eurrev_202202_27991.

6. Suleiman AS, Abbass M, Hossain M, Choudhary P, Bhattacharya P, Islam MA. Impact of antibiotic-coated sutures on surgical site infections: a second-order meta-analysis. Int J Surg. 2024;110(1):507-519. doi:10.1097/JS9.0000000000000822.

7. Yang Y, Zhou Z, Ma R, Ren J, Wu X. Antimicrobial-coated sutures versus non-coated sutures in reducing surgical site infection: an updated systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect. 2024;150:40-50. doi:10.1016/j.jhin.2024.04.027.

8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Expected Resistant Phenotypes. Version 1.2. January 2023. Available from: https://www.eucast.org/bacteria/important-additional-information/expected-phenotypes/ (accessed 9 September 2026).

ТЕЗИСЛАР

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Икрамова Н.А.1, Юлдашев С.К.2
Республиканский специализированный научно практический медицинский центр здоровья матери и ребенка.

Резюме: *Хроническое воспаление эндометрия рассматривается как один из значимых факторов, препятствующих наступлению беременности у женщин. Для диагностики данного патологического состояния применяется комплексный подход, включающий гистероскопическое обследование, морфологический анализ тканей, а также иммуногистохимические методы, позволяющие уточнить природу воспалительных изменений. В процессе исследования были выявлены ключевые диагностические признаки хронического эндометрита, наиболее чётко проявляющиеся при гистероскопии и микроскопическом исследовании, что позволило подтвердить наличие патологии с использованием иммуногистохимических маркеров.*

Ключевые слова: *женское бесплодие, гистероскопическая диагностика, морфология эндометрия, иммуногистохимия, хронический эндометрит.*

Abstract: *Chronic inflammation of the endometrium represents a significant factor contributing to female infertility. A comprehensive diagnostic approach is essential for the detection of this condition and typically involves hysteroscopic evaluation, histopathological examination, and immunohistochemical analysis. In the present study, the most diagnostically relevant features of chronic endometritis were identified based on hysteroscopic and morphological criteria. The diagnosis was subsequently confirmed through immunohistochemical detection of specific cellular markers, enhancing the accuracy and reliability of the findings.*

Keywords: *female infertility, hysteroscopic findings, endometrial morphology, immunohistochemistry, chronic endometritis.*

Актуальность

Современная статистика свидетельствует о росте числа нарушений репродуктивной функции у женщин, что обусловливает потребность в глубоком изучении механизмов их возникновения. Среди патологий, влияющих на репродуктивное здоровье, особое место занимает хронический эндометрит - воспалительное поражение слизистой оболочки матки. Сложности своевременного выявления данной патологии связаны с отсутствием выраженной симптоматики и высоким риском осложнений, таких как бесплодие. Выработка достоверных диагностических критериев хронического эндометрита представляет собой важный шаг в оптимизации лечебно-диагностических мероприятий и повышении вероятности наступления беременности.

Цель:

Определить диагностически значимые признаки изменений в эндометрии, ассоциированных с хроническим воспалительным процессом, при комплексном подходе к исследованию.

Основные задачи

1. Установить гистероскопические параметры, свидетельствующие о воспалительных изменениях эндометрия.
2. Провести морфологическую верификацию хронического эндометрита.

Материалы и методы

В исследование включены данные 38 женщин в возрасте от 25 до 47 лет (средний возраст - 34,3±4,7 года),

обратившихся в РСНПМЦЗМиР в период с сентября по ноябрь 2023 года по поводу бесплодия (длительность от 6 месяцев до 10 лет, в среднем - 3,7±1,2 года). У 21 пациентки (55,68%) диагноз хронического эндометрита был подтверждён иммуногистохимически. Анализ включал результаты УЗИ, гистероскопии, морфологии и ИГХ. Обработка данных выполнена в Statistica 10.0 и Excel 2016, с применением непараметрических методов описательной статистики.

Результаты исследования

Хронический эндометрит был диагностирован у 21 женщины (55,68%). Исследование выполнялось в пролиферативную фазу менструального цикла (6–12 дни) с использованием гистероскопии (18 пациенток, 48,15%) и аспирационной биопсии (19 пациенток, 51,85%), за которыми следовали морфологический и иммуногистохимический анализы.

При гистероскопии воспалительные изменения были визуализированы у всех 21 обследованных, в то время как иммуногистохимически диагноз был подтверждён у 12 пациенток (61,54%).

Типичные гистероскопические проявления хронического эндометрита:

- Морфофункциональное несоответствие эндометрия фазе цикла - 12 случаев (100%, $p<0,05$);
- Обнаружение эндометриальных полипов - у 15 пациенток (75%, $p<0,05$);
- Наличие внутриматочных синехий - у 9 (41,67%);
- Гиперемия и отёчность слизистой - у 5 (25,0%);
- Признаки гиперплазии - у 2 женщин (8,33%).

Морфологическая диагностика хронического воспаления выявила:

- Лимфоцитарную инфильтрацию - у 19 пациенток (93,88%);
- Диспропорции в строении желез - у 11 (55,10%);
- Скопления лимфоцитов фолликулярного типа - у 6 (32,65%, $p<0,05$);
- Псевдополипозные разрастания - у 5 (22,45%, $p<0,05$);
- Признаки фиброзной перестройки стромы - у 5 (24,49%, $p<0,05$).

Иммуногистохимическое исследование

Методика базируется на специфичности взаимодействия антител с антигенами клеток иммунной системы (включая В-лимфоциты, Т-лимфоциты и NK-клетки), находящихся в тканях эндометрия. Ведущим маркёром является экспрессия CD-138 на плазматических клетках. Диагностически значимым считается выявление ≥5 клеток в поле зрения при 40-кратном увеличении. Тем не менее, в случае выраженной морфологической картины хронического воспаления возможно установление диагноза при меньшем количестве CD-138+ клеток.

Результаты количественного анализа CD-138+ клеток:

Максимальное число - 50 ($p<0,05$), среднее - 19, минимальное - 1. При 40-кратном увеличении максимальное число в поле зрения составляло 10 ($p<0,05$), среднее - 5, минимальное - 1.

Градация выраженности воспалительного процесса по числу CD-138+ клеток:

- Слабо выраженный - 1 клетка в поле зрения (4 пациентки, 8,16%);
- Умеренно выраженный - 2–4 клетки (21 пациентка, 48,98%);
- Выраженный - ≥5 клеток (24 пациентки, 42,86%).

Заключение

Количественное определение CD-138+ клеток в эндометрии позволяет не только подтвердить хронический эндометрит, но и оценить степень активности воспаления, что критически важно для выбора терапии и прогноза фертильности.

Выводы

1. Гистероскопически хронический эндометрит манифестирует в виде структурной дезорганизации эндометрия, его фазового несоответствия и очаговой гиперплазии.
2. Морфологически ключевыми маркерами являются лимфоидные скопления, псевдополипоз и фиброз стромы, отражающие хронический воспалительный процесс.

3. Комбинация этих признаков значительно улучшает диагностическую точность, позволяя своевременно начать лечение и повысить вероятность наступления беременности у женщин с нарушениями репродуктивной функции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г.О. Кливленд, И. В. Ключаров, Р. А. Дзамуков и др. // Инновационные технологии в медицине. – 2016. – № 4. – С. 41-46.

2. Блесманович, А. Е. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Главный врач. – 2019. – № 2. – С. 46-51

3. Оразов, М. Р. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, П. А. Семенов // Клиническая и экспериментальная морфология. – Москва, 2020. – № 2. – С. 16-25.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ, УРОГЕНИТАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПРОГРЕССИИ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Ахмедова К.А.
Надырханова Н.С директор., д.м.н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребёнка (Узбекистан)

Актуальность

Персистенция инфекции, вызванной высокоонкогенными типами ВПЧ, является основным фактором риска развития и прогрессирования неоплазии шейки матки, однако на формирование и клиническое течение неопластического процесса могут также влиять состояние урогенитального микробиоценоза и модифицируемые факторы риска. Дисбиотические изменения урогенитальной микробиоты могут усиливать воспалительные процессы, создавая дополнительные условия для персистенции ВПЧ инфекции и развития неопластических изменений эпителия.

Цель исследования

Оценить особенности распространённости ВКР ВПЧ инфекции, состояния урогенитального микробиоценоза и модифицируемых факторов риска при различных степенях неоплазии шейки матки.

Материалы и методы

В исследование включены 25 пациенток с CIN I, 24 — с CIN II и 21 пациентка с раком шейки матки. У всех пациенток анализировали наличие ВПЧ высокого онкогенного риска, урогенитальных инфекций, а также таких модифицируемых факторов риска, как курение и использование внутриматочной спирали. Для оценки состояния урогенитального микробиоценоза исследовали наличие Ureaplasma spp. и Gardnerella vaginalis.

Результаты

По мере утяжеления неопластического процесса отмечалось увеличение частоты выявления Ureaplasma spp.: с 45,0% в группе CIN I до 57,5% при CIN II и 76,2% при раке шейки матки (p=0,04). Частота выявления Gardnerella vaginalis также увеличивалась — с 55,0% при CIN I до 71,4% при CIN II. При анализе модифицируемых факторов риска использование внутриматочной спирали отмечено у 30,0% пациенток с CIN I, у 45,0% с CIN II и у 57,1% пациенток с раком шейки матки. Частота курения увеличивалась с 15,0% до 52,4% соответственно. Распространённость ВКР ВПЧ инфекции возрастала с 50,0% в группе CIN I до 90,5% в группе рака шейки матки.

Заключение

Прогрессирование неоплазии шейки матки сопровождается увеличением распространённости ВКР ВПЧ инфекции, изменениями урогенитального микробиоценоза и повышением частоты отдельных модифицируемых факторов риска. Наличие Ureaplasma spp. и Gardnerella vaginalis, а также курение и использование внутриматочной спирали могут рассматриваться как дополнительные факторы, ассоциированные с развитием ВПЧ ассоциированного неопластического процесса. Комплексная оценка указанных факторов имеет значение для индивидуальной стратификации риска неоплазии шейки матки и совершенствования профилактических подходов.

Ключевые слова: CIN, персистенция ВПЧ, урогенитальный микробиоценоз, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, курение, BMC.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ CIN I И CIN II: РЕЗУЛЬТАТЫ 24-МЕСЯЧНОГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С LSIL

Ахмедова К.А.
Надырханова Н.С директор., д.м.н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребёнка (Узбекистан)

Актуальность

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии кольпоскопическая картина имеет важное значение для оценки степени патологического процесса и выбора дальнейшей клинической тактики. Особое значение имеет выявление различий кольпоскопических признаков между CIN I и CIN II, а также учёт персистенции вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (HR-HPV) и динамики кольпоскопических изменений при наблюдении пациенток с LSIL/CIN I, что позволяет индивидуализировать показания к проведению биопсии.

Цель исследования

Оценить дифференциально-диагностическое значение кольпоскопических признаков при CIN I и CIN II, а также проанализировать взаимосвязь персистенции HR-HPV и динамики кольпоскопических изменений с показаниями к прицельной биопсии у пациенток с LSIL/CIN I в течение 24-месячного динамического наблюдения.

Материалы и методы

Проведена сравнительная оценка кольпоскопических признаков у пациенток с CIN I и CIN II. В течение 24 месяцев динамически наблюдались 40 пациенток с LSIL/CIN I. На 0-, 12-м и 24-м месяцах

оценивали персистенцию HR-HPV, изменения кольпоскопической картины и проведение прицельной биопсии.

Результаты

Полная визуализация зоны трансформации достоверно чаще наблюдалась в группе CIN I по сравнению с CIN II (70,0% против 25,0%; p<0,001), тогда как неполная визуализация преобладала при CIN II (75,0% против 27,5%; p<0,001). Тонкий ацетобелый эпителий чаще выявлялся при CIN I (70,0% против 25,0%; p<0,001), тогда как плотный ацетобелый эпителий и грубый сосудистый рисунок статистически значимо чаще отмечались при CIN II (p<0,001). Тонкая пунктация также чаще встречалась при CIN II (27,5% против 7,5%; p=0,02). Эктропион/эктопия были более характерны для CIN I (50,0% против 12,5%; p=0,001), тогда как остроконечные кондиломы чаще выявлялись при CIN II (27,5% против 5,0%; p=0,01). В течение 24-месячного наблюдения пациенток с LSIL/CIN I частота проведения прицельной биопсии увеличивалась с 9 случаев (22,5%) на 0-м месяце до 14 (35,0%) на 12-м и 17 (42,5%) на 24-м месяце. Персистенция HR-HPV выявлялась соответственно у 5 (25,0%), 6 (30,0%) и 9 (45,0%) пациенток. Частота подозрительных или выраженных кольпоскопических изменений также увеличивалась — с 7 (17,5%) до 9 (22,5%) и 11 (27,5%) случаев соответственно.

Заключение

Неполная визуализация зоны трансформации, плотный ацетобелый эпителий, грубый сосудистый рисунок и кондиломатозные изменения при CIN II характеризовались как более типичные кольпоскопические признаки поражений высокой степени. При 24-месячном динамическом наблюдении пациенток с CIN I отмечалось постепенное увеличение частоты персистенции HR-HPV, кольпоскопических изменений и показаний к проведению прицельной биопсии. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексной оценки персистенции HR-HPV и динамики кольпоскопической картины для индивидуализации тактики наблюдения пациенток с CIN I.

Ключевые слова: CIN I, CIN II, LSIL, HSIL, HPV, кольпоскопия, зона трансформации, ацетобелый эпителий, прицельная биопсия, динамическое наблюдение.

ДИНАМИКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КИСТЭКТОМИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ

Уралова З.С., д.м.н., профессор Асатова М.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка». Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. *Лапароскопическая кистэктомия эндометриоидных кист может сопровождаться снижением овариального резерва вследствие удаления части корковой ткани, термического воздействия и нарушения микроциркуляции. Цель тезиса — обобщить факторы послеоперационного снижения антимюллерова гормона (АМГ) и числа антральных фолликулов (AFC), а также определить потенциальное место плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в сохранении функции яичника. Анализ литературы показывает, что наиболее выраженное снижение резерва наблюдается при двустороннем поражении, повторных операциях и интенсивной биполярной коагуляции. PRP биологически обоснована как адъювантный регенеративный метод, однако ее влияние на беременность и живорождение не доказано.*

Ключевые слова: *эндометриома, кистэктомия, овариальный резерв, АМГ, AFC, PRP*

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз яичников является значимой причиной нарушения репродуктивного потенциала. Эндометриома формирует хроническое воспалительное и оксидативное микроокружение, а ее хирургическое удаление может дополнительно уменьшать функциональный объем ткани яичника. Согласно рекомендациям ESHRE, при выполнении операции необходимо проявлять особую осторожность для минимизации овариального повреждения [1].

Кистэктомия снижает риск рецидива и выраженность боли по сравнению с дренированием и коагуляцией, однако выделение капсулы нередко сопровождается удалением фрагментов коркового слоя. Дополнительными механизмами являются нарушение локального кровоснабжения и термическое повреждение фолликулярного аппарата. Поэтому современная органосохраняющая хирургия должна оцениваться не только по полноте удаления кисты, но и по сохранению репродуктивной функции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить основные факторы снижения овариального резерва после лапароскопической кистэктомии и оценить перспективность применения PRP-терапии как вспомогательного метода восстановления сохраненной ткани яичника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен нарративный анализ клинических рекомендаций, систематических обзоров и метаанализов, опубликованных в базах PubMed/MEDLINE и Scopus. Оценивали динамику АМГ и AFC после кистэктомии, влияние двустороннего поражения, повторных операций и метода гемостаза, а также результаты применения внутриовариального PRP у женщин со сниженным овариальным резервом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После удаления эндометриомы наиболее устойчивым наблюдением является раннее снижение АМГ. Его выраженность зависит от исходного резерва, возраста, размера и двусторонности образования, предшествующих операций и объема удаленной корковой ткани [2, 3]. Частичное восстановление АМГ в последующие месяцы может отражать уменьшение послеоперационного воспаления и восстановление микроциркуляции, но не доказывает восполнение утраченного пула примордиальных фолликулов.

Важным модифицируемым фактором является гемостаз. Повторные аппликации биполярной энергии расширяют зону термического повреждения. Сетевой метаанализ рандомизированных исследований показал преимущества ушивания ложа кисты и отдельных альтернативных методов в отношении сохранения показателей овариального резерва по сравнению с биполярной коагуляцией [4]. На практике необходимы работа в анатомическом слое, дозированная тракция и точечный гемостаз минимально эффективной энергией.

ОБСУЖДЕНИЕ

PRP содержит PDGF, VEGF, TGF-beta, EGF и другие медиаторы, участвующие в ангиогенезе, клеточной миграции и репарации тканей. Теоретически локальное применение после кистэктомии может поддерживать микроциркуляцию и снижать выраженность вторичного повреждения сохраненной ткани. Однако состав PRP существенно различается в зависимости от способа центрифугирования, концентрации тромбоцитов, содержания лейкоцитов, активации и объема введения.

Метаанализы исследований внутриовариального PRP у женщин со сниженным резервом сообщают о положительной динамике АМГ, AFC и числа полученных ооцитов [5]. Вместе с тем большинство работ имеют небольшие выборки, дизайн «до–после» и неодинаковые протоколы стимуляции. Эти данные нельзя непосредственно переносить на пациенток после кистэктомии, поскольку патогенез послеоперационного снижения резерва отличается от возрастного или идиопатического снижения.

Оценка эффективности PRP должна включать исходный АМГ и AFC, контроль через 3, 6 и 12 месяцев, число зрелых ооцитов, клиническую беременность и живорождение. Улучшение только суррогатных маркеров не является доказательством восстановления фертильности. До получения

результатов контролируемых исследований PRP следует рассматривать как экспериментальное дополнение, а не замену щадящей хирургической техники и доказанных методов сохранения фертильности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Снижение овариального резерва после кистэктомии имеет многофакторный характер и особенно выражено при двустороннем поражении и повторных операциях.

2. Минимизация удаления корковой ткани и термического воздействия остается основой профилактики послеоперационного повреждения.

3. PRP обладает потенциальными ангиогенными и репаративными свойствами, однако ее клиническая эффективность после кистэктомии требует подтверждения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: внешнее финансирование отсутствовало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis. Human Reproduction Open. 2022;2022(2):hoac009.

2. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(9):3146–3154.

3. Younis J.S., Shapso N., Fleming R. et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2019;25(3):375–391.

4. Riemma G., De Franciscis P., La Verde M. et al. Impact of the hemostatic approach after laparoscopic endometrioma excision on ovarian reserve. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2023;162(1):222–232.

5. Éliás M., Váncsa S., Hegyi P. et al. Platelet-rich plasma treatment of the ovaries in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Ovarian Research. 2024;17:104.

PRP-ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ КИСТЭКТОМИИ ЭНДОМЕТРИОМ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Уралова З.С., д.м.н., профессор Асатова М.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка». Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), изучается как способ поддержки репарации овариальной ткани после кистэктомии. Цель тезиса — проанализировать предполагаемые механизмы действия PRP, технические варианты ее применения и требования к клинической оценке метода. Факторы роста PRP способны участвовать в ангиогенезе, ремоделировании внеклеточного матрикса и регуляции воспаления. Однако отсутствие единого протокола приготовления и введения, малые выборки и преобладание суррогатных исходов не позволяют рекомендовать PRP для рутинной практики. Необходимы стандартизированные рандомизированные исследования.

Ключевые слова: PRP, эндометриома, кистэктомия, факторы роста, регенерация, стандартизация

ВВЕДЕНИЕ

Органосохраняющая хирургия эндометрием направлена на удаление патологической ткани при максимальном сохранении функции яичника. Даже при технически правильной кистэктомии возможны локальное ишемическое повреждение, воспалительная реакция и нарушение микроциркуляции. Это послужило основанием для поиска биологических технологий, способных поддержать раннюю репарацию. Одним из наиболее обсуждаемых подходов является аутологичная PRP.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать сведения о биологических эффектах PRP, вариантах ее применения после кистэктомии и методологических условиях, необходимых для объективной оценки эффективности и безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен нарративный обзор рекомендаций ESHRE, систематических обзоров, метаанализов и клинических исследований PRP в репродуктивной медицине. Анализировали состав препарата, способ активации и введения, предполагаемые механизмы действия, показатели овариального резерва и клинические репродуктивные исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тромбоциты после активации высвобождают PDGF, VEGF, TGF-beta, EGF, IGF-1 и другие биологически активные молекулы [1]. VEGF и PDGF связаны с поддержкой эндотелия и ангиогенезом; TGF-beta участвует в регуляции воспаления и ремоделировании внеклеточного матрикса. В условиях послеоперационного повреждения эти эффекты теоретически могут улучшать микроциркуляцию и создавать более благоприятную среду для сохраненной овариальной ткани.

При этом PRP не является единым препаратом. Биологическая активность зависит от концентрации тромбоцитов, содержания лейкоцитов и остаточных эритроцитов, способа активации и времени высвобождения факторов роста. Лейкоцитарно-богатый продукт может усиливать воспалительный ответ, тогда как лейкоцитарно-бедный состав потенциально более приемлем для ткани, в которой желательно ограничить вторичное воспаление. Оптимальная композиция PRP для яичника не установлена.

После кистэктомии возможны два сценария применения. Интраоперационное введение или нанесение PRP в ложе кисты обеспечивает воздействие в раннюю фазу репарации и не требует повторной пункции, но сопровождается риском утечки препарата и неравномерного распределения. Отсроченное внутриовариальное введение под ультразвуковым контролем позволяет стандартизировать зоны инъекции, однако создает дополнительную инвазивную процедуру с риском боли, кровотечения и инфекции.

Для воспроизводимости исследования необходимо указывать объем забранной крови, антикоагулянт, число и режимы центрифугирования, исходную и конечную концентрацию тромбоцитов, содержание лейкоцитов, способ активации, конечный объем и интервал до введения [2]. Клинический протокол должен описывать иглу, число пунктов введения, объем на каждый яичник и метод ультразвукового контроля. Без таких данных результаты разных центров несопоставимы.

Существующие клинические исследования внутриовариального PRP преимущественно включают женщин со сниженным овариальным резервом или плохим ответом на стимуляцию. В метаанализах отмечено улучшение отдельных показателей АМГ, AFC и количества ооцитов [3, 4]. Однако большая часть исследований не имеет плацебо-контроля, а положительная динамика суррогатных маркеров не подтверждает увеличение вероятности живорождения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки PRP непосредственно после кистэктомии оптимален рандомизированный дизайн: обе группы получают идентичную операцию и стандартизированный гемостаз, а исследуемое различие состоит только в применении PRP. Необходима стратификация по возрасту, исходному АМГ, двусторонности, размеру кисты и предшествующим операциям. Рекомендуемые исходы включают относительное

изменение AMГ, AFC, ответ на стимуляцию, число зрелых ооцитов, клиническую беременность, живорождение, рецидив и нежелательные явления.

Аутологичное происхождение снижает риск иммунологической несовместимости, но не исключает процедурные осложнения. Долгосрочная безопасность должна включать наблюдение за последующими беременностями и здоровьем потомства. До появления убедительных контролируемых данных пациентке необходимо разъяснять экспериментальный статус метода и отсутствие гарантии восстановления утраченного фолликулярного пула.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Биологическое обоснование PRP связано преимущественно с ангиогенезом, модуляцией воспаления и поддержкой репарации сохраненной ткани.

2. Отсутствие унифицированного состава и способа введения является главным препятствием для сопоставления клинических результатов.

3. PRP после кистэктомии следует считать экспериментальной технологией до подтверждения влияния на клиническую беременность и живорождение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: внешнее финансирование отсутствовало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Everts P.A.M., Onishi K., Jayaram P. et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(20):7794.

2. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2004;62(4):489–496.

3. Éliás M., Váncsa S., Hegyi P. et al. Platelet-rich plasma treatment of the ovaries in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Ovarian Research. 2024;17:104.

4. Wu L., Su Y., Huang J. et al. The efficacy of platelet rich plasma on women with poor ovarian response: a systematic review and meta-analysis. Platelets. 2024;35(1):2292612.

5. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis. Human Reproduction Open. 2022;2022(2):hoac009.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА PGLA ПОСЛЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИМПРЕГНАЦИИ ЦЕФТРИАКСОНОМ

Бурибаева А.И.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка

Актуальность исследования. Инфекции области хирургических вмешательств (ИОХВ) остаются серьёзной проблемой современной медицины, приводя к значительным социально-экономическим потерям. Одним из эффективных способов профилактики ИОХВ является применение шовного материала с антимикробным покрытием. Для предотвращения бактериальной колонизации и образования биоплёнок имплантаты, включая шовные нити, могут обрабатываться активными антимикробными покрытиями. В

последние годы исследован ряд модификаций поверхностей рассасывающегося шовного материала с использованием антибиотиков; некоторые из них успешно внедрены в клиническую практику. Однако задача разработки простого и доступного метода придания шовным нитям антибактериальных свойств непосредственно во время операции остаётся актуальной. Цефтриаксон — антибиотик широкого спектра действия — представляет интерес в качестве средства локальной импрегнации нитей. В настоящем исследовании оценивалась эффективность ультразвуковой импрегнации рассасывающегося шовного материала PGLA (Vicryl®) раствором цефтриаксона.

Материалы и методы. Фрагменты нитей PGLA длиной 2 см инкубировали в 5 мл раствора цефтриаксона (100 мг/мл) при 24 °C в ультразвуковой ванне GT SONIC-D3 в течение 5, 10 и 15 минут. Контрольные образцы обрабатывали аналогично в физиологическом растворе без антибиотика. После ультразвуковой обработки излишки раствора с нитей удаляли стерильным тампоном. Антибактериальную активность оценивали методом диффузии в агар. Обработанные и контрольные нити укладывали на чашки с кровяным агаром, засеянным клиническими изолятами *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, и инкубировали при 37 °C. Диаметры зон ингибирования роста вокруг нитей измеряли через 24, 48 и 72 часа. Кроме того, массу раствора, поглощённого каждой нитью, определяли по приросту массы образца после импрегнации (взвешивание до и после инкубации).

Полученные результаты и их обсуждение. Нити PGLA, импрегнированные цефтриаксоном с использованием ультразвука, продемонстрировали выраженное ингибирование роста *S. aureus* и *E. coli* на всех этапах исследования, тогда как контрольные образцы не образовывали зон ингибирования роста бактерий. Максимальный диаметр зон ингибирования наблюдался при 15-минутной экспозиции ультразвука: в среднем 19,4 мм для *S. aureus* и 17,1 мм для *E. coli*. Антибактериальный эффект пропитанных нитей сохранялся до 72 часов. Масса поглощённого нитями раствора увеличивалась пропорционально длительности обработки (с 8,6 ± 1,2 мг после 5 минут до 16,5 ± 1,4 мг после 15 минут). Эффективность импрегнации напрямую зависела от времени ультразвукового воздействия. Полученные данные согласуются с результатами исследований других антимикробных покрытий (например, с использованием ванкомицина или октенидина), демонстрируя при этом преимущество цефтриаксона в простоте и универсальности применения. Ультразвуковая обработка существенно повышает проникновение антибиотика в структуру рассасывающихся нитей; уже 10 минут экспозиции достаточно для достижения выраженного антибактериального эффекта. Предложенный метод прост, воспроизводим и может быть рекомендован для профилактики ИОХВ при хирургических вмешательствах, особенно в случаях с высоким риском инфицирования. Перспективой дальнейших исследований является оценка стойкости полученного антибиотического покрытия в условиях механической нагрузки и эффективности метода **in vivo.**

ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ВЛАГАЛИЩНОЙ ПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНО ИМПРЕГНИРОВАННОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

Бурибаева А.И.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка

Актуальность. Инфекционно-воспалительные осложнения и нарушение заживления послеоперационной раны могут снижать эффективность влагалищных реконструктивных операций. Одним из возможных направлений профилактики является локальная доставка антибактериального препарата непосредственно в область хирургического шва. Персонализированный выбор препарата с учетом

микробиологического профиля пациентки позволяет адаптировать локальную антибиотикопрофилактику к потенциальным возбудителям и их антибиотикочувствительности.

Цель. Оценить клиническую эффективность персонализированной локальной антибиотикопрофилактики с использованием антибактериально импрегнированного шовного материала при влагалищных реконструктивных операциях.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, включившее 99 пациенток с пролапсом тазовых органов II–IV стадии по системе POP-Q. Методом простой рандомизации пациентки распределены на две группы. В основной группе (n=48) применяли рассасывающийся шовный материал, подвергнутый ультразвуковой импрегнации антибактериальным препаратом. Препарат выбирали по результатам бактериологического исследования и антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры; при отсутствии клинически значимого роста учитывали результаты регионального микробиологического мониторинга. В группе сравнения (n=51) использовали стандартный рассасывающийся шовный материал. Результаты реконструктивного вмешательства оценивали в течение 6 мес. Основным клиническим исходом являлась несостоятельность реконструкции.

Результаты. Продолжительность операции в основной группе и группе сравнения составила соответственно 89,90±29,54 и 83,14±26,99 мин (p=0,237), объем интраоперационной кровопотери — 114,38±50,52 и 128,43±49,25 мл (p=0,164). Продолжительность госпитализации была меньше в основной группе — 5,10±1,53 против 6,86±1,55 суток (p=0,001). В течение 6 мес несостоятельность реконструкции зарегистрирована у 3 из 48 (6,2%) пациенток основной группы и у 11 из 51 (21,5%) пациенток группы сравнения (p=0,031). Относительный риск составил 0,29, абсолютное снижение риска — 15,3 процентного пункта.

Заключение. Применение персонализированной локальной антибиотикопрофилактики с использованием антибактериально импрегнированного шовного материала ассоциировалось со снижением частоты несостоятельности влагалищной реконструкции в течение 6 мес и сокращением продолжительности госпитализации. Полученные результаты обосновывают дальнейшее изучение локальной доставки индивидуально подобранных антибактериальных препаратов как метода профилактики осложнений влагалищных реконструктивных операций.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, влагалищная реконструктивная хирургия, локальная антибиотикопрофилактика, антибактериальный шовный материал, несостоятельность реконструкции.