

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
При Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

МЕДИЦИНСКИЙ



ОППОНЕНТ

WWW.PROFFOPPONENT.RU

— 2.2023 —

ISSN: 2619-0001 (PRINT)
ISSN 2713-0444 (ONLINE)

ИННА АНАТОЛЬЕВНА АПОЛИХИНА

МЫСЛИТЬ ШИРОКО, ДЕЙСТВОВАТЬ ОПЕРАТИВНО

СТАНИСЛАВ ВЛАДИСЛАВОВИЧ ПАВЛОВИЧ

РАЗВИТИЕ НАУКИ —

БУДУЩЕЕ ГОСУДАРСТВА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДУКЦИИ РОДОВ

ИММУНОТЕРАПИЯ

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В НЕОНАТОЛОГИИ

ПРЕЭКЛАМПСИЯ БЕРЕМЕННЫХ

ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

ДЕКУБИТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

ОПУХОЛИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ВИРУСНЫЕ ХРИПЫ

АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА

САЛЬМОНЕЛЛЕЗА



АКУШЕРСТВО. ГИНЕКОЛОГИЯ.

ОНКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ.

НЕОНАТОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИИ.

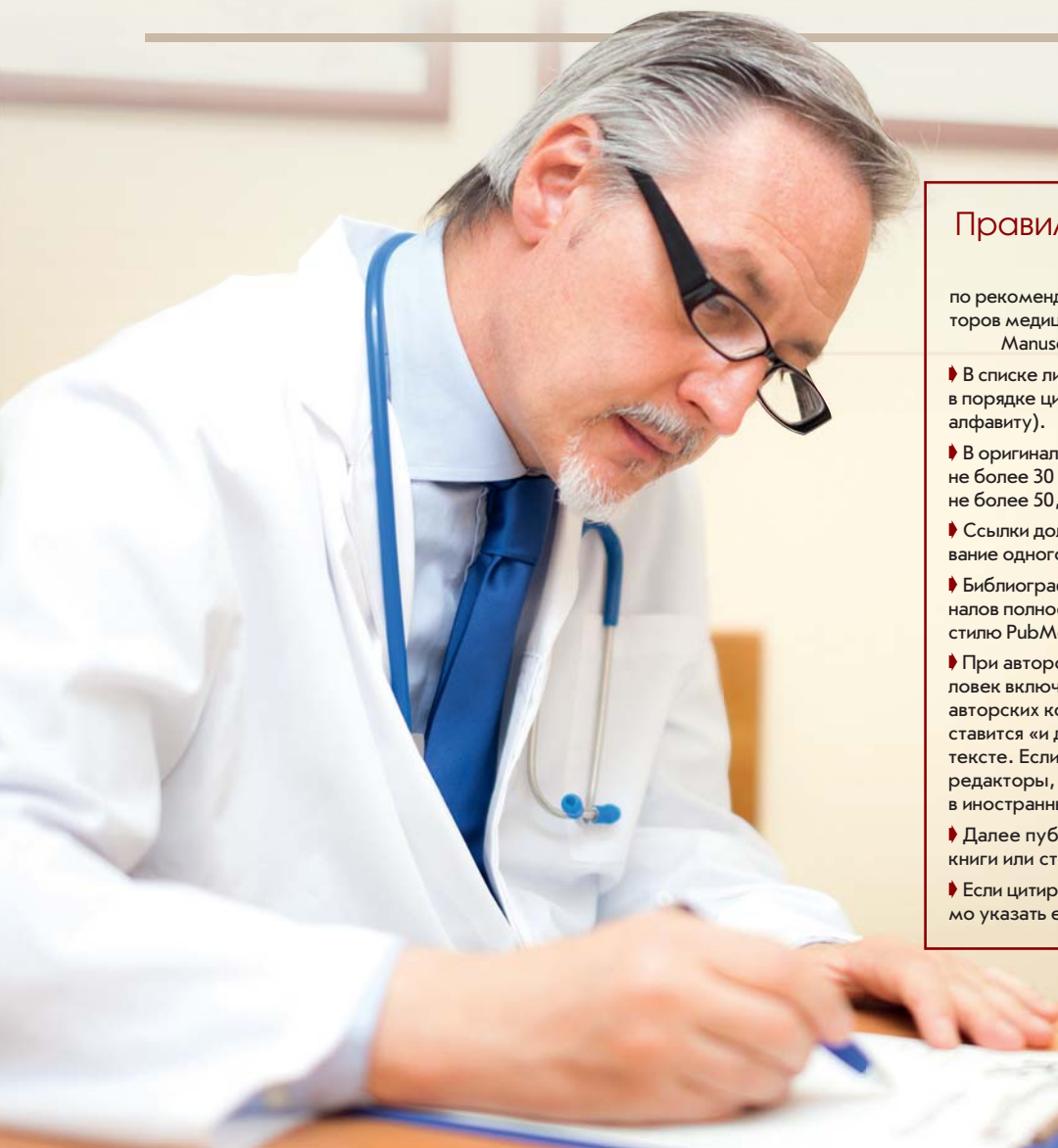
КАРДИОЛОГИЯ

Информация для авторов журнала «Медицинский оппонент»

Information for Authors of the Journal «Medical Opponent»

1. Содержание публикаций. В журнале «Медицинский оппонент» публикуются обзорные статьи, клинические случаи, лекции, рефераты публикаций, алгоритмы лечения и диагностики, интервью и оригинальные исследования.
2. Не допускается направление в редакцию статей, ранее опубликованных или высланных в другие редакции. При проверке статей используется программа выявления плагиата (Антиплагиат).
3. В начале публикации на русском языке указываются в следующем порядке: название публикации; инициалы и фамилии всех авторов, ученая степень каждого автора; полное официальное название и адрес (город) учреждения работы авторов (если различаются, перечисляются через запятую в порядке упоминания авторов). Затем – краткое содержание (не более 150 слов) и ключевые слова (не менее 4 и не более 10). Далее – обязательный перевод на английский язык всех вышеперечисленных данных в том же порядке.
4. Контакты авторов. Для связи с редакцией обязательны e-mail и контактные телефоны авторов.
5. Статья высылается в электронной версии на адрес: proffopponent@mail.ru.
6. Структура оригинальных статей по разделам: материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, предложения. В конце статьи после списка литературы на русском и английском языках указываются: вклад авторов, отсутствие конфликта интересов, финансирование (или его отсутствие), информированное согласие пациентов.
7. Текст оформляется кеглем 12, шрифтом Times New Roman через 1,5 интервала, поля 1,5 см, перенос слов запрещен. Объем статьи, включая таблицы и литературу, должен быть в пределах 7–12 страниц формата А4 (около 15–20 тыс. знаков). Обязательна нумерация страниц. Документ необходимо сохранить в формате Документ Word 97–2003 (.doc).
8. Сокращения. Названия статей указываются полностью, без сокращений. При первом упоминании термина в тексте вводится его сокращение, если требуется. Стандартные единицы измерения и символы не расшифровываются.
9. Таблицы и рисунки. Обязательно публикуются на русском и английском языках, имеют название и ссылки в тексте. Все цифры в таблицах и рисунках должны соответствовать тексту статьи. Рисунки и фотографии выполняются в формате TIF или JPG с разрешением не менее 300 dpi. Каждый отдельный рисунок или фотография дополнительно высылается в редакцию отдельным файлом.
10. Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, употребляются в Международной системе единиц СИ.
11. Лекарственные препараты. Международные непатентованные названия (действующие вещества) употребляются со строчной буквы, торговые (оригинальные) названия препаратов с прописной. Упомянутые в ста-

12. Библиографические ссылки на источники литературы в тексте статьи оформляются квадратными скобками в порядке упоминания. Не допускается использование гиперссылок.
13. Список литературы приводится в порядке цитирования. Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Ссылки на рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует. Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в транслитерации латиницей. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.
14. При ссылке на материалы конференции (съезда) кроме названия тезисов обозначаются дата и место события.
15. Редакция журнала вправе сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема. Незначительные исправления стилистического, орфографического или формального характера вносят в статью без согласования с автором. Корректурa статей авторам не предоставляется.



Правила оформления списков литературы

по рекомендациям «Международного комитета редакторов медицинских журналов» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

- ♦ В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования ссылок на них в тексте (не по алфавиту).
- ♦ В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.
- ♦ Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.
- ♦ Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.
- ♦ При авторском коллективе книги или статьи до 4 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах – 3 первых автора затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте. Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.».
- ♦ Далее публикуются название книги или статьи и выходные данные.
- ♦ Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Адамян Л.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акимян В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Аполихин О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Балаболкин И.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Баранов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Вольф Ф.В., д.м.н., профессор, (Регенсбург, Германия)
Горелов А.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Готье С.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Дж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Краснопольский В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Курцер М.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Кучма В.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лобзин Ю.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва, Россия)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Попов Т., д.м.н., профессор (София, Болгария)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Райсман Я., д.м.н., профессор (Амстелвин, Голландия)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов Р.М., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чучалин А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Яцык С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Главные редакторы

Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, акад. РАН (Москва, Россия)
А.П. Фисенко, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Технический редактор

А.А. Краснова

Редактор-корректор

М.В. Соколова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель

ООО «Оппонент»



Генеральный директор / главный редактор

С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции

109028, Москва, ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4.
Тел./факс: +7 (495) 663-39-00.
Сайт: <http://www.proffopponent.ru>.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.
Подписка в редакции: redopponent@mail.ru.

Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский оппонент» выходит 4 раза в год, поднимает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественного здравоохранения в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-72419 от 28.02.2018.

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),
2713-0444 (Online).

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0.800.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук.

Все права защищены. 2023 г.

Дата выхода журнала: май — июнь 2023 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2023

Editors-in-Chief

G.T. Sukhikh, PhD, professor, acad. RAS (Moscow, Russia)
A.P. Fisenko, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgina

Publishing House

000 «Opponent»



CEO / Editor-in-Chief of the publishing house

S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office

109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow.

Tel./fax: +7 (495) 663-39-00.

Website: <http://www.proffopponent.ru>.

E-mail: proffopponent@mail.ru.

Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.

Editorial: redopponent@mail.ru.

The scientific and practical journal «Medical Opponent» published 4 times a year, covers the problems of clinical medicine in Russia and abroad, makes the promotion of domestic medicine in the world and highlights innovative developments and methods.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.

This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Requirements for articles formatting are posted on the website www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),

2713-0444 (Online).

In the Russian Science Citation Index since 2018. Impact Factor: 0,800

The journal has been included in the «List of leading reviewed scientific editions, in which the basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of candidate or doctors of sciences should be published» according to decision of Presidium of the Higher Certifying Commission on the Ministry of Science and higher education of the Russian Federation.

All rights reserved. 2023.

Date of Issue: May — June 2023.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2023

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Adamyan L.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akimkin V.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Aleksееva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg, Germany)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Iliina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Kolesnikov S.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Krasnopolskiy V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kurtser M.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kuchma V.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow, Russia)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Popov T., PhD, professor (Sohpia, Bulgaria)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Reisman Y., PhD, professor (Amstelveen, Holland)
Rumyantsev A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Serov V.N., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Starodubov V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov M.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chazova I.E., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Chuchalin A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Uschuk N.D., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

5 **ОТ РЕДАКЦИИ****ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ**

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

- 6–7 **Государственные награды — достойным!**
- 9–13 **Мыслить широко, действовать оперативно**
И.А. Аполихина, С.В. Камзолова
- 14–18 **Развитие науки — будущее государства**
С.В. Павлович, С.В. Камзолова

ПЕРСПЕКТИВА

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

- 19–23 **Взаимосвязь маркеров повреждения структур головного мозга с неонатальными исходами**
А.М. Приходько, Т.Ю. Иванец, А.Ю. Романов, О.В. Тысячный, С.В. Павлович, О.Р. Баев
- 24–30 **Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев**
И.А. Аполихина, Х.Л. Лахикова, А.С. Саидова, А.Е. Бычкова, Т.А. Тетерина
- 31–36 **Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов**
Д.А. Бабич, О.Р. Баев, А.Р. Гайдарова, И.В. Эдильберг, Е.П. Федоткина, А.И. Гус

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- 37–41 **Иммунотерапия — новая терапевтическая стратегия в лечении резистентных и рецидивирующих трофобластических опухолей**
Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.А. Мещеряков
- 42–47 **Опыт применения противовирусного препарата растительного происхождения у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями**
Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская

QUANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

- 48–53 **Вирусные хрипы у детей. Прогноз и лечение**
Д.Ш. Мачарадзе
- 54–57 **Состояние системы гемостаза до и после родоразрешения у беременных с преэклампсией**
Н.А. Тюрина, К.А. Лобина, Е.А. Панкратова, Д.В. Курдина, М.М. Векленко

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

- 58–63 **Эпителиоидная трофобластическая опухоль — редкая опухоль, ассоциированная с беременностью**
Л.А. Мещерякова, Н.М. Гиголаева, О.А. Мещеряков
- 64–66 **Аортодуоденальная фистула у больной с аневризмой брюшной аорты как причина фатального кровотечения. Клиническое наблюдение**
Н.А. Морова, А.В. Павлов, В.Н. Цеханович, С.Г. Ситникова

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- 67–74 **Консервативные методы лечения декубитальных язв у женщин с пролапсом тазовых органов**
Д.С. Маковская, И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина, А.Е. Бычкова
- 75–78 **Случай генерализованной формы сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading***
Н.Ю. Пшеничная, И.А. Лизинфельд, К.Т. Умбетова, Ю.А. Коннова, Г.В. Гопаца, Ю.В. Овчинникова

5 EDITORIAL

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

6–7 **State awards — worthy!**

9–13 **Think big, act fast**

I.A. Apolikhina, S.V. Kamzolova

14–18 **Development of science is the future of our state**

S.V. Pavlovitch, S.V. Kamzolova

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

19–23 **Relationship between markers of damage to the brain structures and neonatal outcomes**

A.M. Prikhodko, T.Yu. Ivanets, A.Yu. Romanov, O.V. Tsyachnyy, S.V. Pavlovich, O.R. Baev

24–30 **Modern conservative approach in the treatment of pelvic organ prolapse using gynecological pessaries**

I.A. Apolikhina, H.L. Lakhikova, A.S. Saidova, A.E. Bychkova, T.A. Teterina

31–36 **The values of cervical angles in predicting outcome of labour induction**

D.A. Babich, O.R. Baev, A.R. Gaidarova, I.V. Edilberg, E.P. Fedotkina, A.I. Gus

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

37–41 **Immunotherapy. New therapeutic strategy for the treatment of resistant and recurrent trophoblastic tumors**

L.A. Mescheryakova, A.S. Zharova, A.A. Mescheryakov

42–47 **Experience with the use of an antiviral drug of plant origin in patients with HPV-associated diseases**

E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

48–53 **Viral wheezing in children. Prognosis and treatment**

D.Sh. Macharadze

54–57 **The state of the hemostasis system before and after delivery in pregnant women with pre-eclampsia**

N.A. Tyurina, K.A. Lobina, E.A. Pankratov, D.V. Kurdina, M.M. Veklenko

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

58–63 **Epithelioid trophoblastic tumor, a rare tumor associated with pregnancy**

L.A. Mescheryakova, N.M. Gigolaeva, O.A. Mescheryakov

64–66 **Fatal bleeding due to aorto-duodenal fistula in a patient with abdominal aortic aneurysm. case report**

N.A. Morova, A.V. Pavlov, V.N. Tsekhanovich, S.G. Sitnikova

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

67–74 **Conservative treatments of decubitus ulcers in women with pelvic organ prolapse**

D.S. Makovskaya, I.A. Apolikhina, E.A. Gorbunova, A.S. Saidova, T.A. Teterina, A.E. Bychkova

75–78 **A case of generalized form of Salmonellosis caused by *Salmonella Reading***

N.Yu. Pshenichnaya, I.A. Lizinfeld, K.T. Umbetova, Yu.A. Konnova, G.V. Gopatsa, Yu.V. Ovchinnikova

Уважаемые коллеги!

Мы создаем для вас выпуски в условиях новой реальности, когда все силы государства направлены на развитие научных и производственных мощностей России. Медицина в критических ситуациях всегда приходит на помощь не только своими практическими умениями и навыками, но и разработками для будущего. В июне 2023 года Президентом РФ Владимиром Владимировичем Путиным золотыми медалями «Герой Труда Российской Федерации» и Государственной премией в области науки и технологий, литературы и искусства, за выдающиеся достижения в гуманитарной, правозащитной и благотворительной деятельности были отмечены несколько членов редакционного совета журнала «Медицинский оппонент», сотрудников Центра. Об этом вы сможете прочитать в отдельном репортаже. Профессор Станислав Владиславович Павлович награжден медалью «Ордена за заслуги перед Отечеством» II степени, звание «Заслуженный врач Российской Федерации» присвоено профессорам Инне Анатольевне Аполихиной, Виктору Васильевичу Зубкову, Нане Картлосовне Тетруашвили. Ордена Пирогова был удостоен главный редактор журнала «Медицинский оппонент» по направлению «Педиатрия» профессор Андрей Петрович Фисенко. В июньском номере вы сможете не только прочитать интервью с выдающимися сотрудниками нашего Центра, но и ознакомиться в материалах выпуска с научными интересами многих из них. Все научно-исследовательские и практические статьи будут полезны в работе российским спе-



циалистам: от акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров до онкологов, кардиологов и инфекционистов, а также врачей всех специальностей.

От редакции и редакционного совета, авторов и читателей журнала «Медицинский оппонент» мы поздравляем коллег, получивших заслуженные награды, желаем им благополучия, счастья, здоровья и новых побед на профессиональной ниве!

**С уважением,
академик РАН Г.Т. Сухих**

Государственные награды — достойным!



В День России, 12 июня 2023 года, в Георгиевском зале Большого Кремлевского дворца состоялась торжественная церемония вручения золотых медалей «Герой Труда Российской Федерации» и Государственной премии в области науки и технологий, литературы и искусства, за выдающиеся достижения в гуманитарной, правозащитной и благотворительной деятельности за 2022 год. Среди награжденных Государственной премией — главный редактор журнала «Медицинский оппонент» академик РАН Геннадий Тихонович Сухих, члены редакционного совета нашего издания: академик РАН Левон Андреевич Ащрафян и член-корреспондент РАН Дмитрий Юрьевич Трофимов.

Благодаря плодотворной работе директора НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ Г.Т. Сухих и его команды удалось разработать методы молекулярно-биологической и генетической диагностики гинекологических заболеваний, осложнений беременности, лечения иммунных форм бесплодия и привычного невынашивания беременности. Накоплен опыт уникальных терапевтических возможностей при ряде неизлечимых болезней, в том числе при полиорганной недостаточности, для поддержки и регенерации функций печени, почек, ЦНС и ССЗ. Это направление крайне актуально для ведения новорожденных с экстремально низкой массой тела, с генетическими заболеваниями.



Научно-исследовательская деятельность директора Института онкогинекологии и маммологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ Л.А. Ашрафяна и его сотрудников позволила внедрить эпигенетическую профилактику и терапию, неoadъювантные методы лечения в онкологическую практику, увеличив пятилетнюю выживаемость пациенток при раке шейки матки на 25–30%. Биолог, молекулярный генетик НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова Минздрава России Д.Ю. Трофимов вместе со своей командой сумел разработать и внедрить целый ряд диагностических методов, начиная с известной после COVID-19 технологии ПЦР и заканчивая несколькими серьезными и масштабными проектами, связанными с секвенированием нового поколения (NGS).

Искренне поздравляем всех лауреатов! Желаем новых профессиональных высот и крепкого здоровья.

Источник: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/71346>





XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя


Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года



МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция **«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»**
- Конференция Лиги акушеров России
- Конференция **«Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»** (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс **«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»**
-  XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии **Охрана здоровья матери и ребенка – 2023**

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо

Мыслить широко, действовать оперативно

Интервью с Инной Анатольевной Аполихиной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей отделением эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.

И. А. Аполихина родилась 1 мая 1963 года. После окончания Воронежского государственного медицинского института имени Н.Н. Бурденко и интернатуры на базе 1-го ММИ им. И.М. Сеченова работала акушером-гинекологом в родильном доме г. Балашихи, Центральном военном госпитале КГБ СССР, Медицинском центре ПАО «Газпром». С 2001 года прошла путь от докторанта до профессора кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии и руководителя отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ. Является профессором кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

В 1998 году присвоена высшая квалификационная категория по акушерству и гинекологии. В 1999 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий», в 2006-м — докторскую «Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин».

Член Фармакологического совета Министерства здравоохранения РФ, Ученого и Диссертационного советов Центра, президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, Ассоциации гинекологов-эндокринологов, Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОПС), Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), Международной урогинекологической ассоциации (IUGA), Европейской урогинекологической ассоциации (EUGA), Европейской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям (EUROGIN), Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI), Международного общества по изучению заболеваний вульвы и влагалища (ISSV), Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации».

С 2017 года — учредитель и президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ). В 2020–2022 годах являлась президентом Европейской ассоциации генитальной эстетической медицины и пластической хирургии (EAGAMPS).

Автор более 500 научных трудов и тезисов, 24 учебно-методических работ, 32 монографий, 15 патентов и медицинских технологий. Под руководством И.А. Аполихиной защищено 10 кандидатских диссертаций, выполняется 6 кандидатских и 4 докторских.

Награждена Почетной грамотой Минздрава России за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд, премией Art of Beauty Award за вклад в развитие эстетической гинекологии, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Минздрава России.

14 июня 2023 года Указом Президента РФ И.А. Аполихиной было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аполихина И.А., Камзолова С.В. Мыслить широко, действовать оперативно. *Медицинский оппонент*. 2023; 2 (22): 9–13.

Think Big, Act Fast

Interview with Inna Anatolievna Apolikhina, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, MD, PhD, Professor.

I. A. Apolikhina was born on May 1, 1963, she graduated from the Voronezh State Medical Institute, internship at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Worked as an obstetrician-gynecologist at the Balashikha Regional Maternity Hospital, at the Soviet KGB Central Military Clinical Hospital, at the Gazprom Medical Center.

Today she works as the head of the gynecological department of rehabilitation treatment at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, has degrees: professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology at the faculty of vocational education of the First Sechenov Moscow State Medical University and professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Russian Ministry of Healthcare.

Member of the Pharmacological Board of the Russian Ministry of Healthcare, Scientific and Dissertation Councils of the V.I. Kulakov Center, Presidium of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association for Cervical Pathology and Colposcopy, Association of Endocrine Gynecologists, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Russian Society of specialists in the prevention and treatment of tumors of the reproductive System (ROSORS), Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, International Urogynecological Association (IUGA), European Urogynecological Association (EUGA), European Research Organisation on Genital Infections and Neoplasia (EUROGIN), The International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), The International Society for the Vulvovaginal Disease (ISSV), All-Russian Public Organization «League of National Health», in 2020–2022 — the president of the European Association for Genital Aesthetic Medicine and Plastic Surgery (EAGAMPS), the founder and president of the Association of Aesthetic Gynecology Specialists, honored Doctor of the Russian Federation.

Author of over 500 scientific papers and abstracts. Under the supervision of I. A. Apolikhina 10 master's theses were defended; 6 candidate theses and 4 doctoral theses are now in progress.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent» MD S. V. Kamzolova

FOR CITATION: Apolikhina I. A., Kamzolova S. V. Think big, act fast. *Medical Opponent* = *Medical Opponent*. 2023; 2 (22): 9–13.

— Как Вы пришли в профессию?

— Быть врачом для меня — зов души, мечта, к осуществлению которой я шла смело и последовательно. Дилеммы, кем стать после окончания школы, не было вовсе. Еще в школе одним из самых интересных предметов для меня являлась биология, наука о жизни, как и медицина. Папа был педагогом, окончил географический факультет Воронежского университета, получил звание заслуженного работника образования. Мама — экономист, заслуженный работник культуры. Она прививала нам, детям, любовь к красоте, помогающую мне сегодня в работе в сегменте эстетической медицины. Окончив школу с золотой медалью, я поступила в Воронежский медицинский институт. Перед окончанием вуза вышла замуж за Олега Ивановича Аполихина, который уже работал врачом-урологом. Выбор в пользу акушерства и гинекологии был определен примером свекрови — Марии Алексеевны Долгушиной, отдавшей всю свою профессиональную жизнь акушерству и гинекологии.

— Вы сразу пошли в науку?

— После окончания института я хотела получить как можно больше практики, освоить все навыки врача — акушера-гинеколога, мне предстояла интернатура в Балашихинском родильном доме, где работал Валентин Борисович Соболев, потрясающе талантливый руководитель, к сожалению, рано ушедший из жизни. Мне посчастливилось пройти колоссальную школу молодого акушера-гинеколога: много дежурить, принимать роды, самостоятельно выполнять операции. Здесь мне помог собственный перфекционизм: я так боялась чего-то не сделать, что начала работу в клинике буквально без каникул перед интернатурой, сразу после экзаменов. Другие интерны, которые прибыли потом в роддом, считали меня старожилком, обращались за советом. В Москве, куда я уехала вслед за мужем, мне очень повезло быть в числе первых слушателей курсов УЗИ, организованных пионером и основоположником ультразвуковой диагностики в нашей специальности профессором Владимиром Николаевичем Демидовым. Это было очень интересно и увлекательно, т. к. значительно расширяло профессиональные горизонты. Потом я перешла в госпиталь КГБ (сейчас — ФСБ), где как раз реформировалось гинекологическое отделение под руководством Валерия Федоровича Савченко. Там я продолжала практику УЗИ-обследований, что давало большой опыт и уверенность во время выполнения операций тем пациенткам, которых я осматривала с помощью УЗИ. Таким образом, я освоила сразу три направления в специальности: акушерство, гинекологию и УЗИ-диагностику. Наверное, большой объем работы, от которой я никогда не отказывалась, дал возможность развить мне заложенный потенциал.

— Вы осознали необходимость научного подхода?

— Да, был переход на новую клиническую базу — в Отраслевой клинико-диагностический центр ОАО «Газпром», а затем — в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Тогда уже четко сформировалось понимание необходимости следующего шага к повышению своей компетенции. Здесь была очень важна поддержка семьи и моих наставников — профессоров, академиков РАН Владимира Ивановича Кулакова и Геннадия Тихоновича Сухих. Я считаю этот звездный тандем сво-



Фото Владимира Ешгокина

И.А. Аполихина с мужем, детьми и внуками

ей большой удачей не только в работе над диссертацией, но в дальнейшем профессиональном развитии. В 1999 году успешно защитила кандидатскую диссертацию, ее тема была для меня новой, но чрезвычайно увлекательной: «Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий», и мне предложил ее выполнить академик Г.Т. Сухих, за что я ему безмерно благодарна.

— Центр имени В.И. Кулакова — мечта, ставшая реальностью?

— Безусловно! Я всегда стремилась здесь работать. Для меня это было место, где сосредоточены лучшие профессионалы, научная Мекка, если хотите. И вслед за защитой кандидатской диссертации последовало поступление в очную докторантуру Академии медицинских наук (АМН), хотя здесь и не обошлось без крутого поворота судьбы. Академик Владимир Иванович Кулаков, как руководитель Института, повернул вектор научных изысканий в сторону урогинекологии — terra incognita для меня. Здесь очень хочется упомянуть еще одного прославленного ученого — Николая Алексеевича Лопаткина, академика АМН СССР, отца российской урологии, который дал мне рекомендательное письмо при поступлении в докторантуру.

— Владимир Иванович Кулаков поверил, что Вы и это сможете освоить?

— Я думаю, что в этой ситуации «все звезды сошлись». В Центре Кулакова возникла идея развивать направление урогинекологии, и я, как молодой специалист, была готова к новым научным свершениям. Не могу сказать, что сразу с восторгом восприняла этот шанс. Но буквально пары дней мне хватило, чтобы принять решение и двинуться дальше. К прак-



тической работе по приему пациенток, страдающих дисфункцией тазового дна, в частности недержанием мочи, прибавилась деятельность в должности доцента кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии в МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

— Актуальна ли сегодня тема Вашей докторской диссертации?

— Тема звучала так: «Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин». Не только тогда, но и сейчас, полагаю, и в будущем, эта проблема не утратит актуальности. Недержание мочи, к сожалению, женский удел: каждая четвертая женщина в мире (а в России — каждая третья) страдает от этого состояния. «Молчаливая» эпидемия, о которой не принято говорить, а на поверхности появляется зачастую лишь верхушка айсберга, и только врачи активно выявляют эти нарушения. Но нередко женщины оказываются вне поля зрения специалистов. Тема оказалась настолько объемной и увлекательной, а направление «урогинекология» — полным открытий и клинических находок, что весь путь от планирования до защиты докторской диссертации (она состоялась в 2006 году) я прошла буквально на одном дыхании. И до сих пор считаю данную область чрезвычайно интересной и актуальной. Кстати, в ходе работы мы впервые в России изучили эпидемиологические аспекты недержания мочи. Как я уже ранее упоминала, большинство женщин не обращаются за помощью, но это не говорит о том, что заболевания в женской популяции нет. И это очень важно не просто для научной работы, но и для практики: суметь выявить проблему и сформировать доверительные отношения с пациенткой.

— Недержание мочи имеет определенные причины?

— Все очень индивидуально, но в большинстве случаев манифестация недержания мочи наблюдается после рождения ребенка: беременность и роды считаются ведущими провоцирующими факторами риска. Вообще проблема дисфункции тазового дна гораздо шире, чем может показаться на первый взгляд. Поэтому в работе с пациентками следует учитывать наличие и пролапса гениталий, и сексуальной дисфункции, и хронической тазовой боли, и генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС).

— А в каком возрасте женщины сталкиваются с атрофическими изменениями в половых органах?

— Зачастую о ГУМС мы говорим с женщинами старшей возрастной группы (55+). Однако эта ситуация ассоциирована не только с менопаузальными нарушениями. В частности, некоторые виды гинекологического рака и использование лучевой и химиотерапии могут стать причиной возникновения симптоматики гораздо раньше указанного возраста. Но, отвечая на вопрос, я скажу откровенно: приходиться с проблемой недержания мочи, ГУМС и пролапса гениталий к врачу нужно еще на этапе планирования беременности. Предиктивная медицина, профилактика, подготовка мышечных структур тазового дна — вот оптимальный и перспективный способ решения задач при данных нарушениях. Кстати, в числе причин возникновения этого патологического состояния травматизм в родах и генетическая предрасположенность. Только учет всех нюансов позволяет избавиться

женщину от множества проблем, в том числе от сексуальных нарушений.

— Именно поэтому одним из направлений Вашей деятельности стала эстетическая гинекология?

— Да, именно так. В 2011 году меня назначили руководителем гинекологического отделения восстановительного лечения Центра Кулакова. Это стало очередным профессиональным вызовом и потребовало дополнительного образования. Я и сейчас считаю, что физиотерапия в гинекологии чрезвычайно важна. Спустя пять лет, в 2016 году, мы открываем первое в России отделение эстетической гинекологии и реабилитации. Это было очень своевременным решением, и в очередной раз академик Геннадий Тихонович Сухих проявил чрезвычайную дальновидность. Сомнений в необходимости развития данного направления не было. Сегодня уже точно можно говорить о том, что мы не ошиблись в выборе: эстетическая медицина стала отражением потребностей современной женщины и имеет большие перспективы. Наше отделение сейчас считается одним из самых работоспособных в России, мы не только ведем клиническую работу, но и обучаем огромную армию врачей.

— Что отличает российскую эстетическую гинекологию от зарубежной?

— Прежде всего хочу отметить, что все методы и инновации в эстетической гинекологии, которые появляются в стране, «стартуют» именно в стенах Центра. Здесь есть все условия для проведения клинических исследований лекарственных препаратов и медицинских изделий. К слову, я считаю, что в совокупности российская школа эстетической медицины — одна из самых сильных в мире. В зарубежной практике принято использовать узконаправленный вектор лечения пациенток: например, в Польше приоритетна хирургическая коррекция, аналогичная ситуация в США, хотя там вполне успешно развиваются и аппаратные методики, в частности лазерный фототермолиз. Что касается нашей страны, то смело могу говорить о том, что в сегменте эстетической гинекологии женщины в полной мере могут доверить свое здоровье российским специалистам, так как в стране для решения данных клинических задач есть все необходимое.

— Наши врачи хорошо подготовлены?

— Отечественную медицинскую школу всегда отличала системность. К сожалению, слепое копирование зарубежных образовательных программ, как у нас произошло в определенный период, не способствовало росту профессионализма молодых врачей. Мы постепенно возвращаемся к истокам, конечно, беря все лучшее, в том числе развитие у молодого поколения способности и желания думать. Сегодня часто можно слышать о том, что профессия врача — ремесло. Не готова с этим согласиться. Элемент ремесла есть, он заключается в отработке мануальных навыков, без которых в медицине не обойтись. Но человеческий организм — потрясающе устроенный «механизм», способный иногда преподнести клиницисту немало сюрпризов. Более того, каждый организм индивидуален. И это требует от врача умения широко мыслить и оперативно действовать. Даже в рамках современных тенденций, связанных с развитием клинических рекомендаций и с роботизацией, необходимость в развитии мышления у специалиста только возрастает.

— Какие технологии лидируют в Вашем отделении?

— В последнее время все чаще применяется инновационная технология введения плазмы, обогащенной

тромбоцитами, — процедура, чрезвычайно востребованная в терапии бесплодия для формирования полноценного эндометрия. Кроме того, сейчас успешно развивается другая ниша — использование возможностей регенеративной медицины в гинекологии. Иногда перед нами стоит сложнейшая задача по обеспечению процесса эффективного заживления ран. Клеточные технологии, в частности стволовые клетки, секретом, цитокины открывают широчайшие перспективы для реализации этой стратегии. И сегодня у нас есть все возможности применения таких методов. Безусловно, мы не можем обойтись без лазерных и радиоволновых технологий.

— **На каком уровне охрана женского здоровья у нас в стране?**

— Вопрос более чем непростой. Мы стараемся не утратить положительный опыт советской медицины, прежде всего ее профилактическую направленность: диспансеризацию, своевременность прививок. Я уверена, что женщины в России не забыты. И примером тому может служить большая сеть женских консультаций, оперативно решающих множество задач охраны женского здоровья в различные периоды жизни пациенток. Сложности, конечно, тоже есть. Например, до сих пор нет организованного скрининга на выявление рака шейки матки, а это одна из самых злободневных проблем в гинекологии. Последнее десятилетие демонстрирует весьма интересную тенденцию: к нам все чаще обращаются пациентки из других стран, отмечая высокий уровень и оперативность оказания помощи в рамках Центра акушерства, гинекологии и перинатологии в России, что от радно. Это говорит о качестве наших специалистов и развитии отрасли в целом.

— **Вы знаете проблему изнутри после руководства частным медицинским центром?**

— В целом в 1990-е в стране было не просто, что отчасти и стало причиной организации в 1993 году медицинского центра. Это потрясающий опыт, позволивший мне совместить профессиональную деятельность и материнство. Несмотря на достаточно молодой возраст, я уже была практикующим акушером-гинекологом. С профессиональной точки зрения чувствовала себя уверенно. Сложнее оказалась организационная задача, ведь приходилось быть не только врачом, но и руководителем, управленцем, снабженцем. Коллектив центра был небольшим и очень слаженным. Мы занимались не только лечебной, но и научно-просветительской работой, создавая обучающие фильмы для врачей. Благодаря хорошему оснащению мы могли выполнять достаточно широкий спектр амбулаторных лечебно-диагностических мероприятий, что для того времени было очень востребованным и своевременным.

— **Какие задачи сегодня стоят перед гинекологией?**

— Улучшение качества диагностики для раннего выявления заболеваний. В медицине в целом сегодня очень большую проблему представляет поздняя обращаемость. Сколько смертей и тяжелых исходов мы могли бы избежать, будь у нас немного больше времени на лечение болезни! В эстетической гинекологии одна из актуальных задач — необходимость создания более тесного альянса с пластическими хирургами, важно ликвидировать пробел в особенностях правового регулирования работы гинекологов в эстетической гинекологии. Например, в компетенции таких специалистов нет возможности применения жировой ткани,

имеющей высокие регенеративные свойства. Кроме того, необходимо масштабно внедрить организованную систему реабилитации женщин после родов.

— **Ведущее направление в современной гинекологии?**

— Их много. Это и возможности регенеративной медицины и клеточных технологий, и предиктивные диагностические маркеры, и использование искусственного интеллекта в диагностике и лечении, и более глубокое погружение в микробиом, и тщательное изучение принципов антибиотикорезистентности.

— **Ваш жизненный принцип?**

— Под лежащий камень вода не течет.

— **Какое качество для врача главное?**

— Способность сопереживать, а главный принцип в работе — постоянство и системность. Нужно много не только читать литературу по своей специальности, но и совершенствовать интеллектуальный уровень хорошими книгами и музыкой.

— **Любимые композитор и книга?**

— Фридерик Шопен. Библия.



И.А. Аполихина и С.В. Камзолова. В рабочем кабинете

— **Ваши пожелания нашим читателям и журналу?**

— Желаю своим коллегам не растерять человеческие качества, без которых невозможно быть врачом (в самом глубинном понимании смысла нашей профессии), не утратить самообладания и опоры. Сегодня, к сожалению, мы чаще смотрим на экран монитора многочисленных приборов, чем в глаза нашим пациентам. Пусть будет наоборот. Конечно, хочется пожелать, чтобы в сердце каждого не остыла искорка поиска новых и эффективных решений поставленных перед нами задач.

Уже в названии «Медицинский оппонент» заложен глубокий научный смысл. Оппонент в медицине — не критик, а мудрый наставник, который в диалоге использует всю свою интеллектуальную мощь, знания для достижения общей цели. Я рада, что содержание журнала соответствует названию: каждая публикация дает почву для обдумывания, анализа. Немалая заслуга в этом главного редактора «Медицинского оппонента» — академика РАН Геннадия Тихоновича Сухих, прогноста, тонко чувствующего направления и тенденции в развитии медицины, который стал с самых первых дней идейным вдохновителем издательства. Журналу в век конкуренции и цунами медицинской информации желаю не потерять особую самобытность, созданную профессиональным коллективом, быть интересным и ожидаемым врачами.

Развитие науки — будущее государства

Интервью со Станиславом Владиславовичем Павловичем, ученым секретарем НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцентом кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кандидатом медицинских наук.

Станислав Владиславович родился 25 января 1968 года. После окончания в 1992-м лечебного факультета Московской медицинской академии (ММА) имени И.М. Сеченова проходил обучение в клинической ординатуре, в 1994–1997 годах — в очной аспирантуре НЦ АГиП РАМН по специальности «акушерство и гинекология». С 2008-го по настоящее время — ученый секретарь НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. С 2001 года по настоящее время работает на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Тема кандидатской диссертации: «Значение ω-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике плацентарной недостаточности у беременных высокого риска». Дипломант ВОЗ по репродуктивному здоровью и планированию семьи, окончил курс на кафедре акушерства и гинекологии Дебреценского университета (Венгрия). По результатам научных исследований в РФ и за рубежом опубликовано более 200 печатных работ, в том числе свыше 30 учебных и учебно-методических пособий для врачей.

13 июня 2023 года министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко вручил С.В. Павловичу медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павлович С.В., Камзолова С.В. Развитие науки — будущее государства. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 14–18.

Development of Science is the Future of Our State

Interview with Stanislav Vladislavovich Pavlovich, Scientific Secretary of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD.

Stanislav Vladislavovich was born on January 25, 1968. After graduating from the Sechenov Moscow Medical Academy (MMA) medical faculty in 1992 he underwent clinical internship, and in 1994–1997 he studied at the postgraduate department in obstetrics and gynecology at the Russian Academy of Medical Sciences. Since 2008, he has been a scientific secretary at the Scientific Research Center for Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Kulakov. Since 2001, he has been working at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

The topic of his Ph. D thesis was «The significance of omega-3 fatty acids in the prevention of placental insufficiency in high-risk pregnant women». He completed the WHO International Postgraduate Course in Reproductive Health and Family Planning at the University of Debrecen (Hungary). As a result of scientific research conducted in the Russian Federation and abroad, he published more than 200 papers, including more than 30 training and educational manuals for physicians.

On June 13, 2023, the Minister of Health of the Russian Federation M. A. Murashko presented S. V. Pavlovich with the Medal of the Order «For Merit to the Fatherland» II degree.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent» MD S.V. Kamzolova

FOR CITATION: Pavlovitch S.V., Kamzolova S.V. Development of science is the future of our state. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 14–18.

— Расскажите о Вашем пути в медицину.

— Я родился в Ереване в семье экономиста и инженера. Большое влияние на меня оказала мама, сестра, ведущий и талантливый онколог, доктор медицинских наук, она занималась изучением канцерогенеза. И я, и мои двоюродные брат и сестра пошли по ее стопам. После окончания школы в Ереване я поступил в Минский государственный медицинский институт на педиатрический факультет. Через год перевелся в Москву, в знаменитую Медицинскую академию имени И.М. Сеченова, которую считаю своей альма-матер. Тогда в данном вузе не существовало педиатрического факультета: так я и оказался студентом лечебного факультета. Вероятно, это была судьбоносная перемена направления. После второго курса я ушел служить в армию, в войска космической связи. Тогда студентам не давали отсрочки. Через два года вернулся в ММА и продолжил учебу.

— Вы создали врачебную семью?

— Моя супруга — из семьи известных врачей-фармакологов, сейчас работает специалистом ультразвуковой диагностики. Мы познакомились в ММА. Ее дед, Симон Акопович Мирзоян, организовал кафедру фармакологии Ереванского медицинского университета. Бабушка — врач-терапевт, профессор, главный профпатолог Армянской ССР. Отец — д.м.н., профес-

сор, фармаколог. А вот наши сыновья выбрали экономическое образование.

— Почему Вы выбрали акушерство?

— Решение о специализации пришло уже в конце учебы. Неизгладимый след в процессе моего формирования как врача оставило обучение на кафедре акушерства и гинекологии № 1, где работали ведущие российские профессора: Николай Михайлович Побединский и Александр Петрович Кирющенко. Здесь была совершенно уникальная атмосфера занятий, интерес к которым преподаватели сумели нам привить. Кроме того, знаковой считаю встречу с Екатериной Михайловной Вихляевой, заместителем директора по науке Центра на Опарина. Она направила меня на профессиональный путь еще в период моего студенчества.

— Как Вы пришли в Центр?

— В Центр я пришел на 6-м курсе, и с тех пор моя жизнь связана с одним учреждением. Уже тогда все понимали, что это одно из лучших мест для прохождения ординатуры. Кстати, Центр в 1944 году открыли именно на базе той самой кафедры, где я учился. Тогда было тяжелое для страны время, но все понимали: развитие науки — будущее государства. Когда я пришел, Центром руководил Владимир Ивано-





Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко и С.В. Павлович 13 июня 2023 года во время вручения медали ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени

вич Кулаков, также повлиявший на мой выбор и на профессиональное развитие.

— Количество специальностей в Центре сегодня выросло?

— Направление «Акушерство и гинекология» тогда было единственным. Ординатура по неонатологии появилась лишь спустя полтора десятилетия. А сейчас мы обучаем врачей также и по специальности «анестезиология-реаниматология».

Помимо вышеупомянутых Владимира Ивановича Кулакова и Екатерины Михайловны Вихляевой, в Центре работали Вера Михайловна Сидельникова, Вера Николаевна Прилепская, Альберт Григорьевич Антонов, один из основателей детской неонатальной реанимации, Вера Петровна Сметник, Евгений Алексеевич Чернуха. Эти выдающиеся люди под руководством легендарного советского ученого Леонида Семеновича Персианинова в 1970–1980-е создали мощную отечественную школу акушерства и гинекологии. С позиций сегодняшнего дня можно сказать, что ординатура в нашем Центре всегда была сильнейшей в стране.

— Какое научное направление Вы изучали в аспирантуре?

— Беременность — чрезвычайно интересное состояние организма. Это период, когда на чаше весов лежит здоровье двух человек: матери и ребенка. Во время обучения в аспирантуре происходил переход к перинатальной медицине, открылось много международных исследовательских проектов, что и определило мой выбор.

— Расскажите о научных руководителях.

— Екатерина Михайловна Вихляева и профессор Владимир Алексеевич Бурлев стали моими наставниками, научными руководителями. Параллельно работе над диссертацией я начал вести прием в научно-поликлиническом отделении, дежурить в качестве врача — акушера-гинеколога. Основные исследования

проходили на базе отделения патологии беременности. Уже тогда профиль Центра предполагал лечение и диагностику самых сложных пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями гестационного процесса. Мы участвовали в нескольких международных проектах. Моя первая научная публикация касалась фармакокинетики ацетилсалициловой кислоты в рамках профилактики осложнений беременности. Что интересно: за прошедшие 25 лет ацетилсалициловая кислота так и осталась ключевым лекарственным средством для предотвращения преэклампсии. Кроме того, исследовательская часть была посвящена вопросам перинатальной заболеваемости и смертности — я являлся ответственным исполнителем международного проекта ВОЗ, в рамках которого осуществлялись перинатальный аудит и международное многоцентровое исследование по применению ω-3-полиненасыщенных жирных кислот при беременности (FOTIP).

— Вы продолжили работу в этом направлении?

— Судьбе было угодно, чтобы мой научный руководитель начал работу с Упсальским университетом (Швеция) по линии Шведской медицинской академии, поэтому направление моего научного интереса сместилось в сторону изучения проблемы гиперпролиферативных заболеваний в гинекологии — миомы матки, эндометриоза.

— Проблема эндометриоза сегодня актуальна?

— Это очень актуальная проблема и в наши дни. Эндометриоз диагностируется у 5–10% женщин, притом что значительная часть пациенток, несмотря на наличие клинической симптоматики, так и живет без установленного диагноза. В тот период именно международное сотрудничество расширило наши представления о процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза в норме при эндометриозе и при других гинекологических заболеваниях.

Кроме того, был ряд значимых публикаций, которые касались нового для того времени направления — ангиогенеза. За прошедшие 20 лет оно вошло в повседневное применение, сейчас достаточно много исследований связано с этой проблемой. Мы продолжаем работу уже самостоятельно, используя широкие возможности, в том числе созданные на базе Центра, который обладает мощнейшим потенциалом научных исследований, в частности благодаря энергетике нашего директора Геннадия Тихоновича Сухих. Мне сейчас сложно сказать, есть ли в мире еще такое учреждение, где переплетены все направления и клинической, и научной, и образовательной деятельности.

— Как Вы относитесь к санкционной блокаде медицины?

— Наука никогда не имела границ. Все мировые открытия в области медицины должны быть общедоступны. Да, ситуация, которую западные страны сейчас для нас создали, в некоторой степени осложняет закупку определенного оборудования и реагентов, которые у нас до настоящего времени не производились. Но я уверен, что это преодолимая проблема.

— Наши врачи конкурентоспособны?

— Говоря о клинической специализации, я считаю, что наши врачи занимают передовые позиции. На протяжении многих лет велась кропотливая работа по созданию команды и системы, позволяющей справиться



С.В. Павлович с отцом Владиславом Станиславовичем и сыновьями Рубеном и Артемом

с любыми, даже с самыми сложными задачами репродуктивной медицины, перинатологии, смежных дисциплин.

— В Центре сейчас работают и зарубежные специалисты?

— Да, есть ряд научных специалистов, которые получили образование здесь и долгие годы трудились за рубежом, однако, освоив компетенции, вернулись в Россию. И сегодня они работают у нас. Главная причина — реализация их научных замыслов возможна именно в российских профессиональных учреждениях, за рубежом специализации отдельных центров достаточно узкие.

— Чему едут учиться в Россию?

— Первое, чем восхищаются многие зарубежные коллеги, — тем, что в рамках одного учреждения собран высочайший потенциал, как человеческий, так и материально-технический. И второе — большое разнообразие клинических историй пациентов. Любые крупные исследовательские проекты всегда основаны на получении большого массива информации. Центр в полной мере позволяет решить эту задачу. Такого сосредоточения специалистов, как с базовым научным потенциалом, так и с практическим, нет больше нигде.

— Вам нравится Ваша работа, какие направления она охватывает?

— Это сложная, но очень интересная задача: обеспечение координации между различными подразделениями для развития научных направлений. Не менее увлекательной считаю работу по организации профильного образования. Сейчас это уже отдельная структура. И сегодня у нас действуют восемь научных институтов и один — образовательный. Это веление времени: усилился контроль государства над формированием кадрового потенциала медицины, повысилась планка уровня специалистов. Мы обеспечиваем решение данной задачи по трем направлениям: акушерству-гинекологии, неонатологии и анестезиологии-реаниматологии. В год выпускаем из ординатуры по несколько десятков врачей каждой специальности. Обучаем коллег со всех регионов РФ, из стран СНГ, Азии, Африки, Латинской Аме-

рики. У нас уникальная база, позволяющая докторам черпать знания не только из учебников, но и в реальной практике. Мы готовим высококлассных профильных специалистов как среди тех, кто уже имеет определенный опыт в профессии, так и на этапе ординатуры. Но и самых ярких студентов медицинских вузов тоже ждем в наших кружках.

Геннадью Тихоновичу как руководителю удалось консолидировать команду, привлечь новые кадры по всем направлениям, отличных специалистов, которые дали мощный толчок развитию всех областей науки и клинической практики. К моменту начала его работы в Центре осуществлялось 2 тыс. родов, сейчас (на протяжении уже нескольких лет) — примерно 9 тыс. Ежегодно мы консультируем до 200 тыс. пациентов, имеем 35 тыс. завершенных клинических случаев. В ближайших планах — открытие центра онкогинекологии, что позволит еще больше укрепить свои позиции в этой области, в том числе по направлениям ведения беременности с онкологическими заболеваниями и по онкофертильности.

— Работа ученого секретаря требует определенных навыков?

— Профессиональных знаний, терпения, сосредоточенности, решительности и дипломатии. Ученый секретарь должен быть осведомлен буквально обо всех событиях — научных, клинических — по темам диссертаций и научных исследований в мире. Для этого приходится много внимания уделять изучению мировых баз данных. В Центре великолепная электронная библиотека, в том числе содержащая полнотекстовые публикации отечественных экспертов, книги, монографии, наши и зарубежные. Мы поддерживаем международное сотрудничество, примером чему является участие многих знаковых международных экспертов, в частности из США, стран Европы, из Японии, Китая, Индии, в конференциях, организуемых у нас.

— Назовите ведущие направления Центра в науке?

— Работы в области геномики, генетики, исследования, связанные с искусственным интеллектом, разви-

тие омиксных технологий в репродуктивной медицине. С помощью этих наукоемких решений можно анализировать эпигенетические маркеры, гены, мРНК, белки, метаболиты и еще множество показателей, значимых для преодоления бесплодия, репродуктивных неудач и других клинических ситуаций акушерства, гинекологии и неонатологии.

— Программа по изучению экзоста уже дает результаты?

— В Центре на протяжении полутора-двух лет изучается экзоста у новорожденных. Программа уникальная. Она позволяет создать генетический паспорт с момента рождения. Кроме того, во многом усиливает традиционно существующие программы скрининга, которые теперь расширены до 36 заболеваний (до начала этого года их было пять). Кстати, такие масштабные исследования сегодня проводятся только в США, Великобритании и в нашем Центре. Изучение транскриптома единичных клеток позволяет характеризовать состояния, характерные для той или иной ткани в норме и при патологии.

Внедрение этих направлений в практику позволит улучшить диагностику многих десятков заболеваний, в том числе крайне редких, своевременное лечение которых — вопрос чрезвычайной значимости. Это, без сомнения, будущее медицины.

Еще одно направление — совершенствование диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний, больших акушерских синдромов, фетальной хирургии. В Центре серьезно изучается проблема вращающихся плаценты. В последнее время число таких пациенток увеличивается. Отчасти это связано с ростом количества кесаревых сечений.

— Как часто сегодня делают кесарево сечение?

— В 30% случаев.

— Проблема резус-конфликта решена в современном акушерстве?

— Благодаря внедрению современных профилактических методов нам практически удалось решить эту проблему. По данным статистики, в странах, где программы профилактики работают, частота резус-конфликта снизилась почти в 20 раз за последние 25–30 лет. В 2016 году командой нашего Центра было опубликовано первое отечественное исследование по внедрению технологий определения не только пола и резус-принадлежности плода, но и ряда хромосомных аномалий по крови матери. Мы этим гордимся. Сегодня наши разработки вошли в рутинную клиническую практику.

— В Центр могут попасть пациенты не только из Москвы?

— Мы принимаем всех пациенток, которые нуждаются в высококвалифицированной помощи. Однако нужно понимать, что практически в каждом регионе сегодня созданы условия для ведения беременных, существуют свои учреждения III уровня. Если же коллеги нуждаются в совете специалистов нашего Центра, мы никогда не отказываем и практически ежедневно выходим на связь в режиме телемедицинских консультаций.

— Что нужно, чтобы попасть в команду Центра?

— Прежде всего специалист должен обладать очень высоким уровнем знаний и компетенций, иметь

высокую мотивацию. Нужно отметить умение работать в коллективе. Мы приглашаем к себе и учащих, любящих свою будущую профессию, имеющих потенциал для развития. Очень большой плюс — владение языками: сейчас серьезный пласт профессиональной информации, публикаций представлен на английском.

— Должен ли акушер-гинеколог заниматься наукой?

— Полностью уходить от практики в науку необязательно, но стремление специалиста проводить исследования, анализ, совершенствовать свои знания — это часть нашей работы.

— Как Вы оцениваете качество образования сегодняшних ординаторов?

— Среди поступающих к нам оно максимально высокое.

— Что Вам позволяет при таком объеме работы и ответственности не выгорать?

— Когда делаешь свое дело с любовью и интересом, выгорание не грозит. Работа занимает огромную часть жизни. Еще — встречи с родственниками и близкими друзьями. Мое давнее хобби — коллекционирование миниатюрных книг. Это было продиктовано вначале не только желанием собрать интересные и необычные издания, но и практичностью: из-за частых переездов требовалось контролировать их количество. А такую миниатюрную библиотеку было удобно брать с собой, да и книги всегда находились под рукой. Но сейчас это и впрямь уже коллекция — более 10 тыс. экземпляров. Многие имеют уникальное оформление — маленькие шедевры. Может быть, однажды это станет началом еще одного музея. Подобных коллекций в мире очень мало. Ну и конечно, когда выдается такая возможность, с удовольствием путешествую: музеи, городская архитектура, исторические места — это всегда интересно и дает новые ощущения.



С.В. Павлович и С.В. Камзолова на форуме «Мать и дитя»

— Ваши пожелания журналу, читателям?

— С журналом «Медицинский оппонент» мы вместе практически с момента его основания. Я с большим интересом читаю публикации: в них всегда есть почва для размышлений и много новой информации по самым разным направлениям медицины. Это расширяет кругозор и профессиональную компетенцию. Очень хочется, чтобы вы не останавливались на достигнутом, покоряли новые высоты науки, находили новые имена. А коллегам-врачам я хочу пожелать побольше мудрых оппонентов, таких как журнал «Медицинский оппонент», ведь в конструктивном споре рождается истина.

УДК 616.831-053.2

Взаимосвязь маркеров повреждения структур головного мозга с неонатальными исходами

А.М. Приходько¹, к.м.н., **Т.Ю. Иванец¹**, д.м.н., **А.Ю. Романов¹**, к.м.н., **О.В. Тысячный¹**, к.м.н., **С.В. Павлович^{1,2}**, к.м.н., **О.Р. Баев^{1,2}**, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Прогнозирование повреждений головного мозга (ПГМ) плода в процессе родов вследствие дистресса играет важную роль, поскольку этот диагноз устанавливается на основании данных акушерского анамнеза, клинической симптоматики, результатов инструментальных и лабораторных исследований. В представленной работе были изучены параметры маркеров ПГМ в пуповинной крови новорожденных в зависимости от острой гипоксии в родах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРАЯ ГИПОКСИЯ, ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПУПОВИННАЯ КРОВЬ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Приходько А.М., Иванец Т.Ю., Романов А.Ю. и соавт. Взаимосвязь маркеров повреждения структур головного мозга с неонатальными исходами. *Медицинский оппонент.* 2023; 2 (22): 19–23.

UDC 616.831-053.2

Relationship Between Markers of Damage to the Brain Structures and Neonatal Outcomes

A.M. Prikhodko¹, T.Yu. Ivanets¹, A.Yu. Romanov¹, O.V. Tsyachnyy¹, S.V. Pavlovich^{1,2}, O.R. Baev^{1,2}

¹ FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Prediction of fetal brain damage during labor due to distress plays an important role because this diagnosis is based on the obstetric history, clinical symptomatology, and the results of instrumental and laboratory tests. In the presented work, we studied the parameters of brain damage markers in the umbilical cord blood of newborns depending on acute hypoxia in labor.

KEYWORDS: ACUTE HYPOXIA, BRAIN DAMAGE, UMBILICAL CORD BLOOD

FOR CITATION: Prikhodko A.M., Ivanets T.Yu., Romanov A.Yu. et al. Relationship between markers of damage to the brain structures and neonatal outcomes. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent.* 2023; 2 (22): 19–23.

Введение

Прогнозирование повреждений головного мозга плода в процессе родов вследствие дистресса имеет первостепенное значение, поскольку этот диагноз устанавливается на основании данных акушерского анамнеза, клинической симптоматики, результатов инструментальных и лабораторных исследований [1]. Имеющийся в настоящее время широкий спектр методов диагностики гипоксических травм головного мозга невозможно применять в качестве ранних способов оценки тяжести повреждения центральной нервной системы (ЦНС), а также их отдаленных последствий. В последние годы предпринимались попытки ввести в клиническую практику биомаркеры ПГМ для прогнозирования исходов после черепно-мозговой травмы. Однако, несмотря на очевидную целесообразность их применения в качестве ранних маркеров оценки тяжести последствий травмы головного мозга, их использование в клинической практике ограничено отсутствием рекомендаций по выбору биомаркеров и четких референсных значений.

В настоящее время целесообразно применять биомаркеры перинатального ПГМ, поскольку они могут обнаружить повреждение на той стадии, когда его клиническая картина еще не сформирована.

Среди потенциальных маркеров ПГМ в результате перинатальной асфиксии (ПА), гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у доношенных новорожденных и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных выделяют ряд белковых молекул, таких как S100B, BDNF, нейронспецифическая енолаза (NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (G-FAP).

Цель данного исследования — изучить параметры маркеров повреждения головного мозга в пуповинной крови новорожденных в зависимости от острой гипоксии в родах.

Пациенты и методы

В исследование были включены 164 здоровые перво- и повторнородящие женщины и их новорожденные дети, которые были родоразрешены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в 2019 году. Всех обследованных разделили на две группы: на основную — роды, осложнившиеся острой гипоксией (n = 90), и группу сравнения — роды без гипоксией (n = 74). Критериями включения явились: возраст от 18 до 40 лет, самопроизвольно наступившая одноплодная беременность, перво- и повторнородящие женщины, головное предлежание плода, до-

ношенный срок беременности, спонтанное начало родов, информированное добровольное согласие пациентки на проведение исследования. Выполнение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

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

Для определения уровня белков (S100, BDNF, NSE, G-FAP) использовали образцы крови, полученные из артерии пуповины. На нее накладывали три зажима. Между первым и вторым зажимами пуповину пересекали. Между вторым и третьим производили взятие крови из артерии пуповины. Полученные образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут, сыворотка аликвотировалась и хранилась до исследований при температуре -20°C .

Определение концентрации S100 и NSE в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Оценку уровня BDNF и G-FAP проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов R&D SYSTEMS (США) и BioVendor (Чехия). Для определения показателей кислотного-основного состояния и газового состава пуповинной крови использовали пробы, полученные из артерии пуповины. Определяли уровень pH, лактата (lac), дефицита оснований (BE) с применением газового анализатора ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания) не позднее 10 минут после взятия биоматериала, как было описано ранее [2, 3].

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США) с помощью t-теста для сравнения параметрических данных, критерия Манна — Уитни для непараметрических данных и точного теста Фишера для оценки количественных данных. Параметрические данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, непараметрические — как медиана и интерквартильный размах, количественные — как абсолютное значение и процент. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сравнении исследуемых групп не было выявлено различий в возрастных показателях. Средний возраст женщин в основной группе составил 29,5 (5,6) года против 29,2 (4,4) года в группе сравнения ($p = 0,6$). Средние значения индекса массы тела пациенток также не различались и в основной группе составили 27,2 (5,4) $\text{кг}/\text{м}^2$ против 26,2 (2,2) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p = 0,9$) в группе сравнения.

Анализ частоты и структуры экстрагенитальных болезней у обследованных женщин показал, что не было различий в частоте заболеваний органов зрения, лор-органов, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Эти показатели составили 15 (16,6%) в основной группе против 12 (16,2%) в группе сравнения, 9 (10%) против 9 (12,1%), 5 (5,5%) против 6 (8,1%),

2 (2,2%) против 1 (1,35%) и 9 (10%) против 7 (9,4%) соответственно ($p > 0,05$).

Изучение данных гинекологического анамнеза также не выявило различий в частоте встречаемости доброкачественных заболеваний шейки матки (эктопия), дисфункции яичников, опухолевидных образований матки (миома), опухолевидных образований придатков матки (кисты яичников), бесплодия. Эти показатели составили 9 (10%) в основной группе против 10 (13,5%) в группе сравнения, 2 (2,2%) против 0 (0%), 2 (2,2%) против 3 (4%), 1 (1,1%) против 1 (1,3%), 4 (4,4%) против 2 (2,7%) соответственно ($p > 0,05$).

Анализ данных акушерского анамнеза показал, что исследуемые группы не отличались по частоте искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша, развивающихся и внематочных беременностей, количеству перво- и повторнородящих женщин ($p > 0,05$).

Изучение течения беременности не выявило различий между группами по частоте раннего токсикоза, угрожающего выкидыша, угрозы преждевременных родов, анемии беременных и истмикоцервикальной недостаточности ($p > 0,05$).

На момент родоразрешения срок беременности не различался между группами и составил: 273,7 (9,3) (39 недель) в основной группе против 276,2 (8,6) (39 недель 3 дня) в группе сравнения ($p = 0,31$).

Изучение общего количества оперативных родоразрешений показало, что в основной группе этот показатель был в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения. Это 82 (91,1%) против 53 (71,6%) соответственно; RR-1,2; 95% CI: 1,0–1,4; $p = 0,002$. При этом в основной группе у 24 (26,6%) женщин потребовалось родоразрешение путем вакуум-экстракции плода против 16 (21,6%) в группе сравнения ($p = 0,42$). Показаниями к вакуум-экстракции послужила острая гипоксия плода.

В табл. 1 представлена структура показаний к кесареву сечению. Следует отметить, что его частота в основной группе была в 2,2 раза выше, чем в группе сравнения, и составила 58 (64,4%) против 37 (20%) соответственно; RR-2,2; 95% CI: 1,0–1,8; $p = 0,02$.

В обеих группах родились живые дети, которых оценили по шкале Апгар от 1 до 9 баллов. Средняя оценка по этой шкале в группе гипоксии на первой минуте составила 3,0 (1,6) балла против 6,6 (1,4); $p < 0,0001$. На пятой минуте этот показатель составил 5,2 (1,9) балла против 7,9 (4,6) соответственно; $p = 0,0001$.

Таблица 1. Показания к кесареву сечению

Table 1. Indications for C-section

Показания к операции Indications for surgery	Основная группа (n = 90) Main group (n = 90)	Группа сравнения (n = 74) Comparison group (n = 74)	p
Острая гипоксия Acute hypoxia	52 (57,7%)	26 (35,1%)	0,006
Клинически узкий таз Clinically narrow pelvis	2 (2,22%)	10 (13,5%)	0,01
Слабость родовой деятельности Weakness of labor	4 (4,44%)	1 (1,35%)	0,28

Оценка антропометрических данных новорожденных также не показала различий между группами. Среднее значение массы тела новорожденных в основной группе составило 3305,4 (384,9) грамма против 3430,9 (528,4) в группе сравнения ($p = 0,37$), среднее значение длины — 51,5 (2,1) см против 51,9 (2,7) соответственно ($p = 0,6$).

В первой группе новорожденным была проведена неонатальная гипотермия — 34 (37,7%), во второй группе 7 (9,5%) — 3,5 (95% ДИ: 2,4–6,9, $p = 0,0003$). Диагноз «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» в первой группе установлен в 33 случаях (36,7%), во второй группе — в 11 (14,8%) (95% ДИ: 2,8–11, $p = 0,004$).

При оценке показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови из артерии пуповины было обнаружено, что показатель кислотности среды (pH) в группе женщин с острой гипоксией в родах составил 6,87 (0,1) против 7,27 (0,08) в группе без гипоксии; $p < 0,0001$. Показатели дефицита оснований (BE) и лактата составили 19,7 (5,2) против 10,2 (4,6) ($p < 0,0001$) и 14,1 (5,4) против 8,4 (4,0) соответственно ($p = 0,007$).

Для анализа прогноза неврологических нарушений у новорожденных оценивались маркеры повреждения ЦНС (белок S100, BDNF, NSE, G-FAP), полученные из пуповинной крови. Результаты исследования показали, что концентрация G-FAP в обеих группах оказалась ниже уровня чувствительности метода. Количественные значения не были получены.

При анализе взаимосвязи белка S100, BDNF, NSE с развитием ацидоза у новорожденного ста-

Таблица 2. Взаимосвязь концентрации белка S100, NSE, BDGF с развитием метаболического ацидоза

Table 2. Relationship of S100, NSE, and BDGF protein concentrations with the development of metabolic acidosis

Белок Protein	pH < 7,12, n = 90	pH ≥ 7,12, n = 74	p
S100 (мкг/л) S100 (μg/l)	2,28 (0,8–5,2)	0 (0–0,56)	0,002
NSE (нг/мл) NSE (ng/ml)	11,8 (5,9–32,3)	9,9 (5,5–23,7)	0,4432
BDNF (нг/мл) BDNF (pg/ml)	190,3 (0–367,8)	186,0 (0–374,6)	0,9264

Таблица 3. Взаимосвязь концентрации белка S100, NSE, BDGF с тяжелой асфиксией при рождении

Table 3. Relationship of S100, NSE, and BDGF protein concentrations to severe asphyxia at birth

Белок Protein	Апгар: 1 < 4 Apgar: 1 < 4	Апгар: 1 ≥ 4 Apgar: 1 ≥ 4	p-value
S100 (мкг/л) S100 (μg/l)	1,7 (0,7–5,3)	0,005 (0–0,7)	0,0001
NSE (нг/мл) NSE (ng/ml)	31,5 (14,9–49,3)	10,1 (4,4–24,8)	0,01
BDNF (нг/мл) BDNF (pg/ml)	451,3 (101,7–702,8)	163,5 (0–346,7)	0,15

Таблица 4. Коэффициент корреляции белка S100, NSE, BDGF с уровнем pH, с BE, лактатом

Table 4. Correlation coefficient of S100, NSE, BDGF protein with pH, BE, lactate levels

Белок Protein	pH (r)/p	BE (r)/p	Лактат/ Lactate (r)/p
S100 (мкг/л) S100 (μg/l)	-0,32 0,003	0,40 0,002	0,35 0,048
NSE (нг/мл) NSE (ng/ml)	-0,36 0,01	0,47 0,02	0,43 0,16
BDNF (нг/мл) BDNF (pg/ml)	-0,002 0,99	0,008 0,97	0,23 0,63

статистически значимые значения получены только с S100 ($p = 0,002$) (табл. 2).

При анализе взаимосвязи белка S100, BDNF, NSE с развитием тяжелой асфиксии при рождении у новорожденного статистически значимые значения получены у S100 ($p = 0,0001$) и NSE ($p = 0,01$) соответственно (табл. 3).

Для изучения взаимосвязи белков повреждения головного мозга и показателей кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови был проведен линейный регрессионный анализ с оценкой отличий коэффициента корреляции. Полученные данные показали, что существует обратная умеренная связь между уровнем белка S100 и концентрацией pH, в то же время найдена прямая связь с BE и лактатом. Кроме того, выявлена обратная умеренная связь NSE с уровнем pH и прямая связь с BE (табл. 4).

При анализе взаимосвязи показателей белка S100, NSE, BDGF с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах обнаружена отрицательная умеренная связь (табл. 5).

Учитывая наличие ГИЭ как в группе с нормальными значениями КОС из артерии пуповины, так и в группе с метаболическим ацидозом, была проанализирована концентрация белка S100 как наиболее информативного маркера повреждения ЦНС (табл. 6). Выявлено, что вне зависимости от уровня pH при увеличении концентрации белка S100 повышается степень тяжести ГИЭ.

Для диагностики среднетяжелой и тяжелой ГИЭ предиктивным порогом отсечки является оценка

Таблица 5. Коэффициент корреляции белка S100, NSE, BDGF с оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минутах

Table 5. Correlation coefficient of S100, NSE, and BDGF protein with 1- and 5-min Apgar scores

Белок Protein	Первая минута 1st min		Пятая минута 5th min	
	r	p	r	p
S100 (мкг/л) S100 (μg/l)	-0,30	0,003	-0,42	<0,0001
NSE (нг/мл) NSE (ng/ml)	-0,33	0,01	-0,29	0,04
BDNF (нг/мл) BDNF (pg/ml)	-0,29	0,04	-0,34	0,02

Таблица 6. Взаимосвязь белка S100 с ГИЭ различной степени тяжести

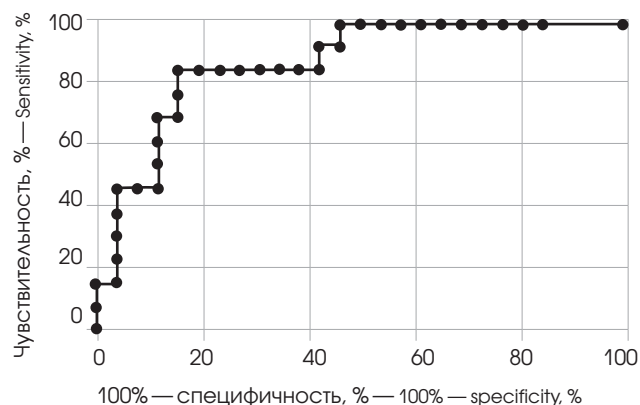
Table 6. Relationship of S100 protein to HIE of varying degree of severity

Белок Protein	ГИЭ I степени (n = 22) Grade I GIE (n = 22)	ГИЭ II степени (n = 8) Grade II GEE (n = 8)	ГИЭ III степени (n = 6) Grade III GEE (n = 6)	p-value
S100 (мкг/л) S100 (µg/l)	0,55 (0,32–1,4)	2 (1,3–5,2)	3 (2,1–32,2)	0,001

Рисунок 1. Чувствительность и специфичность среднетяжелой и тяжелой ГИЭ в зависимости концентрации белка S100

Figure 1. Sensitivity and specificity of moderate and severe HIE depending on the degree of S100 protein concentration

Белок S100 — S100 protein



по уровню белка S100 (>1,315 мкг/л). Площадь под ROC-кривой составила 87,0%, чувствительность модели — 84,6%, специфичность — 84,6% (рис. 1).

Выводы

Оценка прогноза неврологического дефицита возможна с помощью маркеров повреждения ЦНС. S100 представляет собой кальцийсвязывающий белок, находящийся в астроглиальных и шванновских клетках. Увеличение концентрации происходит при гипоксии, травме, внутричерепном кровоизлиянии и инсульте [4]. NSE — гликолитический фермент, который находится в цитоплазме нейронов [5] и секретируется из поврежденных аксонов NSE для поддержания гомеостаза [6]. При анализе взаимосвязи белка S100, BDNF, NSE с развитием тяжелой асфиксии при рождении у новорожденного статистически значимые значения получены у S100 ($p = 0,0001$) и NSE ($p = 0,019$). Сниженная чувствительность NSE определенной из пуповинной крови была показана в работе E. Thornberg (1995), однако ее уровень, определенный в цереброспинальной жидкости новорожденного, указывающий на повреждение нейронов, имел более значимое прогностическое значение [7]. Таким образом, уровень NSE в пуповинной крови менее чувствителен, чем белок S100 [8]. По данным представленного исследования, при анализе взаимосвязи белка S100, BDNF, NSE с развитием аци-

доза ($pH < 7,12$) у новорожденного статистически значимые значения получены у S100 ($p = 0,0028$). В работе N. Nagduman также была подтверждена взаимосвязь между концентрацией белка S100 со степенью тяжести ГИЭ и неврологическим дефицитом [9], однако концентрация белка S100 в пуповинной крови не зависела от наличия синдрома внутриутробной задержки развития плода [10]. По данным M.S. El Shimi (2014), BDNF значительно увеличился [11], а NSE снижается на пятые сутки жизни после перенесенной гипоксии. Повышение концентрации BDNF может быть связано с его нейропротективным действием, так как при черепно-мозговой травме происходит его возрастание в цереброспинальной жидкости [12]. Уровень BDNF значительно повысился через 72 часа у новорожденных (фаза реперфузии) с перенесенной гипоксией в родах. По данным представленного исследования, уровень BDNF увеличивается при низкой оценке по шкале Апгар, что имеет протективное значение для структур головного мозга. Концентрация BDNF может зависеть от степени тяжести ГИЭ. При тяжелой степени ГИЭ уровень маркера выше, чем при средней. Высокие концентрации BDNF в первые сутки могут указывать на высокий риск летальности [13].

По данным R.O. Martins (2006), только 28% новорожденных с ГИЭ имеют признаки гипоксии в родах [14]. Учитывая встречаемость ГИЭ как в группе с нормальными значениями КОС из артерии пуповины, так и в группе с метаболическим ацидозом, была проанализирована концентрация белка S100 как наиболее информативного раннего маркера повреждения ЦНС. Выявлено, что вне зависимости от уровня pH при увеличении концентрации белка S100 повышается степень тяжести ГИЭ, и это может иметь важное клиническое значение в диагностике поражения ЦНС. По данным N. Massaro, уровни сывороточного белка S100 и NSE у новорожденных связаны с неонатальной энцефалопатией с неврологическим дефицитом в возрасте 15 месяцев (вне зависимости от причины) [15].

Для изучения взаимосвязи показателей КОС пуповинной крови с концентрацией белков повреждения головного мозга был проведен линейный регрессионный анализ с оценкой отличий коэффициента корреляции. Полученные данные показали, что имеется обратная умеренная связь между уровнем белка S100 и концентрацией pH, в то же время найдена прямая связь с BE и лактатом. Кроме того, обнаружена обратная умеренная связь NSE с уровнем pH и прямая связь с BE. При анализе взаимосвязи показателей белка S100, NSE, BDGF с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах обнаружена отрицательная умеренная связь.

Таким образом, наиболее специфичным маркером повреждения ЦНС новорожденного считается S100. Для диагностики среднетяжелой и тяжелой ГИЭ предиктивным порогом отсечки является оценка по уровню белка S100 (>1,315). Площадь под ROC-кривой составляет 87,0%, чувствительность модели — 84,6%, специфичность — 84,6%. Данный маркер не только чувствителен к изменению уровня pH, BE и лактата в артерии пуповинной крови, но и является прогностически значимым для степени тяжести ГИЭ.

Литература/References

- Risso F.M., Sannia A., Gazzolo D. Preterm and term newborn: primary investigations. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25 (1): 70–72.
- Приходько А.М., Романов А.Ю., Шуклина Д.А., Баев О.Р. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 93–97. [Prikhodko A.M., Romanov A.Yu., Shuklina D.A., Baev O.R. The indicators of acid-base balance and the gas composition of umbilical cord arterial and venous blood in health and fetal hypoxia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 2: 93–97. (In Russ.)].
- Приходько А.М., Баев О.Р. Определение кислотно-основного состояния пуповинной крови. Показания и техника. *Акушерство и гинекология.* 2018; 5: 127–131 [Prikhodko A.M., Baev O.R. Determination of umbilical cord blood acid-base status. Indications and techniques. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 5: 127–131. (In Russ.)].
- Kleindienst A., Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S 100B in acute brain injury. *J. Neurotrauma.* 2006; 23 (8): 1185–1200.
- Ytrebø L.M., Ingebrigtsen T., Nedredal G.I. et al. Protein S-100beta: a biochemical marker for increased intracranial pressure in pigs with acute hepatic failure. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35 (5): 546–551.
- Wu H.-M., Huang S.-C., Hattori N. et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2004; 21 (2): 149–161.
- Thornberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 1995; 72 (1): F39–42.
- Hans V.H., Kossmann T., Lenzlinger P.M. et al. Experimental axonal injury triggers interleukin-6 mRNA, protein synthesis and release into cerebrospinal fluid. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19 (2): 184–194.
- Nagdyman N., Kömen W., Ko H.K. et al. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr. Res.* 2001; 49 (4): 502–506.
- Kiseli M., Caglar G.S., Gursoy A.Y. et al. Maternal and fetal blood levels of S100 and ischaemia modified albumin in term intrauterine growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler values. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015; 35 (4): 368–371.
- El Shimi M.S., Awad H.A., Hassanein S.M.A. et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 27 (13): 1295–1300.
- Korhonen L., Riikonen R., Nawa H., Lindholm D. Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia. *Neuroscience Lett.* 1998; 240 (3): 151–154.
- Imam S.S., Gad G.I., Atef S.H., Shawky M.A. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in fullterm newborns with perinatal asphyxia. *Pakistan J. Biol. Sciences.* 2009; 12 (23): 1498–1504.
- Martins R.O., Rotta N.T., Portela L. V, Souza D.O. S100B protein related neonatal hypoxia. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006; 64 (1): 24–29.
- Massaro A.N., Chang T., Baumgart S. et al. Biomarkers S100B and neuron-specific enolase predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns*. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014; 15 (7): 615–622.

Вклад авторов. А.М. Приходько, Т.Ю. Иванец, А.Ю. Романов, О.В. Тысячный, С.В. Павлович, О.Р. Баев: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. A.M. Prikhodko, T.Yu. Ivanets, A.Yu. Romanov, O.V. Tsyachnyy, S.V. Pavlovich, O.R. Baev: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2023.

Принята к публикации: 08.06.2023.

Article received: 27.04.2023.

Accepted for publication: 08.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Приходько Андрей Михайлович, к.м.н., врач первого родильного отделения*.

Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией*.

Романов Андрей Юрьевич, к.м.н., заведующий отделом планирования и сопровождения научных проектов*.

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., научный сотрудник отдела инновационных технологий Института акушерства*.

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь*. Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель первого родильного отделения*. Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ.

ORCID: 0000-0001-8572-1971.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Prikhodko Andrey Mikchailovich, PhD, Physician of the Maternity Department*.

Ivanets Tatyana Yuryevna, MD, PhD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory*.

Romanov Andrey Yurievich, PhD, Head of Department of Planning and Support of Scientific Projects*.

Tsyachnyy Oleg Vladimirovich, PhD, Scientific Researcher of Department of Innovative Technologies of the Institute of Obstetrics*.

Pavlovich Stanislav Vladislavovich, PhD, Academic Secretary*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Baev Oleg Radomirovich, MD, PhD, Professor, Head of Maternity Department*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID: 0000-0001-8572-1971.

* National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 618.1:616-08

Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев

И.А. Аполихина^{1,2}, д.м.н., профессор, **Х.Л. Лахикова¹**, **А.С. Саидова¹**, к.м.н., **А.Е. Бычкова¹**, **Т.А. Тетерина¹**, к.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Пролапс тазовых органов (ПТО) с каждым годом становится все более распространенным заболеванием, которое прогрессирует с возрастом у женщин и приводит к дисфункции мочеполювых органов и снижению качества жизни в целом. Причины роста заболеваемости разнообразны и связаны со множеством различных факторов. Важными аспектами данной проблемы являются эффективная и своевременная диагностика и выявление женщин с уже имеющимся заболеванием или факт риска, предрасполагающий к возникновению ПТО или недержания мочи (НМ). При выявлении патологии лечение предпочтительно начинать с консервативных методов. Первой линией в коррекции ПТО является индивидуальный подбор урогинекологического пессария. На сегодняшний день имеется огромный выбор этих устройств — различных типов, форм, размеров и материалов. В данной статье рассматриваются новые виды пессариев, показания к выбору того или иного варианта и опыт их применения. Положительная динамика в коррекции ПТО у женщин с помощью урогинекологических пессариев позволяет сделать вывод, что этот метод является эффективной и безопасной альтернативой хирургической коррекции ПТО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ, ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА, УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕССАРИИ, НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аполихина И.А., Лахикова Х.Л., Саидова А.С. и соавт. Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев. *Медицинский оппонент.* 2023; 2 (22): 24–30.

UDC 618.1:616-08

Modern Conservative Approach in the Treatment of Pelvic Organ Prolapse Using Gynecological Pessaries

I.A. Apolikhina^{1,2}, **H.L. Lakhikova¹**, **A.S. Saidova¹**, **A.E. Bychkova¹**, **T.A. Teterina¹**

¹ FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Pelvic organ prolapse (PTO) is becoming an increasingly common disease every year, which progresses with the age of a woman and leads to dysfunction of the genitourinary organs and a decrease in the quality of life in general. The reasons for the increase in morbidity are diverse and are associated with many different factors. An important aspect of this problem is the competent and timely diagnosis and identification of women with an existing disease or predisposed to the occurrence of PT with / without urinary incontinence (UI). When pathology is detected, it is preferable to start treatment with conservative methods. The first line of PT correction is the individual selection of a urogynecological pessary. Nowadays there is a huge selection of pessaries of various types, shapes, sizes and materials. In this article we have reviewed the types of pessaries, indications for choosing one or another option and our experience of using some types. The positive dynamics of PT correction in women with the help of urogynecological pessaries allows us to conclude that pessaries are an effective and safe alternative to surgical correction of PTOSIS.

KEYWORDS: PELVIC PROLAPSE, PELVIC FLOOR DYSFUNCTION, UROGINECOLOGICAL PESSARIES, URINARY INCONTINENCE

FOR CITATION: Apolikhina I.A., Lakhikova H.L., Saidova A.S. et al. Modern conservative approach in the treatment of pelvic organ prolapse using gynecological pessaries. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2023; 2 (22): 24–30.

Введение

Дисфункция тазового дна (ДТД) — это многофакторное состояние, которое включает в себя не только расстройства выделительной функции нижних мочевых путей и дефекации, но и сексуальные расстройства, функциональные и эстетические нарушения, что приводит к снижению качества жизни женщин, в том числе и репродуктивного возраста. ДТД обусловлена ослаблением или нарушением целостности диафрагмы женского

таза, которая выполняет важную функцию опоры, фиксации и удержания женских половых органов [1]. Основными проявлениями дисфункции тазового дна являются пролапс тазовых органов, расстройство мочеиспускания и сексуальная дисфункция.

ПТО на сегодняшний день — одна из самых актуальных проблем в современной гинекологии. Распространенность варьируется от 2 до 70% среди женского населения и, по прогнозам ВОЗ, не имеет тенденции к снижению: к 2030 году ожидается, что

Таблица 1. Система определения ПТО (POP-Q)**Table 1. System for determining the PTO (POP-Q)**

Стадия пролапса Stage of prolapse	Степень опущения тазовых органов Degree of pelvic organ prolapse
I	Наиболее выпадающая часть стенки влагалища не доходит до гимена на 1 см (значение: больше –1 см) The most prolapsed part of the vaginal wall does not reach the hymen by 1 cm (value: more than –1 cm)
II	Наиболее выпадающая часть стенки влагалища расположена на 1 см проксимальнее или дистальнее гимена The most prolapsed part of the vaginal wall is 1 cm proximal or distal to the hymen
III	Наиболее выпадающая точка более чем на 1 см дистальнее гименальной плоскости, но при этом длина влагалища (TVL) уменьшается не более чем на 2 см The most prolapsed point is more than 1 cm distal to the hymenal plane, but Total vaginal length (TVL) is reduced by no more than 2 cm
IV	Полное выпадение. Наиболее дистальная часть пролапса выступает более чем на 1 см от гимена, а общая длина влагалища (TVL) уменьшается более чем на 2 см Complete prolapse. The most distal part of the prolapse protrudes more than 1 cm from the hymenal plane, and the total vaginal length (TVL) decreases by more than 2 cm

пролапс тазовых органов будет наблюдаться более чем у 60 млн женщин [2].

Выделяют множество факторов риска развития дисфункции мышц тазового дна, и все они способствуют ослаблению соединительной ткани, что приводит к опущению стенок влагалища, смещению внутренних половых органов и выпадению тела матки. К основным факторам риска возникновения ПТО относят повышенный ИМТ, генетическую предрасположенность, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, а также гипоэстрогению [3, 4].

Ожирение, а именно повышение внутрибрюшного давления вследствие повышенного ИМТ, способствует дисфункции тазового дна и непосредственно влияет на выраженность симптомов ПТО [5]. Хронические запоры и обструктивные заболевания легких также значительно повышают внутрибрюшное давление и в результате способствуют развитию ПТО [6].

Другим немаловажным фактором возникновения ДТД является генетическая предрасположенность, так как прочность коллагена, основного компонента соединительной ткани организма, особенно фасций и связок тазового дна, определяется генетическими особенностями. ПТО считается генетически детерминированным заболеванием, которое проявляется как следствие дисплазии соединительной ткани и в 9 раз чаще сопровождается такими заболеваниями, как варикозная болезнь, гипермобильность суставов, пролапс клапанов сердца и др.

Одни из ключевых факторов, способствующих проявлению ДТД, — особенность способа родоразрешения, акушерский травматизм, высокий паритет родов и гистерэктомию в анамнезе.

Проблема ПТО в настоящее время является чрезвычайно актуальной, так как данное заболевание значительно снижает качество жизни пациенток. Помимо ощущения инородного тела во влагалище и прочих жалоб, связанных с нарушением мочеиспускания и дисфункцией кишечника, страдает сексуальная функция и возникают жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище, боли при половом акте, что, вне всякого сомнения, влияет на эмоциональное состояние женщины [7]. Как правило, с возрастом заболевание прогрессирует: вышеописанные симптомы значительно усугубляются. Для ранней диагностики состояний, связанных с ПТО, используют различные анкеты, например Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI) и Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ). PFDI применяют для оценки симптомов ПТО и нарушения функции мочевого пузыря и кишечника. PFIQ помогает врачу оценить влияние ПТО на различные аспекты качества жизни [8].

При постановке диагноза необходимо учитывать жалобы, данные анамнеза и физикального осмотра, который включает в себя полную оценку систем организма для выявления различных факторов риска и осмотр в гинекологическом кресле. Также дополнительно используются данные инструментального обследования. В ходе гинекологического осмотра крайне важно обратить внимание на форму и расположение наружного отверстия уретры, состояние слизистой вульвы и влагалища, оценить степень опущения половых органов и состояние силы мышц тазового дна. Кроме того, проводятся функциональные пробы: Вальсальвы и кашлевая [9].

Методы лечения пролапса тазовых органов

В настоящее время Международным сообществом по удержанию мочи используется классификация POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), принятая во многих урогинекологических обществах всего мира (табл. 1) [10].

Рекомендуется завершать осмотр бимануальным обследованием для выявления других патологий органов малого таза, а также для оценки состояния мышц тазового дна и их тонуса с помощью перинеометрии.

Урофлоуметрию в качестве скринингового метода желательно проводить каждой женщине с ПТО и симптомами нарушения мочеиспускания. Данный способ позволяет достоверно выявить связь между симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей и ПТО, дает возможность правильно подобрать или скорректировать терапию. Во время проведения этого исследования можно временно установить урогинекологический пессарий для предварительной оценки эффективности планируемого консервативного лечения или хирургической коррекции [11].

Нехирургическое лечение ПТО включает в себя модификацию образа жизни, а именно снижение массы тела и лечение запоров, тренировку мышц тазового дна, а также ношение пессариев.

Урогинекологические пессарии не только могут использоваться как подготовительный этап перед оперативным вмешательством, но и являются эффективной и безопасной альтернативой хирургической коррекции ПТО. И в некоторых ситуаци-

ях могут служить единственным решением, когда женщина категорически отказывается от оперативного вмешательства либо имеет множество сопутствующих заболеваний. На фоне применения пессариев восстанавливается нормальное анатомическое соотношение органов малого таза. Благодаря этому снижается потребность в использовании большого количества лекарственных препаратов для коррекции НМ. Пессарии удобны для самостоятельного применения, значительно улучшают работоспособность и повышают качество жизни [12].

На сегодняшний день существуют множество видов этих устройств — различных форм и размеров, предназначенных как для ношения при легкой степени ПТО, так и при тяжелых (при 3-й и 4-й). Выделяют два типа пессариев: поддерживающие («Ринг», «Овал», «Мэриленд») и объемовосполняющие («Куб», «Донат», «Геллхорн»). В данной статье представлены урогинекологические устройства, изготовленные из нетоксичного, биологически инертного и высококачественного 100%-ного медицинского силикона белого цвета, одобренные FDA (рис. 1).

Из группы поддерживающих пессариев рассмотрим три: «Овал», «Ринг» и «Мэриленд». Первый целесообразно применять при пролапсе тазовых органов 1-й и 2-й степени, а также при наличии опущения передней стенки влагалища. Он имеет форму овала с большим центральным отверстием и восстанавливает правильное положение органов малого таза путем их фиксации.

Также при пролапсе 1–3-й степени возможна установка пессария «Ринг». Это устройство имеет форму кольца с большим центральным отверсти-

ем. Если к вышеуказанным симптомам присоединяется стрессовое недержание мочи, рекомендуется рассмотреть применение пессария «Ринг» с утолщенной ручкой. Утолщение овальной формы отвечает за дополнительную фиксацию уретры. Также существует вариант с поддерживающей мембраной с дренажными отверстиями для оттока выделений. Это устройство не только обеспечивает фиксацию органов малого таза, но и поддерживает их, предотвращая цистоцеле.

Альтернативой пессарию «Ринг» с ручкой может служить «Мэриленд», который также применяют у пациенток со стрессовым недержанием мочи. Он представляет собой диск с гибкой приподнятой платформой и большим центральным отверстием. Фиксацию уретры в данном случае обеспечивает приподнятая дуга, препятствующая произвольному мочеиспусканию при кашле, чихании и физической нагрузке.

Из группы объемовосполняющих пессариев наиболее часто применяют кубический. Он имеет форму куба с вогнутыми сторонами, дренажными отверстиями и петлей для максимально удобного извлечения. Дренажные отверстия обеспечивают наилучший отток вагинального секрета.

Преимуществом данного вида пессариев является наличие вогнутых плоскостей, обладающих присасывающей функцией, которые прилипают к стенкам влагалища, помогая восстановить правильное анатомическое расположение органов малого таза. Нередко такое устройство является единственным эффективным типом для женщин с полным выпадением тазовых органов. К его недостаткам относятся необходимость ежедневного извлечения пессария на ночь и формирование ва-

Рисунок 1. Примеры урогинекологических пессариев компании «Биотек» (США)

Figure 1. Examples of urogynecologic pessaries from Biotek (USA)

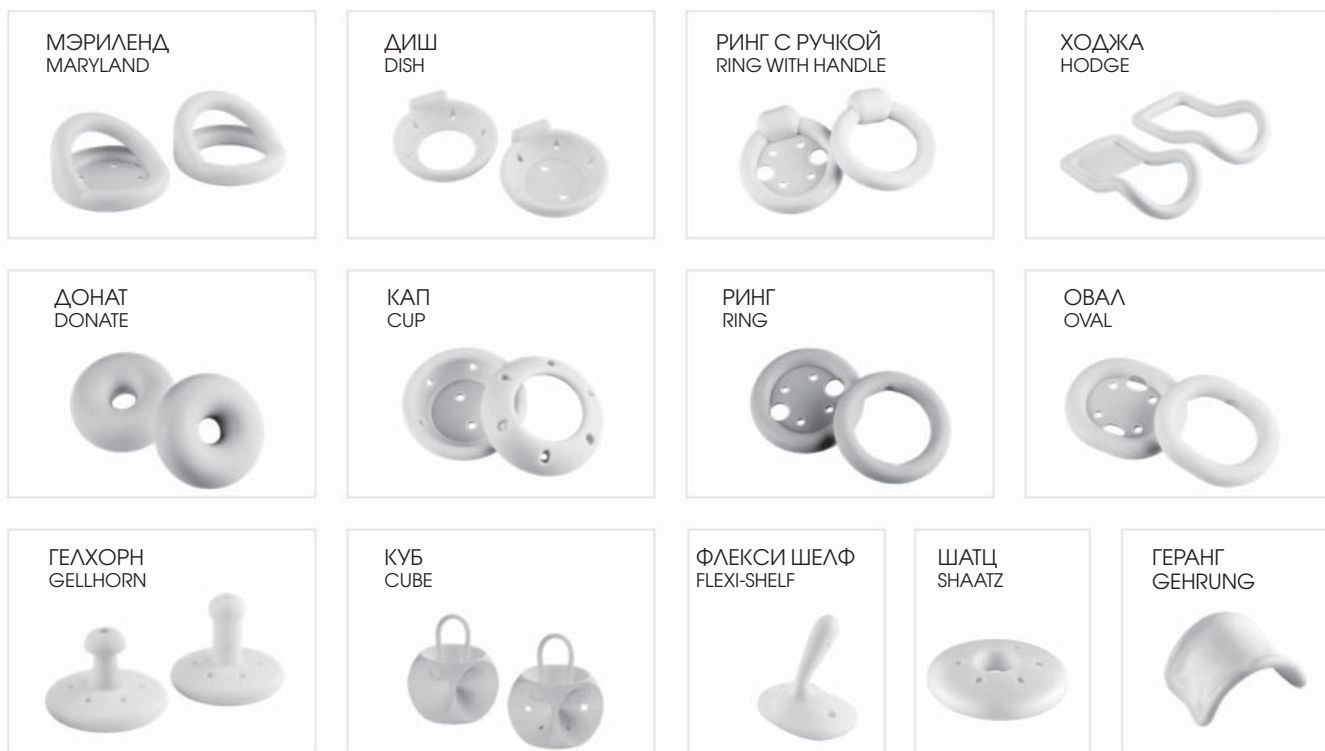


Таблица 2. Описание различных форм пессариев

Table 2. Description of various pessaries forms

Вид пессария Pessary type	Описание Description	Показания к применению Indications for use
«Мэриленд» без поддержки Maryland without support	Форма диска с приподнятой платформой (оказывает давление на уретру, препятствует непроизвольному мочеиспусканию) и большим центральным отверстием (улучшает отток при повышенной вагинальной секреции) A disc shape with an elevated platform (puts pressure on the urethra, prevents involuntary urination) and a large central orifice (improves outflow for increased vaginal secretion)	Пролапс 2–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse degree 2–3 and stress type of UI
«Мэриленд» с поддержкой Maryland with support	Форма диска с приподнятой платформой и поддерживающей мембраной с дренажными отверстиями, которая фиксирует органы малого таза и оказывает им дополнительную поддержку A disc shape with an elevated platform and a supporting membrane with drainage holes that fixes the pelvic organs and gives them additional support	Пролапс 2–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 2–3 and stress type of UI
«Кольцо» с ручкой без поддержки Ring with handle without support	Форма кольца с большим центральным отверстием и овальным утолщением на внешнем контуре пессария (обеспечивает фиксацию уретры при стрессовом НМ) A ring shape with a large central opening and oval thickening on the outer contour of the pessary (provides fixation of the urethra in stress type of UI)	Пролапс 1–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–3 and stress type of UI
«Кольцо» с ручкой с под- держкой Ring with handle and support	Форма кольца с овальным утолщением на внешнем контуре пессария и поддерживающей мембраной с шестью дренажными отверстиями A ring shape with oval thickening on the outer contour of the pessary and a supporting membrane with six drainage holes	Пролапс 1–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–3 and stress type of UI
«Диш» без поддержки Dish without support	Форма чаши с утолщением овальной формы, перфорирована шестью дренажными отверстиями A bowl shape with oval thickening, perforated with six drainage holes	Пролапс 1–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–3 and stress type of UI
«Диш» с поддержкой Dish with support	Форма чаши с утолщением овальной формы и поддерживающей мембраной, перфорирована восемью дренажными отверстиями A bowl shape with oval thickening and supporting membrane, perforated with eight drainage holes	Пролапс 1–3-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–3 and stress type of UI
«Ходжа» без поддержки Hodge without support	Форма гибкая с изогнутыми краями и армированным элементом. Устройство способно приобретать любую форму, что позволяет применять его при невозможности использования других пессариев в связи с какими-либо анатомическими особенностями пациентки A flexible shape with curved edges and a reinforcing element. The device is able to take any shape, which allows it to be used when other pessaries cannot be used due to any anatomical conditions of the patient	Пролапс 1–2-й степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–2 and stress type of UI
«Ходжа» с поддержкой Hodge with support	Гибкая форма с изогнутыми краями, армированным элементом и поддерживающей мембраной. Эффективно применяется при НМ. Мембрана фиксирует и поддерживает мочевой пузырь, предотвращая стрессовое НМ A flexible shape with curved edges, reinforcing element and supporting membrane. Effectively used for UI treatment. The membrane fixes and supports the bladder, preventing stress type UI	Пролапс 1–2 степени и стрессовый тип НМ Prolapse grade 1–2 and stress type of UI
«Геллхорн» с короткой ножкой и дренажем Short stem Gellhorn pessary with drain feature	Форма чаши на короткой ножке с утолщением, перфорирована дренажными отверстиями. Структура пессария обеспечивает глубокое введение и надежную фиксацию во влагалище. Рекомендуется кратковременное применение — не более 6–12 часов (с удалением на ночь) A short stem bowl shape with a thickening, and perforated drain holes. The structure of the pessary ensures deep insertion and a secure fixation in the vagina. The device is recommended for short-term use — no more than 6–12 hours (removal for the night)	Пролапс 2–3-й степени Prolapse grade 2–3
«Геллхорн» с длинной ножкой и дренажем Long stem Gellhorn pessary with drain feature	Форма чаши на длинной ножке с утолщением, перфорирована дренажными отверстиями. Структура пессария обеспечивает глубокое введение и надежную фиксацию во влагалище. Рекомендуется кратковременное применение — не более 6–12 часов (с удалением на ночь) A long stem bowl shape with a thickening, and perforated drain holes. The structure of the pessary ensures deep insertion and a secure fixation in the vagina. The device is recommended for short-term use — no more than 6–12 hours (removal for the night)	Пролапс 2–3-й степени Prolapse grade 2–3

Таблица 2. Описание различных форм пессариев

Table 2. Description of various pessaries forms

Вид пессария Pessary type	Описание Description	Показания к применению Indications for use
«Флэкси шелф» Flexi shelf	Представляет собой изогнутое ложе с двумя дренажными отверстиями на основании и изогнутой ножкой, утолщенной в верхнем отделе Curved shape with two drain holes and a curved handle thickened in the upper part	Пропалс 2–3-й степени Prolapse grade 2–3
«Геранг» Gehrung	Дугообразная форма, обладает гибкой структурой, благодаря которой при установке принимает форму влагалища. Обеспечивает поддержку передней стенки влагалища, не оказывает излишнего давления на прямую кишку Arc shape with a flexible structure that allows it to take the shape of the vagina when inserted. Provides support to the anterior wall of the vagina, does not exert excessive pressure on the rectum	Пропалс 2–3-й степени Prolapse grade 2–3
«Шатц» с дренажем Shaatz with drainage feature	Форма двояковыпуклого диска с дренажными отверстиями Biconvex disk shape with drainage holes	Пропалс 2–3-й степени Prolapse grade 2–3
«Ринг» без поддержки Ring without support	Форма кольца с большим центральным отверстием Ring shape with a large central hole	Пропалс 1–2-й степени Prolapse grade 1–2
«Ринг» с поддержкой Ring with support	Форма кольца с поддерживающей мембраной, перфорированной шестью дренажными отверстиями (2 больших и 4 малых) Ring shape with supporting membrane perforated with six drainage holes (2 large and 4 small ones)	Пропалс 1–2-й степени Prolapse grade 1–2
«Овал» без поддержки Oval without support	Форма овала с большим центральным отверстием Oval shape with a large central hole	Пропалс 1–2-й степени Prolapse grade 1–2
«Овал» с поддержкой Oval with support	Форма овала с поддерживающей мембраной, перфорированной шестью дренажными отверстиями (2 больших и 4 малых) Oval shape with supporting membrane perforated with six drainage holes (2 large and 4 small ones)	Пропалс 1–2-й степени Prolapse grade 1–2

куумного эффекта при неправильном использовании. Для установки пессария следует одной рукой максимально раздвинуть половые губы, а свободной рукой сжать куб и продвинуть его во влагалище. Петля устройства должна быть ориентирована к половой щели.

Данный тип пессариев подходит для лечения ПТО у женщин в послеродовом периоде. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, женщинам устанавливаются такие устройства начиная с 8-й недели после родов. В 2019 году авторы описали опыт успешного применения и положительной динамики коррекции ПТО у пациенток, которые использовали урогинекологические пессарии с третьих суток после родов [13].

Удаление устройства может затрудниться из-за вакуумного эффекта. Необходимо пальцем отделить стенки куба от слизистой влагалища, после чего сжать пессарий пальцами и извлечь его.

Инновационным вариантом является надувной «Донат» с грушей для наполнения и эвакуации воздуха. Его устройство максимально упрощает процессы установки и извлечения, а также снижает риск развития атрофических изменений слизистой влагалища при длительном использовании. Данный вид пессария может применяться у женщин для профилактики образования синехий влагалища и наружных половых органов, декубитальных язв.

«Донат» имеет эластичную структуру, представлен в виде пончика с большим отверстием в центре. Абсолютно гладкая поверхность без швов обеспечивает более простой процесс его установки и извлечения. Есть восемь размеров — от 0 до 7 (табл. 2). Подходит для поддержания стенок влагалища при пролабирании органов малого таза (3–4-й степени по POP-Q). Для установки «Доната» необходимо одной рукой надавить на промежность вниз, а другой — сжать его и продвинуть во влагалище параллельно половой щели. Для извлечения устройства большой и средний пальцы нужно ввести во влагалище, сжать пессарий, подтянуть его параллельно половой щели и извлечь по направлению вниз.

Также существует еще один вид пессариев, который можно применять при выраженных степенях пролапса, цистоцеле и ректоцеле, — «Гелхорн». Устройство имеет форму чаши на короткой либо на длинной ножке с утолщением, что обеспечивает глубокое введение и надежную фиксацию во влагалище. Основание пессария и сама ножка перфорированы дренажными отверстиями, улучшающими отток жидкости при повышенной вагинальной секреции.

В отделении эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ в период с сен-

тября по конец октября 2022 года женщины с ПТО 3–4-й стадии получили возможность применения устройства «Донат». Индивидуально подобранный по размеру пессарий не чувствуется во влагалище, легко вводится и извлекается, выполняет эффективно хорошую поддерживающую функцию. Исходя из данных анкетирования до и после ношения устройства «Донат» с помощью опросника по здоровью (русская версия King's Health Questionnaire, 1993), пациентки отметили улучшение общего состояния здоровья, нормализацию эмоционального состояния, снижение тревоги и беспокойства по поводу проблем с мочеиспусканием. Также ограничения в повседневной жизни, связанные с затрудненным мочеиспусканием и дискомфортом в области влагалища, либо значительно снизились, либо перестали беспокоить совсем. Пациентки, которые ранее применяли пессарии другого типа, отметили удобство в установке и извлечении устройства «Донат», так как оно имеет эластичную структуру и гладкую поверхность.

Литература/References

1. Кagan И.И., Сухих Г.Т. Клиническая анатомия женского таза: иллюстрированный авторский цикл лекций. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 152 с. [Kagan I.I., Sukhikh G.T. Clinical anatomy of the female pelvis: an illustrated author's series of lectures. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 152 p. (In Russ.)].
2. Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М. и соавт. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13 (2): 7–17. [Boldyreva S.A., Tskhai V.B., Polstyanyoy A.M. et al. Modern possibilities of prevention of pelvic organ prolapse. Medical Bulletin of the South of Russia. 2022; 13 (2): 7–17. (In Russ.)].

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что сбор анамнеза с выявлением предрасполагающих факторов, объективная оценка жалоб и симптомов, проведение урофлоуметрии у женщин с нарушениями со стороны нижних мочевыводящих путей помогают заблаговременно выделить группу риска (ПТО) [14]. Правильный и своевременный подбор урогинекологического пессария у пациенток из группы риска позволяет избежать дальнейшего прогрессирования заболевания. Своевременная установка пессария значительно повышает качество жизни женщин и эффективно купирует симптомы нарушения мочеиспускания. Урогинекологическое устройство является эффективным решением для пациенток, которые либо по разным причинам не готовы к хирургической коррекции ПТО, либо имеют абсолютные противопоказания для проведения оперативного вмешательства.

Bioteque
America Inc

УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕССАРИИ

для восстановления и лечения опущения органов малого таза



Официальным представителем компании «Биотек Америка» на территории РФ является компания ООО «ТЕКНО-МЕДИКАЛ» <https://bioteque.ru/> Тел.: +7 (495) 927-67-69 Email для заказа: sales@bioteque.ru



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

6. Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р. и соавт. Пропалс тазовых органов в XXI в. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019; 3 (7): 76–82. [Lologaeva M.S., Arutin D.G., Orazov M.R. et al. Pelvic organ prolapse in the 21st century. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2019; 3 (7): 76–82. (In Russ.)].
7. Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей. Акушерство и гинекология. 2014; 10: 104–110. [Apolikhina I.A., Dikke G.B., Kochev D.M. Modern therapeutic and prophylactic tactics for prolapse and prolapse of the genital organs in women. Knowledge and practical skills of doctors. Obstetrics and Gynecology. 2014; 10: 104–110. (In Russ.)].
8. Горбунова Е.А., Ямурзина А.А., Аполихина И.А. Урогинекологические пессарии: практические навыки для врачей. Акушерство и гинекология. 2017; 12: 115–121. [Gorbunova E.A., Yamurzina A.A., Apolikhina I.A. Urogynecological pessaries: practical skills for doctors. Obstetrics and Gynecology. 2017; 12: 115–121. (In Russ.)].
9. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р. и соавт. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача-уролога: методические рекомендации № 3. Методические рекомендации. 2016; 3. 58 с. [Gvozdev M.Y., Tupikina N.V., Kasyan G.R. et al. Pelvic organ prolapse in the clinical practice of urologist: methodical recommendations № 3. Methodological recommendations. 2016; 3. 58 p. (In Russ.)].
10. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и соавт. Гинекология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1008 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. Gynecology: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2022. 1008 p. (In Russ.)].
11. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Weintraub A.Y. Int. Braz. J. Urol. 2020; 1 (46): 5–14.
12. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Горбунова Е.А. Урогинекологические пессарии: навигатор для новичка. Медицинский советник. 2016; 12: 150–155. [Apolikhina I.A., Chochueva A.S., Gorbunova E.A. Urogynecological pessaries: a navigator for a beginner. Medical Advisor. 2016; 12: 150–155. (In Russ.)].
13. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Дисфункция тазового дна у женщин после родов. Вестник науки. 2019; 2: 129–133. [Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. Pelvic floor dysfunction in women after childbirth. Bulletin of Science. 2019; 2: 129–133. (In Russ.)].
14. Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации. 2021. [Female genital organs prolapse. Clinical guidelines. 2021. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.А. Аполихина, Х.Л. Лахикова, А.С. Саидова, А.Е. Бычкова, Т.А. Тетерина:

разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. I.A. Apolikhina, H.L. Lakhikova, A.S. Saidova, A.E. Bychkova, T.A. Teterina: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.2023.

Принята к публикации: 21.04.2023.

Article received: 17.03.2023.

Accepted for publication: 21.04.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*. Профессор профессионального образования ФГАОВ «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Лахикова Хадижат Лахиковна, ординатор 2-го года, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Apolikhina Inna Anatolievna, MD, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSU (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

Lakhikova Khadijat Lakhikovna, 2nd year resident, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Saidova Aina Salavdinovna, PhD, Doctor — Obstetrician-Gynecologist in the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Bychkova Anastasia Evgenievna, Obstetrics and Gynecology Doctor at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Teterina Tatyana Aleksandrovna, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of the Health of the Russian Federation*.

* Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4. ru.

УДК 618.146.618.5

Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов

Д.А. Бабич¹, к. м. н., О.Р. Баев^{1, 2}, д. м. н., профессор, А.Р. Гайдарова¹, И.В. Эдильберг²,
Е.П. Федоткина¹, к. м. н., А.И. Гус¹, д. м. н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Подготовка шейки матки (ШМ) к родам и родовозбуждение входят в число наиболее частых лечебно-профилактических мероприятий в акушерской практике. На сегодняшний день частота индуцированных родов колеблется в пределах 25–30%. Известные в настоящее время факторы риска и методы оценки готовности к родам субъективны и недостаточно точны. Это не позволяет их эффективно использовать для прогнозирования. В связи с этим поиск оптимального метода составления прогноза исхода индукции родов (ИР) является актуальной проблемой. Целью данного исследования явилась оценка прогностического значения эхографических угловых параметров шейки матки в отношении исхода спонтанных (СР) и индуцированных родов при доношенном сроке беременности. Было обнаружено, что у пациенток с СР по сравнению с индуцированными передний угол шейки матки меньше, а задний — больше. При ИР наиболее вероятно успешное родоразрешение через естественные родовые пути у женщин с меньшими значениями переднего угла и большими — заднего угла ШМ. Полученные данные указывают на потенциал применения угловых эхографических параметров в прогнозировании исходов индукции родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОДГОТОВКА ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ, ПРЕИНДУКЦИЯ РОДОВ, РОДОВОЗБУЖДЕНИЕ, ИНДУКЦИЯ РОДОВ, ПЕРЕДНИЙ И ЗАДНИЙ УГЛЫ ШЕЙКИ МАТКИ, ТРАНСВАГИНАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бабич Д.А., Баев О.Р., Гайдарова А.Р. и соавт. Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 31–36.

UDC 618.146.618.5

The Values of Cervical Angles in Predicting Outcome of Labour Induction

D.A. Babich¹, O.R. Baev^{1, 2}, A.R. Gaidarova¹, I.V. Edilberg², E.P. Fedotkina¹, A.I. Gus¹

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Cervical ripening and labour induction are one of the most frequent interventions in obstetric practice. Rates of labour induction are increasing and ranges from 25–30%. Currently known risk factors and available methods for assessing readiness for childbirth are subjective and insufficiently accurate. They do not allow predicting the outcome of childbirth effectively. In this regard, the search for the optimal method of predicting the outcome of labor induction is an urgent problem. The aim of our study was to assess the prognostic value of the echographic (ultrasound) angular parameters of the cervix in full term pregnancy on the eve of spontaneous and induced labor. We found that in patients with spontaneous labor onset, compared with induced ones, the anterior angle of the cervix is smaller, and the posterior angle is larger. Predictors of successful delivery through the natural birth canal after labor induction are lower values of the anterior angle and greater values of the posterior angle of the cervix. The data obtained indicate that angular echographic parameters could be used in predicting the outcomes of labor induction.

KEYWORDS: CERVICAL RIPENING, PREINDUCTION AND INDUCTION OF LABOUR ANTERIOR AND POSTERIOR CERVICAL ANGLE, TRANSVAGINAL ULTRASOUND EXAMINATION

FOR CITATION: Babich D.A., Baev O.R., Gaidarova A.R. et al. The values of cervical angles in predicting outcome of labour induction. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 31–36.

Введение

4 астота индукции родов за последние четверть века возросла более чем в 2–2,5 раза [1]. На сегодняшний день она остается одной из самых частых процедур в акушерско-гинекологической практике [2, 3]. В последнее время опубликованы работы, в которых авторы для прогноза исхода индуцированных родов предлагают применять ряд ультразвуковых параметров [4, 5]. Одними из них являются угловые параметры шейки матки [6]. Однако прогностическое значение этих показателей в отношении успеха/неуспеха индукции родов остается недостаточно изученным.

Цель данного исследования — оценка прогностического значения эхографических угловых параметров ШМ в отношении исхода спонтанных и индуцированных родов при доношенном сроке беременности.

Пациенты и методы

Проспективное исследование проведено в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ с января 2020 по январь 2022 года. Работа была одобрена Локальным этическим комите-

том и осуществлена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (1964, 2013).

В исследование включили 190 беременных женщин при доношенном сроке беременности. Пациентки были разделены на две группы: на тех, у которых родовая деятельность развилась спонтанно (32), и с показаниями к подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению (158).

Критериями включения в исследование служили: срок беременности 37 недель и более (259 дней и более); возраст женщин — 18–45 лет; одноплодная беременность; головное предлежание плода; неготовность родовых путей на момент включения в исследовательскую работу (оценка по шкале Bishop — менее 8 баллов); наличие показаний к индукции родов для основной группы; отсутствие противопоказаний к влагалищным родам и применению препаратов для подготовки к родам; подписанное информированное согласие. Критериями не включения явились: миома или аномалии развития матки; количество родов в анамнезе — более трех; предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения (КС) или рубец на матке после миомэктомии; тяжелые заболевания сердца; артериальная гипертензия — 160/100 мм рт. ст. и выше; выраженные нарушения функции печени, почек, надпочечников; тазовое предлежание плода; многоводие; предполагаемая масса плода — менее 2000 г и более 4500 г; показатели кардиотокографии, указывающие на нарушение состояния плода; наличие показаний к плановому родоразрешению путем операции кесарева сечения; преждевременное излитие околоплодных вод.

После подписания информированного согласия, сбора анамнеза, общего обследования и оценки состояния плода методом кардиотокографии акушер-гинеколог с опытом практической деятельности более пяти лет проводил мануальную ШМ по модифицированной шкале Bishop у каждой пациентки, включенной в исследование [7].

На следующем этапе другой специалист (не зная оценку ШМ по шкале Bishop), с опытом ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии более пяти лет, выполнял трансвагинальное эхографическое исследование с определением длины ШМ (цервикометрию) по стандартной методике. Затем осуществляли измерение переднего (АСА) и заднего (РСА) углов ШМ. На эхограмме с помощью двух калиперов вдоль оси цервикального канала от наружного зева до внутреннего проводили первую линию, вторую линию с помощью двух калиперов проводили вдоль (нижнего края) передней и задней стенок матки (стенки матки впереди передней губы и позади задней губы ШМ). Оцениваемые углы между этими линиями — АСА и РСА (рис. 1 и 2) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

В группе пациенток с показаниями к подготовке ШМ и родовозбуждению процедуру производили в соответствии с клиническими рекомендациям «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» [14] и с учетом исходного состояния ШМ.

Первичными оценками исхода являлись количество родов через естественные родовые пути (ЕРП) и частота кесарева сечения.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics for Windows (trial version) (США), Microsoft Office

Рисунок 1. Передний угол шейки матки, трансвагинальное сканирование в серошкальном режиме, сагиттальная плоскость

Figure 1. Anterior cervical angle, transvaginal scan, sagittal plane



Рисунок 2. Задний угол шейки матки, трансвагинальное сканирование в серошкальном режиме, сагиттальная плоскость

Figure 2. Posterior cervical angle, transvaginal scan, sagittal plane



Excel 2010. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли с применением критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), для сравнения данных использовали t-тест. При распределении признаков, отличных от нормальных, для сравнения данных применяли тест Манна — Уитни. Данные применяли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Для качественных данных рассчитывали частоты и использовали точный тест Фишера. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, группы пациенток оказались сопоставимы по среднему возрасту, индексу массы тела и росту. При анализе паритета женщин в исследовании были сделаны к выводу, что в группе спонтанных родов по сравнению с индуцированными значимо меньше первобеременных и первородящих — 43,75 против 70,25% и 62,5 против 84,81% соответственно ($p = 0,0051$, $p = 0,0047$).

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики обследованных женщин**Table 1. Clinical and demographic characteristics of the observed patients**

Характеристика Characteristic	Группа спонтанных родов (n = 32) Spontaneous labour onset (n = 32)	Группа индуцированных родов (n = 158) Labour induction (n = 158)	p
	M (SD) / Me (IQR)*, абс. (%) M (SD) / Me (IQR)*, abs. (%)	M (SD) / Me (IQR)*, абс. (%) M (SD) / Me (IQR)*, abs. (%)	
Возраст, годы Age, years	32,88 (4,88)	31,15 (4,2)	0,61
Рост, см Height, cm	167,12 (6,6)	167,67 (6,56)	0,67
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,82 (4,53)	26,71 (4,26)	0,72
Первобеременные Primigravida	14 (43,75%)	111 (70,25%)	0,005
Повторнобеременные Multigravida	18 (56,25%)	47 (29,75%)	0,005
Первородящие Primiparous	20 (62,5%)	134 (84,81%)	0,004
Повторнородящие Multiparous	12 (37,5%)	24 (15,19%)	0,004
Беременность в результате применения ВРТ Pregnancies conceived by assisted reproductive Technologies	5 (15,63%)	22 (11,89%)	0,85
Срок беременности на включение в исследование, дни Gestational age at the moment of enrollment	274 (267–281)	284 (280–285)	<0,001
Оценка по шкале Bishop на момент включения в исследование Bishop score at the moment of enrollment	5 (1)	3 (3)	0,002

* Примечание: медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR).

* Note: median (Me) and interquartile range (IQR).

Основным показанием к подготовке ШМ к родам и родовозбуждению послужила неготовность родовых путей в сроке 284 дня (40 недель 4 дня) и более, свидетельствующая о тенденции к перенашиванию беременности, — 110 (69,62%), а также крупный плод — 17 (10,76%) и анатомические особенности таза — 8 (5,06%).

20 (12,66%) пациенткам была выполнена амниотомия для родовозбуждения. Интервал времени от этой манипуляции до начала схваток колебался от 15 до 460 минут и в среднем составил 97,65 (116,07) минуты. В четырех наблюдениях проведена индукция родов окситоцином. В группе СР безводный промежуток в среднем был 217,62 (197,78) минуты, в группе ИР — 285,21 (172,76) минуты. Таким образом, средняя продолжительность безводного промежутка наблюдалась меньше при спонтанном начале родов (p = 0,015).

Не выявлялось различий в частоте регионарной анальгезии в родах, которая потребовалась каждой второй пациентке в обеих группах (51,26 и 53,13%, p = 0,84).

В пяти (8,86%) наблюдениях группы ИР вынуждены были прибегнуть к родостимуляции окситоцином. Средняя продолжительность родоусиления этим средством составила 156,5 (122,8) минуты.

В 26 (81,25%) и 107 (67,72%) наблюдениях роды прошли через ЕРП. При их спонтанном начале необходимость абдоминального оперативного родоразрешения возникла в 6 (18,75%) случаях. В отношении паритета было отмечено равенство — по 50% первородящих и повторнородящих. У одной первородящей роды завершились путем наложения вакуум-экстрактора. Частота оперативного родоразрешения таким образом составила 21,88%.

После подготовки ШМ и родовозбуждения в 51 (32,28%) наблюдениях родоразрешение провели путем операции КС, и только одна женщина была повторнородящей. Вакуум-экстракцию плода выполнили девяти первородящим пациенткам. Суммарная частота оперативного родоразрешения в группе ИР составила 37,97%.

Общая частота оперативного родоразрешения значимо не различались в группах (p = 0,08). Структура и частота показаний к абдоминальному родоразрешению представлена в табл. 2.

Частота отсутствия эффекта от подготовки ШМ и родовозбуждения составила 7,59%.

Все дети от пациенток, включенных в исследование, родились живыми. Также не отличалась частота рождения младенцев с массой более 4000 г — 12 (7,59%) и 3 (9,38%), p = 0,73.

В группе спонтанных родов величина переднего угла ШМ колебалась от 50 до 147 градусов и в среднем составила 102,85 (24,37) градуса. Задний угол ШМ варьировался от 58 до 165 градусов. В среднем — 123,85 (24,05) градуса. В группе индуцированных родов АСА колебался от 36 до 167 градусов и в среднем был равен 111,48 (24,35) градуса. РСА колебался от 32 до 218 градусов, в среднем — 109,6 (30,10) градуса. В отношении АСА отмечена тенденция к большему значению в группе ИР (p = 0,06). РСА был значимо больше в СР по сравнению с группой ИР (p = 0,01) (рис. 3).

При оценке параметров с учетом паритета родов обнаружилось, что у первородящих группы СР АСА был меньше, чем в группе ИР: 98,76 (23,46) против 110,24 (24,82) градуса, p = 0,048. При СР величина РСА наблюдалась больше, чем в группе ИР (p = 0,018) (рис. 4).

Таблица 2. Показания к кесареву сечению

Table 2. Indications for cesarean section

Показания Indications	Спонтанные роды, абс. число (%) Spontaneous labour onset, abs. number (%)	Индукцированные роды, абс. число (%) Labour induction, abs. number (%)	p
Отсутствие эффекта от подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения Failed labour induction	–	12 (23,53%)	
Упорная слабость родовой деятельности Arrest of labour	–	12 (23,53%)	
Клинически узкий таз Cephalopelvic disproportion	2 (33,33%)	8 (15,69%)	0,3
Острая гипоксия плода при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути Nonreassuring fetal condition	2 (33,33%)	17 (33,33%)	1,00
ПОНРП (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) Placental abruption	0	1 (1,96%)	
Прочие Others	2 (33,33%)	1 (1,96%)	0,02
n	6	51	

Рисунок 3. Величина переднего и заднего углов шейки матки в группах спонтанных и индуцированных родов

Figure 3. Anterior cervical angle and posterior cervical angle in two groups (labour induction or spontaneous labour onset)

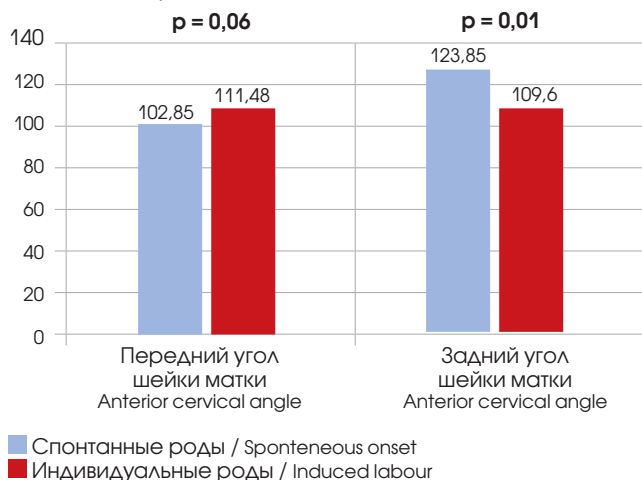
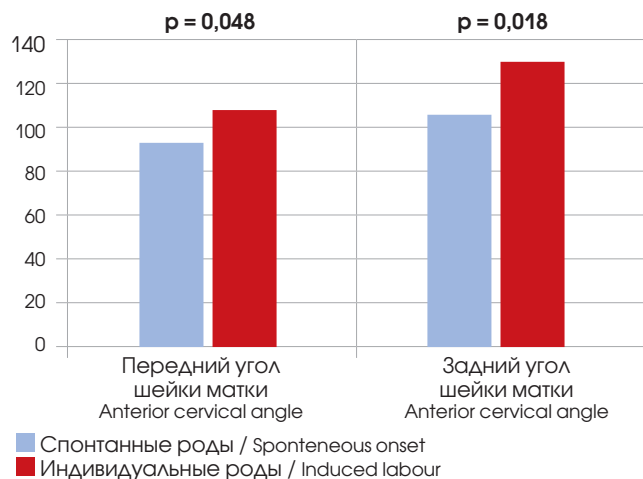


Рисунок 4. Величина переднего и заднего углов шейки матки у первородящих

Figure 4. Anterior cervical angle and posterior cervical angle in primiparous



У повторнородящих группы спонтанных и индуцированных родов АСА и РСА значимо не различались.

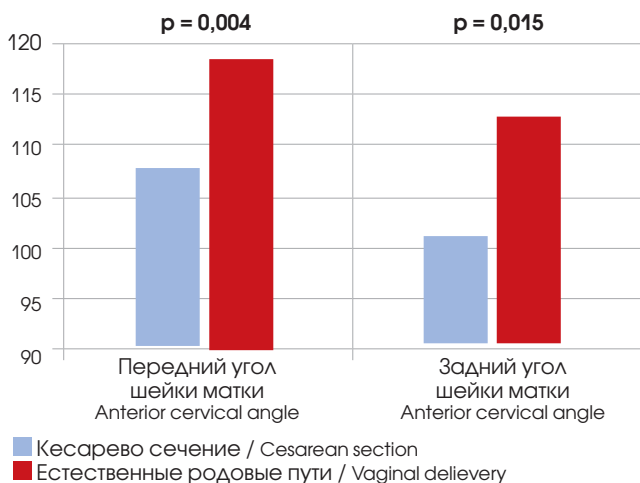
При сравнении показателей АСА и РСА у пациенток с СН в зависимости от метода родоразрешения различий выявлено не было. АСА при спонтанных родах через ЕРП и путем КС в среднем равнялся 102,74 (25,85) и 106 (19,6) градуса, p = 0,77, РСА — 124,44 (24,85) и 119,66 (23,81) градуса соответственно, p = 0,67.

При индукции родов их завершение через ЕРП отмечалось у женщин с меньшим значением АСА по сравнению с теми, кому выполнили КС: 107,76 (24,26) градуса против 119,14 (22,89) соответственно, p = 0,004. В отношении РСА выявлено обратное: у пациенток с родами через ЕРП после индукции родов данный параметр был больше (p = 0,015) (рис. 5).

Для выявления величины переднего и заднего углов ШМ, при котором наиболее вероятно родоразрешение через ЕРП после индукции родов, произведен ROC-анализ. Полученные данные показали,

Рисунок 5. Величина переднего и заднего углов шейки матки в зависимости от метода родоразрешения у пациенток с индуцированными родами

Figure 5. Anterior cervical angle and posterior cervical angle mode of delivery in labour induction group



что величина переднего угла ШМ (АСА) 105,5 градуса и менее с чувствительностью 71,4% и специфичностью 40% указывает на вероятность родоразрешения через ЕРП. Площадь под кривой составила 0,622; $p = 0,01$ (95% ДИ: 0,534–0,711).

При величине заднего угла ШМ (РСА) 110,5 градуса и более с чувствительностью 51,3% и специфичностью 60,7% вероятно родоразрешение через ЕРП. Площадь под кривой составила 0,628; $p = 0,007$ (95% ДИ: 0,533–0,722).

Среднее значение АСА при родах через ЕРП было меньше, чем в группе КС: 104,95 (24,45) градуса против 119 (23,07), $p = 0,001$. Среднее значение РСА больше в группе ЕРП, чем в группе КС: 115,43 (27,42) градуса против 101,02 (35,0), $p = 0,011$.

Учитывая отсутствие различий в значениях угловых параметров ШМ между группами повторнородящих пациенток, было проведено сравнение отдельно у первородящих с индукцией родов.

Как показал ROC-анализ, у первородящих с ИР при величине переднего угла ШМ (АСА) 100,5 градуса и менее с чувствительностью 74,5% и специфичностью 38,5% роды завершатся через ЕРП. Площадь под кривой составила 0,651; $p = 0,002$ (95% ДИ: 0,560–0,742).

При величине заднего угла шейки матки 96 градусов и более с чувствительностью 78% и специфичностью 50,9% вероятно родоразрешение через ЕРП у первородящих с родовозбуждением. Площадь под кривой составила 0,639; $p = 0,005$ (95% ДИ: 0,542–0,735).

В данном исследовании проведена оценка эхографических угловых параметров ШМ у беременных при доношенном сроке накануне спонтанных и индуцированных родов. Наиболее частым показанием к подготовке ШМ к родам и родовозбуждению была тенденция к перенашиванию беременности, которую в основном проводили первородящим женщинам [15].

В настоящее время в литературе не существует единого определения успеха/неуспеха индукции родов. По данным исследования, основным на отсутствие «созревания» шейки матки, частота неуспеха индукции составила 7,59%, что соответствует данным литературных источников. Для оценки эффективности ИР обычно используют частоту влагалитических родов / кесарева сечения, родоразрешения в первые 24 часа от начала мероприятий по подготовке ШМ [16].

По доступным данным литературы, при индукции родов частота влагалитического родоразрешения колеблется в пределах 60–85% [17]. В данном исследовании подготовка ШМ и родовозбуждение завершились родами через ЕРП в 67,72% наблюдений. Частота КС в этой работе составила 18,75% в группе СР и 32,28% в группе ИР ($p = 0,12$). Частота вакуум-экстракции ($p = 0,56$) и оперативного родоразрешения ($p = 0,08$) не различалась в группах. По данным С. Policiano и соавторов [18], частота КС была 37%. В работе I. Solt и соавторов [19] этот показатель составил 12,9%, в то время как у W.A. Sayed Ahmed и соавторов — 21,6% [20], в исследованиях J. Brown и соавторов [21] и К.К. Норре и соавторов [22] — 28,1 и 28% соответственно.

По данным литературы, риск преждевременных родов возрастает с увеличением переднего угла ШМ [23, 24, 25]. Определение значения переднего угла ШМ также может иметь место при прогнозировании спонтанного начала родов при доношенном сроке.

По сравнению с данными, которые мы получили в группе индукции родов, у женщин со спонтанным началом родовой деятельности значения АСА были меньше, а РСА — больше. Эти различия свидетельствуют о более высокой степени готовности к родам в группе их спонтанного начала и коррелируют с данными оценки по шкале Bishop. Особенно заметные отличия имели место у первородящих, что также отражает клинические данные об особенностях состояния родовых путей, обусловленных паритетом родов.

Полученные результаты могут быть использованы для прогноза эффективности ИР. Так, анализ в зависимости от метода родоразрешения показал, что АСА ШМ у пациенток, которые были родоразрешены путем КС, был значимо больше, чем у женщин с влагалитическими родами ($p = 0,001$). По данным исследования E. Dagdeviren и соавторов (2018), передний угол ШМ отмечался больше в группе с неуспешной индукцией родов (подобно нашим результатам). A. Eser и E. Ozkaya (2018) обнаружили, что АСА может быть полезен в прогнозировании исхода ИР (AUC = 0,802, $p < 0,001$). По данным представленного исследования, чувствительность и специфичность АСА ШМ в прогнозировании родоразрешения через ЕРП составила соответственно 71,4 и 40,0% (площадь под кривой — 0,622; $p = 0,01$, 95% ДИ: 0,534–0,711).

Полученные результаты показали, что у женщин с исходом индукции (влагалитические роды) задний угол ШМ был значимо больше, чем в группе КС ($p = 0,011$). Также РСА наблюдался значимо больше в группе спонтанных родов по сравнению с группой ИР ($p = 0,01$). Близкие данные были получены в ряде других исследований [26, 27]. S. Paterson-Brown и соавторы (1991) считают, что РСА позволяет прогнозировать родоразрешение через ЕРП точнее, чем оценка по шкале Bishop. А лучшим предиктором исхода индукции родов являются величина заднего угла ШМ более 70 градусов и оценка по Bishop более 5 баллов [28]. S. Rane и соавторы (2004) сообщают, что величина РСА более 120 градусов связана с положительным исходом ИР в течение 24 часов [29]. В представленной работе параметр заднего угла ШМ обладал достаточной прогностической точностью: при величине РСА 96 градусов и более площадь под кривой составила 0,639, $p = 0,005$ (95% ДИ: 0,542–0,735), чувствительность — 78%; специфичность — 50,9%.

Выводы

Таким образом, у пациенток со спонтанными родами по сравнению с индуцированными передний угол шейки матки меньше, а задний угол — больше. При ИР наиболее вероятно успешное родоразрешение через естественные родовые пути у женщин с меньшими значениями АСА и большими — РСА. Полученные данные указывают на потенциал применения угловых эхографических параметров в прогнозировании исходов индукции родов.

Литература/References

1. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J.K. et al. Births: final data for 2017. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System. 2018; 67: 1–50.
2. Coates D., Makris A., Catling C.H. et al. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour. PLoS One. 2020; 15 (1): e0228196.
3. Bhide A., Sedgwick P, Barrett B. et al. Prostaglandin insert dinoprostone versus trans-cervical balloon catheter for outpatient

- labour induction: a randomised controlled trial of feasibility (PROBIT-F). Pilot Feasibility Stud. 2020; 6: 113.
4. Taha O.T., Elprince M., Atwa Kh.A. et al. Antenatal cervical length measurement as a predictor of successful vaginal birth. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020; 1: 191.
 5. Migliorelli F., Rueda C., Angeles M.A. et al. Cervical consistency index and risk of Cesarean delivery after induction of labor at term. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019; 53 (6): 798–803.
 6. Dagdeviren E., Çetin B.A., Mathyk A.B. et al. Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2018; 228, 87–91.
 7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Induction of Labour. London: RCOG Press; 2008. PMID: 21510026.
 8. Eser A., Ozkaya E. Uterocervical angle: an ultrasound screening tool to predict satisfactory response to labor induction. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2020; 33 (8): 1295–1301.
 9. Bouzid A., Kehila M., Trabelsi H. et al. Sonographic landmarks to differentiate «false labor» and «early true labor» as a possible new application of ultrasound in labor ward. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2017; 46 (4): 363–366.
 10. Sochacki-Wójcicka N., Wójcicka J., Bomba-Opon D. et al. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 46 (3): 377–8.
 11. Al-Adwy A.M., Sobh S.M., Belal D.S. et al. Diagnostic accuracy of posterior cervical angle and cervical length in the prediction of successful induction of labor. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 141 (1): 102–107.
 12. Cromi A., Ghezzi F., Tomera S. et al. Cervical ripening with a Foley catheter: the role of pre- and postripening ultrasound examination of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196 (1): 41.e1–7.
 13. Cheung C.W., Leung T.Y., Sahota D.S. et al. Outcome of induction of labour using maternal characteristics, ultrasound assessment and biochemical state of the cervix. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2010; 23 (12): 1406–12.
 14. Баев О.Р., Петрухин В.А., Логутова Л.С. и соавт. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение): клинические рекомендации. 2021. М., 2021. 61 с. [Baev O.R., Petruhin V.A., Logutova L.S. et al. Failed attempt to stimulate labor (cervical preparation and labor induction): clinical guidelines. 2021. Moscow, 2021. 61 p. (In Russ.)].
 15. Diederer M., Gommers J., Wilkinson C. et al. Safety of the balloon catheter for cervical ripening in outpatient care: complications during the period from insertion to expulsion of a balloon catheter in the process of labour induction: a systematic review. BJOG. 2018; 125 (9): 1086–95.
 16. Баев О.Р., Баранов И.И. Индукция родов в сроке до 41 недели или выжидательное ведение до 42 недель: данные обсервационных, рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализ. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 2 (9): 19–33. [Baev O.R., Baranov I.I. Induction of labour before 41 weeks or expectant management until 42 weeks: data from observational studies, randomized trials, systematic reviews and meta-analysis. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021; 2 (9): 19–33. (In Russ.)].
 17. Salim R., Schwartz N., Zafran N. et al. Comparison of single- and double-balloon catheters for labor induction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Perinatol. 2018; 38 (3): 217–225.
 18. Policiano C., Pimenta M., Martins D. et al. Efficacy and safety of Foley catheter balloon for cervix priming in term pregnancy. Acta Med. Port. 2017; 30 (4): 281–4.
 19. Solt I., Wolf M.F., Ben-Haroush S. et al. Foley catheter versus cervical double balloon for labor induction: a prospective randomized study. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2019; 1–8.
 20. Sayed Ahmed W.A., Ibrahim Z.M., Ashor O.E. et al. Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42 (11): 1489–1494.
 21. Brown J., Beckmann M. Induction of labour using balloon catheter and prostaglandin gel. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2017; 57 (1): 68–73.
 22. Hoppe K.K., Schiff M.A., Peterson S.E. et al. 30 ml single-versus 80 ml double-balloon catheter for pre-induction cervical ripening: a randomized controlled trial. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2016; 29 (12): 1919–25.
 23. Dziadosz M., Bennett T.A., Dolin C. et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215 (3): 376.e371–e377.
 24. Sepúlveda-Martínez A., Díaz F., Muñoz H. et al. Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery. Fetal Diagn. Ther. 2017; 41 (3): 220–5.
 25. Prado C.A., Araujo Júnior E., Duarte G. et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2016; 29 (21): 3511–3518.
 26. Gokturk U., Cavkaytar S., Danisman N. Can measurement of cervical length, fetal head position and posterior cervical angle be an alternative method to Bishop score in the prediction of successful labor induction? J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2015; 28 (11): 1360–1365.
 27. Keepanasseril A., Suri V., Bagga R., Aggarwal N. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 32 (2): 145–7.
 28. Paterson-Brown S., Fisk N.M., Edmonds D.K. et al. Preinduction cervical assessment by Bishop's score and transvaginal ultrasound. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1991; 40 (1): 17–23.
 29. Rane S.M., Guirgis R.R., Nicolaides K.H. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004; 24 (5): 538–49.

Вклад авторов: Д.А. Бабич: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; О.Р. Баев, А.И. Гус, Е.П. Федоткина: концепция и дизайн исследования, редактирование; А.Р. Гайдарова, И.В. Эдильберг: обзор публикаций по теме статьи. **Authors contributions:** D.A. Babich: data collection, statistical analysis, manuscript preparation, and editing; O.R. Baev, A.I. Gus, E.P. Fedotkina: concept and design of the study, manuscript editing; A.R. Gaidarova, I.V. Edilberg: review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 25.04.2023.

Принята к публикации: 05.06.2023.

Article received: 25.04.2023.

Accepted for publication: 05.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабич Дмитрий Александрович, к.м.н., врач — акушер-гинеколог 1-го родильного отделения*. ORCID: 0000-0002-3264-2038.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения*. Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

Гайдарова Асият Руслановна, аспирант*. ORCID: 0000-0003-1415-3318.

Эдильберг Ирина Викторовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2. Телефон: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4194-8730.

Федоткина Елена Петровна, к.м.н., врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики*.

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики*. ORCID: 0000-0003-1377-3128.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Babich Dmitry Alexandrovich, PhD, Obstetrician Gynecologist of the 1st Maternity Department*. ORCID: 0000-0002-3264-2038.

Baev Oleg Radomirovich, MD, PhD, Professor, the Head of the 1st Maternity Department*. Professor of Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

Gaidarova Asiyat Ruslanovna, Postgraduate Student*. ORCID: 0000-0003-1415-3318.

Edilberg Irina Viktorovna, Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4194-8730.

Fedotkina Elena Petrovna, PhD, Doctor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics*.

Gus Alexander Iosifovich, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the Department of Visual Diagnostics*. ORCID: 0000-0003-1377-3128.

* Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 618.1-006.882.04

Иммунотерапия — новая терапевтическая стратегия в лечении резистентных и рецидивирующих трофобластических опухолей

Л.А. Мещерякова¹, д. м. н., А.С. Жарова² А.А., Мещеряков³, д. м. н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ГБУ здравоохранения г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62», г. Москва, Россия

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Ежегодно во всем мире гестационную трофобластическую неоплазию (ГТН) диагностируют примерно у 18 000 женщин, большинство из которых излечиваются с помощью химиотерапии. Однако 0,5–5,0% пациенток умирают в результате множественной лекарственной устойчивости, что требует новых подходов. Факторы негативного прогноза включают резистентность опухоли к химиотерапии, метастазы в печени или головном мозге и редкие формы: эпителиоидные и опухоли плацентарного ложа, которые развиваются через 4 года и более после предшествующей беременности, а также рецидивирующее течение болезни. Поиск новых терапевтических подходов для отдельной группы больных представляется чрезвычайно важным, поскольку речь идет преимущественно о молодых женщинах. Последние годы большой интерес представляет новое направление в лечении резистентных трофобластических опухолей и рецидивов болезни — иммунотерапия. В статье представлены обзор публикаций, посвященных иммунотерапии ГТН пембролизумабом, и собственный клинический опыт.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: GESTACIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, ZLOKACHESTVENNYE TROPHOBLASTICHESKIE OPUKHOЛИ, REZISTENTNOSTЬ, IMMUNOTERAPIYA, MONOKLONALЬNЬE, GUMANIZIROVANNЬE ANTITELA, PEMBROLIZUMAB, PEMBORIA, AVELUMAB, INHIBITORY PD-1/PD-L1

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Мещеряков А.А. Иммунотерапия — новая терапевтическая стратегия в лечении резистентных и рецидивирующих трофобластических опухолей. *Медицинский оппонент.* 2023; 2 (22): 37–41.

UDC 618.1-006.882.04

Immunotherapy. New Therapeutic Strategy for the Treatment of Resistant and Recurrent Trophoblastic Tumors

L.A. Mescheryakova¹, A.S. Zharova², A.A. Mescheryakov³

¹ National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia

³ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY. Globally, approximately 18,000 new cases of gestational trophoblastic neoplasia (GTN) are reported per year. Most of these patients are cured with chemotherapy. However, 0.5–5.0% of them die as a result of tumour multidrug resistance, which requires new therapeutic approaches. Negative prognostic factors include tumour resistance to chemotherapy, metastasizing to liver or brain, relapsing course of the disease, and development of rare forms of GTN: epithelioid tumour or placental bed tumour that may develop 4 years or more after a previous pregnancy. The search for new therapeutic approaches for this particular group of patients is extremely important, because this group predominantly consists of young women. Recently, a new approach to the treatment of resistant trophoblastic tumours and relapses of the disease, immunotherapy, has attracted great interest. In this article we present a review of publications on the immunotherapy of GTN with pembrolizumab and our own clinical experience.

KEYWORDS: GESTACIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, GTN RESISTANT TROPHOBLASTIC TUMOUR, IMMUNOTHERAPY, PEMBROLIZUMAB, PD-1/PD-L1, ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED, AVELUMAB

FOR CITATION: Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Meshcheryakov A.A. Immunotherapy. New therapeutic strategy for the treatment of resistant and recurrent trophoblastic tumors. *Meditsinskiy opponen* = *Medical Opponent.* 2023; 2 (22): 37–41.

Введение

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) включает спектр различных патологических процессов, всегда ассоциированных с беременностью. Выделяют доброкачественные и злокачественные процессы, возникающие в результате аномальной трофобластической пролиферации. К доброкачественным опухолям относится пузырный занос (полный частичный). Злокачественные формы называются гестационной трофобластической неоплазией. Включают инвазивный пузырный занос, хориокар-

циному (ХК), трофобластическую опухоль плаценты и эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО). Стандарным лечением ГТН является химиотерапия. Выбор режима в основном зависит от прогностической оценки FIGO. ГТН с низким и высоким риском лечат моно- или полихимиотерапией соответственно. Абсолютное большинство больных с низким риском резистентности излечиваются с помощью противоопухолевой лекарственной терапии.

Ежегодно во всем мире гестационную трофобластическую неоплазию диагностируют примерно у 18 000

женщин. Большинство из них излечиваются с помощью химиотерапии. Однако 0,5–5,0% пациенток умирают в результате множественной лекарственной устойчивости, что требует новых подходов. Факторы риска плохой выживаемости включают резистентность опухоли к химиотерапии, метастазы в печени или головном мозге и редкие формы: эпителиоидные и опухоли плацентарного ложа, которые развиваются через 4 года и более после предшествующей беременности.

Немаловажными факторами, оказывающими значительное негативное влияние на течение гестационной неоплазии и прогноз, являются ошибки клиницистов — как диагностические, так и тактические. В большом отечественном ретроспективном исследовании продемонстрирована высокая частота клинических ошибок, ведущих к отдаленному метастазированию ГТН, формированию стойкой лекарственной резистентности опухоли и плохому прогнозу [1].

По данным Л.А. Мещеряковой (2021), обладающей самым большим опытом лечения больных с ГТН в РФ, частота резистентности опухоли в группе больных с низким риском составляет 11,2%, а рецидивов болезни — 2,1%. С помощью химиотерапии излечены 97,6% больных. И только одной пациентке в возрасте 50 лет дополнительно потребовалась гистерэктомия. Все 100% пациенток с резистентностью в данной группе излечены. Для достижения полной ремиссии всем больным группы низкого риска с рецидивами потребовалось проведение химиотерапии, в 37% — дополнительного хирургического вмешательства (гистерэктомия, гистерорезекция органосохраняющая). Излечено 100% пациентов. Наиболее сложным оказалось лечение больных из группы высокого риска с развившейся резистентностью опухоли и с рецидивами болезни. Частота резистентности опухоли у пациентов из группы высокого риска, по нашим данным, составила 17,4%, частота рецидивов болезни — 10%. Среди больных с резистентностью опухоли высокого риска наиболее неблагоприятным фактором оказалось формирование множественной лекарственной резистентности опухоли (резистентность к двум и более линиям стандартной химиотерапии). Так, 9 из 11 пациентов со множественной лекарственной резистентностью ГТН вылечить не удалось, несмотря ни на какие усилия (несколько линий химиотерапии, поисковые режимы, хирургические вмешательства, радиохирurgia, лучевая терапия). Общая выживаемость больных с резистентностью ГТН высокого риска составила 70%. Для лечения пациентов из группы высокого риска резистентности ГТН с рецидивами потребовалось проведение нескольких линий химиотерапии и комбинированного лечения. Достичь полной ремиссии удалось лишь у 59% больных [2, 3].

Возможности химиотерапии и комбинированного лечения даже в специализированном центре, располагающем всеми современными средствами диагностики, лечения и опытом, оказались недостаточны для спасения всех пациентов с резистентностью и рецидивами злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО). Поиск новых терапевтических подходов для отдельной группы больных представляется чрезвычайно важным, поскольку речь идет преимущественно о молодых женщинах. Важной задачей клиницистов является сохранение жизни и, возможно, репродуктивного потенциала пациенток из этой наиболее прогностически неблагоприятной группы. Такой шанс, на наш взгляд, дает в настоящее время иммунотерапия резистентных и рецидивных ЗТО.

Противораковая активность Т-клеток регулируется несколькими супрессивными механизмами, в том числе экспрессируемым опухолью лигандом 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1), передающим сигнал ингибирующему рецептору Т-клеток (белок запрограммированной смерти 1 [PD-1]). Моноклональные антитела, которые блокируют этот путь, такие как пембролизумаб, обладают впечатляющей клинической активностью при некоторых типах рака.

Обзор публикаций: применение пембролизумаба

Первые публикации об успешном применении иммунотерапии пембролизумабом при резистентных трофобластических опухолях представлены ведущим европейским трофобластическим центром Чаринг-Кросс в Лондоне. Показаны истории болезни четырех пациенток со множественной лекарственной резистентностью диссеминированных ЗТО: хориокарциномы, эпителиоидной трофобластической опухоли и опухоли плацентарного ложа. Все женщины ранее подвергались различным видам лечения (несколько линий химиотерапии, хирургические вмешательства и облучение). Назначение пембролизумаба позволило излечить трех из четырех больных.

Пембролизумаб — это человеческое моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. PD-1 — рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического контроля.

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль (специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли) и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Z. Liangji и соавторами было проведено крупное иммуногистохимическое исследование у 112 больных ГТН, в том числе у 68 с хориокарциномой, у 33 с трофобластической опухолью плацентарного ложа (ТОПЛ), у 11 с эпителиоидной трофобластической опухолью. Наличие рецепторов PDL-1 установлено почти в 100% ГТН, а PDL-2 — в 87,5%. Уровни PDL-1 были значительно выше в хориокарциноме и опухоли плацентарного ложа, чем в эпителиоидной опухоли. Не установлено связи между экспрессией контрольных точек в опухолевых клетках и стадией заболевания, прогностической оценкой FIGO или результатами лечения. Авторы делают вывод, что эти экспрессируемые опухолью белки могут быть потенциальными иммунотерапевтическими мишенями при лечении ГТН [4].

Белки иммунных контрольных точек, рецептор запрограммированной смерти PD-1 и лиганд запрограммированной смерти PD-L1 имеют решающее значение для поддержания фетоматеринской иммунной толерантности и ускользания от иммунного ответа при раке. Интересный анализ был проведен В. Lu и соавторами. При комплексном иммуногистохимическом

исследовании в большой когорте трофобластических тканей и опухолей морфологи обнаружили, что нормальные ворсинки и пузырьные заносы демонстрируют гетерогенное окрашивание PD-L1 среди трофобласта (сильное в синцитиотрофобласте, умеренное в промежуточном трофобласте и слабое/отрицательное в цитотрофобласте). Одиннадцать преувеличенных плацентарных участков (100%) показали переменное окрашивание PD-L1, тогда как 7 (36,8%) из 19 узелков/бляшек плацентарного участка были слабopоложительными для PD-L1 ($p < 0,001$). Все гестационные хориокарциномы ($n = 63$), эпителиоидные трофобластические опухоли ($n = 12$) и трофобластические опухоли плацентарного участка ($n = 41$) являлись положительными по PD-L1, причем большинство из них демонстрировали сильное окрашивание. Однако экспрессия PD-L1 была ниже в эпителиоидных трофобластических опухолях по сравнению с трофобластическими опухолями плацентарного участка и хориокарциномой ($p = 0,004$). Фоновые нетрофобластические ткани, такие как эндометриальные железы, плоскоклеточные клетки и аденокарциномы, являлись PD-L1-отрицательными. Установлено, что PD-L1 экспрессировался во всех трех трофобластических клеточных линиях. Авторы пришли к выводу, что PD-L1 является чувствительным, но неспецифическим маркером трофобласта и связанных с ним опухолей [5].

Таким образом, одна из основных иммунных контрольных точек, ответственных за уклонение от иммунного ответа в опухолевых клетках, — это взаимодействие между запрограммированной клеточной смертью 1 (PD-1) и ее лигандом (PD-L1). Трофобластические клетки человека демонстрируют многие черты злокачественных клеток, такие как способность проникать в нормальные ткани, включая кровеносные сосуды, и, по-видимому, не уничтожаются иммунной системой хозяина.

Е. Veras и соавторы провели исследование, чтобы определить, активируется ли PD-L1 в различных типах клеток: в трофобластических клетках при нормальной беременности и при гестационных трофобластических заболеваниях. Иммуногистохимия с использованием анти-PD-L1-специфического антитела продемонстрировала, что в нормальных плацентах на ранних и доношенных сроках PD-L1 был высоко экспрессирован в синцитиотрофобласте и в значительно меньшей степени — в промежуточных трофобластических клетках, расположенных в месте имплантации. Иммунореактивность PD-L1 не определялась в цитотрофобластных клетках. PD-L1 был высоко экспрессирован синцитиотрофобластом в полных пузырьных заносах и хориокарциномах. Промежуточные трофобластические новообразования, трофобластические опухоли плацентарного ложа и эпителиоидные трофобластические опухоли показали переменную иммунореактивность PD-L1, но с меньшей интенсивностью, чем неопластический синцитиотрофобласт при хориокарциноме. Кроме того, исследователи наблюдали PD-1-положительные лимфоциты, расположенные в месте имплантации и в трофобластических опухолях. Таким образом, это исследование продемонстрировало новый механизм создания толерогенного фетоплацентарного барьера для трофобластических клеток путем усиления PD-L1 в синцитиотрофобласте и в промежуточном трофобласте [6].

Поскольку ГТН относится к редким онкогинекологическим опухолям, составляя 1% от них, а резистентные и рецидивные формы встречаются в 10 раз реже,

проведение крупных проспективных исследований не может проводиться. В литературе встречаются единичные наблюдения и данные о небольших группах больных, подвергшихся иммунотерапии пембролизумабом в крупных трофобластических центрах.

V. Paspalj и соавторами был представлен большой межцентровой анализ (ЕСОГ, Восточная кооперативная онкологическая группа, ВОЗ) клинического применения пембролизумаба в лечении больных ЗТО с резистентностью опухоли и рецидивами. В результате установлено: терапия ингибиторами контрольных точек, воздействующая на PD-L1, имела несомненный успех. Испытание терапии пембролизумабом при полирезистентной метастатической хориокарциноме оказалось эффективным. Результаты показали: применение пембролизумаба способствовало формированию длительной ремиссии в этой наиболее прогностически неблагоприятной группе больных [7].

Достаточно большой анализ представили коллеги из Пекина. Задачей исследования было оценить терапевтический эффект ингибитора рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) при лекарственно-устойчивой рецидивирующей гестационной трофобластической неоплазии. Изучены клинико-патологические особенности, предыдущее лечение, лечение ингибитором PD-1 и прогноз у восьми пациенток со множественной лекарственной резистентностью ГТН и рецидивирующим течением. У всех восьми больных была исходно диагностирована диссеминированная ЗТО высокого и сверхвысокого риска. Всем пациентам назначили пембролизумаб в связи с безуспешностью стандартного лечения, включающего и хирургический, и лучевой этап. В результате были излечены восемь из восьми больных, что является подтверждением высокой эффективности метода при незначительной токсичности этого препарата. Вывод авторов: пембролизумаб может быть использован в качестве лечебного средства для лекарственно-резистентной рецидивирующей ГТН с высокой эффективностью и относительно легкими нежелательными явлениями. Тем не менее необходимо собрать больше клинических случаев, и эффективность должна быть всесторонне оценена в сочетании с патологией и иммуногистохимическим исследованием [8].

Для формирования представления о перспективах иммунотерапии резистентных и рецидивирующих ГТН был проанализирован литературный материал, полученный в результате поиска в PubMed. Данные обзора подтвердили концепцию, что запрограммированная гибель клеток 1 (PD-1) и ее лиганды (PD-L1/2) экспрессируются в ГТН. В представленных публикациях есть информация об использовании только ингибиторов PD-1/PD-L1 в ГТН для 51 пациентки. Пембролизумаб представляет собой ингибитор анти-PD-1, используемый при химиорезистентных и рецидивирующих формах ГТН, с хорошим клиническим ответом. Другое исследование посвящено изучению опыта применения авелумаба — TROPHIMMUN. Авелумаб (моноклональное антитело, ингибирующее PD-L1) показал многообещающие результаты только у пациенток с ГТН, резистентной к монохимиотерапии. То есть речь идет о больных из группы низкого риска резистентности: из 15 пациентов восемь (53,3%) достигли устойчивой ремиссии, у одной женщины в последствии была нормальная беременность. Однако у больных из группы высокого риска с резистентностью к полихимиотерапии лечение авелумабом прекратили из-за тяжелой токсичности и прогрессирования заболевания. Авторы

высказывают мнение, что комбинация камрелизумаба и апатиниба также может представлять собой вариант лечения различных форм ГТН, рефрактерных к полихимиотерапии, или рецидивов. В результате анализа был сформулирован вывод о важности применения иммунотерапии в качестве новой стратегии лечения химиорезистентной и рецидивирующей ГТН [9, 10].

Нерезектабельная и резистентная к лекарственным препаратам гестационная трофобластическая неоплазия является фатальной, и иммунотерапия анти-PD-1 может спасти жизнь. Эффективность и благоприятный профиль токсичности пембролизумаба делают его более раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии.

Специалисты трофобластического центра Чаринг-Кросс в Лондоне провели анализ отдаленных результатов своего первого клинического опыта применения пембролизумаба в 2015 году у больных с резистентной и рецидивирующей ГТН (хориокарцинома, смешанная эпителиоидная опухоль и опухоль плацентарного ложа). Отдаленные результаты показали излеченность трех из четырех пациентов, у которых была достигнута маркерная ремиссия при иммунотерапии. Авторы сделали вывод о чрезвычайно важном внедрении данного метода лечения при резистентных и рецидивирующих ГТН, что позволит спасти жизни больным с крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее риск необратимого снижения фертильности из-за стойкого антитрофобластного иммунитета является проблемой, требующей дальнейшего изучения, прежде чем можно будет рекомендовать пембролизумаб или другие иммунотерапевтические препараты на более ранней стадии последовательности лечения.

Авторы заключили: применение пембролизумаба представляет собой важный новый подход к лечению резистентной к лекарственным средствам гестационной трофобластической неоплазии, который следует серьезно рассмотреть в этих условиях. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты и экспрессия HLA-G могут идентифицировать пациентов, отвечающих на такую терапию. Наш анализ экспрессии МНС предполагает, что пембролизумаб оказывает потенциальное влияние на другие типы клеток, помимо классически ограниченных Т-клеток [11].

Собственный опыт иммунотерапии у больных с резистентностью злокачественных трофобластических опухолей

В завершение обзора публикаций приводим собственный опыт иммунотерапии у больных с резистентностью ЗТО и с рецидивирующим течением болезни.

Впервые мы применили иммунотерапию у пациентки с четвертым рецидивом метастатической хориокарциномы в 2020 году. К настоящему времени иммунотерапия проводилась препаратом «Пемброриа» (пембролизумабом) девяти женщинам.

Возраст больных варьировал от 27 до 48 лет, составляя в среднем 39 лет. Исходом предшествующей беременности у шести пациенток явились роды, в трех наблюдениях — аборт. Время от завершения предшествующей беременности до манифестации болезни варьировало от двух месяцев до 18 лет. Распределение по стадиям болезни было следующим: I стадия установ-

лена в двух наблюдениях, II стадия — в одном наблюдении, III — в пяти, IV — у одной пациентки. У всех больных с распространенным процессом метастазы локализовались в легких, у одной женщины — дополнительно в головном мозге. По количеству баллов FIGO в трех наблюдениях риск оценивался в девять баллов, в остальных семи — от 13 до 16 баллов. При гистологическом исследовании в четырех наблюдениях верифицировали хориокарциному, в двух — эпителиоидную трофобластическую опухоль, в одном — трофобластическую опухоль плацентарного ложа, в одном — смешанную опухоль (ТОПЛ + ХК). В одном случае верификации опухоли не было.

Показанием к назначению иммунотерапии в трех наблюдениях явилась множественная лекарственная резистентность опухоли к нескольким линиям химиотерапии, в шести — рецидивирующее течение болезни.

В группе из трех больных с резистентностью опухоли у одной пациентки гистологической формой опухоли была хориокарцинома, у одной — ТОПЛ, у другой — смешанная опухоль (ТОПЛ + ХК). В одном наблюдении установлена I стадия, опухоль локализовалась в матке, в одном случае — II стадия (матка с вовлечением параметрия). В одном наблюдении у пациентки с IV стадией ХК практически все левое легкое было замещено опухолью с вовлечением плевры и средостения с поражением головного мозга (солитарный метастаз). Все больные на первом этапе подверглись стандартной химиотерапии (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР, ТР/ТЕ). В одном наблюдении потребовалось выполнение дополнительной гистерэктомии. Поскольку ремиссии достичь не удалось, начата иммунотерапия пембролизумабом (200 мг в/в каждые три недели). Проведено от шести до восьми курсов терапии лекарственным препаратом «Пемброриа». В результате иммунотерапии достигнута полная ремиссия в трех из четырех наблюдений у больных с резистентностью ЗТО. Четвертая пациентка с ТОПЛ, желающая сохранить фертильность, продолжает лечение, динамика положительная.

В группе из шести больных с рецидивирующим течением ЗТО диагностированы следующие гистологические варианты опухоли: хориокарцинома — в трех наблюдениях, ЭТО — в двух, у одной женщины опухоль не верифицирована. Исходно у двух пациенток установлена I стадия болезни, опухоль была локализована в матке. В четырех наблюдениях диагностирована III стадия (опухоль в матке + метастазы в легких). Все женщины на первом этапе лечения подверглись химиотерапии, трем пациенткам на этапе диагностики выполнены различные хирургические вмешательства (гистерэктомия — в одном наблюдении, в двух — лобэктомия легкого). В процессе стандартной химиотерапии (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР, ТР/ТЕ) у всех шести больных отмечался хороший клинический эффект, достижение ремиссии. Однако в сроки от трех до 12 месяцев диагностировали рецидивы болезни: в одном наблюдении — маркерный, в остальных — появление новых очагов ЗТО (матка, легкие, головной мозг, кости таза). Первая линия лечения рецидивов была представлена у четырех из шести больных высокодозной химиотерапией, достигнута маркерная ремиссия, затем — второй рецидив, вновь проводилась химиотерапия, выполнялось дополнительное хирургическое вмешательство по удалению рецидивной опухоли, а также лучевая терапия. Всего у этих четырех пациентов отмечалось от двух до четырех рецидивов. У трех больных мы исследовали экспрессию PDL-1 в опухоли, уровень экспрессии составил от 70 до 90%. После нескольких рецидивов всем

пациентам начата иммунотерапия пембролизумабом. В трех из четырех наблюдений в результате проведения иммунотерапии была достигнута маркерная ремиссия. У одной пациентки с диссеминированным процессом с поражением головного мозга достичь ремиссии не удалось — женщина умерла.

В двух наблюдениях выявлен первый рецидив: через восемь месяцев у одной больной — в матке, через два года у другой — солитарный метастаз в печени. Обе пациентки подверглись хирургическому лечению рецидива: одной была выполнена гистерэктомия, другой — резекция печени. В дальнейшем отмечалось снижение уровня ХГЧ (основного опухолевого маркера для ЗТО). Но в связи с плато маркера была начата иммунотерапия пембролизумабом, в результате которой достигнута полная ремиссия болезни.

Таким образом, к настоящему времени семь из 9 больных, подвергшихся иммунотерапии пембролизумабом, находятся в состоянии клинической ремиссии (сроки наблюдения — от двух месяцев до двух лет),

Литература/References

1. Мещерякова Л.А., Гасанбекова З.А., Кузнецов В.В. и соавт. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Влияние на течение болезни и прогноза. Медицинский оппонент. 2019; 1 (5): 31–36. [Meshcheryakova L.A., Gasanbekova Z.A., Kuznetsov V.V. et al. Errors in the malignant trophoblastic tumors diagnosis and treatment. Impact on the current of the disease and prognosis. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2019; 1 (5): 31–36. (In Russ.)].
2. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавт. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 70–80. [Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F. et al. Resistant trophoblastic tumors. Modern treatment options. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2021; 2 (14): 70–80. (In Russ.)].
3. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавт. Опыт лечения рецидивов злокачественных трофобластических опухолей. Российский онкологический журнал. 2020; 1 (25): 9–16. [Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F. et al. Experience of treatment of recurrence of malignant trophoblastic tumors. Russian Journal of Oncology. 2020; 1 (25): 9–16. (In Russ.)].
4. Zong L., Zhang M., Wang W. et al. PD-L1, B7-H3 and VISTA are highly expressed in gestational trophoblastic neoplasia. Histopathology. 2019; 75 (3): 421–430.
5. Lu B., Teng X., Fu G. et al. Analysis of PD-L1 expression in trophoblastic tissues and tumors. Hum. Pathol. 2019; 84: 202–212.
6. Veras E., Kurman R.J., Wang T.-L., Shih I.-M. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. Int. J. Gynecol. Pathol. 2017; 36 (2): 146–153.
7. Paspalj V., Polterauer S., Poetsch N. et al. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: a case report. Gynecol. Oncol. Rep. 2021; 24; 37: 100817.
8. Cheng H.Y., Yang J.J., Zhao J. et al. Preliminary study of PD-1 inhibitor in the treatment of drug-resistant recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2020; 55 (6): 390–394.
9. Mangili G., Sabetta G., Cioffi R. et al. Current evidence on immunotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Cancers (Basel). 2022; 14 (11): 2782.
10. Soper J. Гестационная трофобластическая болезнь. В кн.: Дисай Ф. Дж., Крисман У.Т., ред. Клиническая онкогинекология М.: Практическая медицина, 2012. Т. 2: 180–221. [Soper J. Gestational trophoblastic disease. In: Disai F.J., Crisman W.T., ed. Clinical Oncogynecology. Moscow: Practical Medicine, 2012. Vol. 2: 180–221. (In Russ.)].
11. Ghorani E., Kaur B., Fisher R.A. et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017; 390 (10110): 2343–2345.

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова: анализ обзора публикаций по теме, анализ собственного клинического материала, написание статьи; А.С. Жарова: сбор клинического материала, анализ литературных источников; А.А. Мещеряков: поиск литературных источников, перевод, анализ, написание статьи.

Authors contributions. L.A. Meshcheryakova: analysis of review of publications on the subject, analysis of own clinical material, article writing; A.S. Zharova: collection of clinical material, analysis of literature; A.A. Meshcheryakov: literature search, translation, analysis, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.03.2023.

Принята к публикации: 17.04.2023.

Article received: 14.03.2023.

Accepted for publication: 17.04.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Эксперт Минздрава России в диагностике и лечении трофобластических опухолей. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 444-24-24. E-mail: oregator@ronc.ru.

Алена Сергеевна Жарова, врач-онколог консультативного отделения ГБУ «Московская городская онкологическая больница

одна пациентка с резистентной ТОПЛ продолжает лечение данным препаратом. Следует подчеркнуть, что все эти больные относятся к группе крайне неблагоприятного прогноза ЗТО. Применение иммунотерапии позволило достичь ремиссии и сохранить жизнь абсолютному большинству пациенток из этой группы.

Выводы

Полученные нами результаты в дополнение к обзору зарубежных публикаций позволяют заключить: иммунотерапия пембролизумабом является сегодня новой стратегической линией в лечении резистентных злокачественных трофобластических опухолей и рецидивов болезни.

Важно продолжить внедрение в клиническую практику отечественного препарата «Пемброриа», что, несомненно, улучшит выживаемость больных с резистентными формами и рецидивами злокачественных трофобластических опухолей и сохранит им жизнь.

№ 62» ДЗМ. Адрес: 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. с 1-го по 30-е. Телефон: +7 (495) 536-01-00. E-mail: gob62@zdrav.mos.ru.

Андрей Альбертович Мещеряков, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной части ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России». Адрес: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а. Телефон: +7 (499) 246-44-09. E-mail: info@rcpcm.org.

AUTHORS INFORMATION

Mescheryakova Lyudmila Aleksandrovna, MD, PhD, Senior Research Associate, Chemotherapy Department № 3, National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation. Expert of the Russian Ministry of Health in the diagnosis and treatment of trophoblastic tumors. Address: 115478, Moscow, 23, Kashirskoye highway, Phone: +7 (499) 444-24-24. E-mail: operator@ronc.ru.

Zharova Alyona Sergeevna, Oncologist of the Consultative Department of the Moscow City Oncological Hospital № 62 of the Moscow City Health Department. Address: 143515, Moscow Region, Krasnogorsk city district, Istra village, 27, bld. 1–30. Phone: +7 (495) 536-01-00. E-mail: gob62@zdrav.mos.ru.

Mescheryakov Andrey Albertovich, MD, PhD, Deputy General Director on Medical Part of the Federal State Institution «Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russia». Address: 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya St. Phone: +7 (499) 246-44-09. E-mail: info@rcpcm.org.

УДК 616-006.04:578.827

Опыт применения противовирусного препарата растительного происхождения у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями

Э.Р. Довлетханова, к. м. н., В.Н. Прилепская, д. м. н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) представляют собой группу ДНК-вирусов, принадлежащих семейству *Papovaviridae*. Основной причиной манифестации онкологических заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, является персистенция вируса, создающего предпосылки для малигнизации клеток путем введения онкогена и блокады белков-супрессоров в клетках. Ведущую роль в процессе онкогенеза играют белки E6 и E7, кодируемые ДНК вируса. Возможность применения противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом позволяет влиять на жизненный цикл ВПЧ и предотвратить рецидивы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ДИСПЛАЗИЯ, E6, E7, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, РЕЦИДИВЫ, ПАНАВИР

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Опыт применения противовирусного препарата растительного происхождения у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 42–47.

UDC616-006.04:578.827

Experience with the Use of an Antiviral Drug of Plant Origin in Patients with HPV-associated Diseases

E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya

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

SUMMARY. Human papillomaviruses (HPV) are a group of DNA viruses belonging to the *Papovaviridae* family. The main reason for the manifestation of oncological diseases associated with HPV is the persistence of the virus, cell malignancy by introducing an oncogene and blockade of suppressor proteins in cells in order to disrupt the regulation of cell division. The leading role in the process of oncogenesis is played by the E6 and E7 proteins encoded by the DNA of the virus. The possibility of using antiviral drugs with an immunomodulatory effect makes it possible to influence the HPV life cycle and prevent relapses.

KEYWORDS: CERVICAL CANCER, DYSPLASIA, E6, E7, HUMAN PAPILLOMA VIRUS, RELAPSES, PANAVIR

FOR CITATION: Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Experience with the use of an antiviral drug of plant origin in patients with HPV-associated diseases. *Meditsinskiy opponent* = *Medical Opponent*. 2023; 2 (22): 42–47.

Введение

Известно, что вирус папилломы человека является основным возбудителем рака шейки матки (РШМ). В начале 1976 года было обнаружено, что определенные типы ВПЧ участвуют в развитии опухолей шейки матки (ШМ). Немецкий ученый Харальд цур Хаузен впервые показал устойчивую связь между ВПЧ-инфекцией и заболеванием путем идентификации, клонирования и секвенирования двух наиболее важных типов ВПЧ высокого риска (16 и 18) из образцов опухоли ШМ [1]. Последующие исследования установили, что ВПЧ также связан со значительным числом случаев рака полости рта, пищевода, аногенитальной области, а именно рака вульвы, влагалища, полового члена и ануса [2, 3]. Серия эпидемиологических исследований показала, что ДНК ВПЧ обнаруживается в подавляющем большинстве случаев РШМ [4].

Более 90% цервикальных интраэпителиальных неоплазий и 99% случаев рака шейки матки во всем мире опосредованы вирусом папилломы человека и подтверждаются положительным результатом ПЦР на ДНК ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) [5].

ВПЧ представляют собой группу небольших, безоболочечных, двухцепочечных ДНК-вирусов, принадлежащих к семейству *Papovaviridae* [6, 7]. Эта группа поражает не только людей, но и множество организмов в животном мире: от птиц до млекопитающих [8].

Внедрение скрининговых программ успешно снижает бремя заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией [9].

Вакцинация предотвращает развитие поражений шейки матки у женщин, которые еще не инфицированы вакциноспецифическими типами ВПЧ [10]. Профилактические вакцины, сконструированные с использованием вирусоподобных частиц, предотвращают развитие плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени тяжести (LSIL и HSIL) ШМ путем образования сильных нейтрализующих антител против капсидных антигенов L1 [11]. Наряду с этим было отмечено, что при CIN, неоплазии, ассоциированной с ВПЧ, инфицированные клетки не экспрессируют необходимый для адекватной защиты уровень капсидных антигенов (L1 или L2) [12].

Однако современные профилактические вакцины вряд ли будут эффективны для предотвращения прогрессирования заболевания при ранее существовавших поражениях, ассоциированных с ВПЧ. На сегодняшний день проходят клинические испытания несколько терапевтических вакцин на основе белков/пептидов, ДНК или клеток. Ожидается, что они будут лечить существующий рак, усиливая естественный иммунный ответ [13].

Особенности развития ПВИ

ВПЧ имеет приверженность к базальным клеткам многослойного плоского эпителия шейки матки. Трансформация и малигнизация клеток эпителия контролируются генами ВПЧ, кодирующими онкобелки E6 и E7.

При доброкачественных поражениях, связанных с ВПЧ, ДНК ВПЧ обычно располагается вне хромосом, тогда как при предраковых поражениях и раке ДНК ВПЧ интегрируется в геном хозяина. Внутри клетки-хозяина ДНК ВПЧ реплицируется синхронно с хромосомной ДНК. Базальные инфицированные клетки продолжают делиться, каждая из которых образует две дочерние. Одна клетка из пары в базальном слое выступает в качестве репозитория (хранилища) для дальнейшей репликации вируса. Другая мигрирует из базального слоя и подвергается дифференцировке, что приводит к активации поздней экспрессии генов, амплификации вирусных геномов и сборке вирионов, и в итоге «сбрасывается» с поверхности эпителия [14].

Приблизительно 90% ВПЧ-инфекций являются транзиторными и проходят спонтанно, не вызывая поражений, в течение одного-двух лет благодаря компетентной иммунной системе.

Данные различных когортных исследований показали, что средняя продолжительность инфекции составляет от четырех до двадцати месяцев, причем типы ВПЧ-ВР сохраняются дольше, чем ВПЧ-НР. Женщины, у которых развиваются хронические и персистирующие инфекции высокоонкогенными типами ВПЧ, подвергаются значительному онкогенному риску [14].

Развитие рака шейки матки разворачивается с нарастающей клеточной дисплазией, постепенно прогрессирующей от легкой CIN (CIN 1 / LSIL) до более тяжелых степеней неоплазии и микроинвазивных поражений (CIN 2 или CIN 3 / HSIL) и в итоге приводящей к инвазивному заболеванию [15]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) представляет собой гистологический диагноз, связанный с продолжающейся репликацией вируса и выделением вируса. CIN 1 в большинстве случаев спонтанно регрессирует. Подростки и молодые женщины демонстрируют более высокий уровень регрессии (свыше 90%) по сравнению со взрослыми женщинами (70–80%) [16]. Во время прогрессирования CIN 1 до поражений высокой степени (CIN 2/3) и инвазивного рака вирусная ДНК интегрируется в ДНК клетки-хозяина. Около 15–23% CIN 2 регрессируют ежегодно у взрослых женщин, и эта оценка может возрасти до 55% к четырем — шести годам. Около 0,2–4% случаев CIN 3 прогрессируют до инвазивной карциномы в течение 12 месяцев. При условии, что инвазия еще не произошла, весь этот ступенчатый предраковый процесс поражения обратим [17].

Вирус снижает способность к продукции α -, β - и γ -интерферонов. Наблюдается прогрессирующее снижение цитотоксического индекса НК-клеток, максимално выраженное при раке шейки матки, нарушается регуляция нуклеарного фактора (NF- κ B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В результате этого развиваются аутоиммунные процессы, воспаление, активируются иммуносупрессорные гены, что позволяет опухолевым клеткам уклоняться от адаптивного иммунитета, снижается активность IL18 — одного из основных иммунорегуляторных цитокинов, индуцирующих продукцию IFN γ . Белки — опухолевые супрессоры p53 и pRb деградируют и дестабилизируются из-за ферментативной посттрансляционной модификации (убиквитинирования) вирусными онкопротеинами E6 и E7 [18].

Все вышеперечисленные процессы способствуют развитию раковых поражений.

От момента инфицирования до прогрессирования в рак может пройти 10–20 лет. Но иногда — в течение года или двух лет (при прогрессировании таких процессов, как метилирование вирусной и клеточной ДНК, активация теломеразы, гормональные и иммуногенетические факторы).

В настоящее время при преинвазивных ВПЧ-ассоциированных поражениях, таких как генитальные бородавки и цервикальные неоплазии, лечение заключается в разрушении или иссечении пораженных тканей с помощью электрокоагуляции, криотерапии, лазерной абляции, конизации, эксцизии. Однако эти методы лечения не исключают возможность рецидива, поскольку не всегда устраняют основную причину — персистенцию ВПЧ.

Исследования показали участие иммунных механизмов в развитии ВПЧ-инфекции, что проявляется вторичным иммунодефицитом. Этот факт может служить обоснованием для применения в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний средств, обладающих иммуномодулирующим и неспецифическим противовирусным действием.

Одним из них является Панамир (зарегистрирован в России в 2001 году), оригинальный отечественный противовирусный препарат растительного происхождения. Он хорошо зарекомендовал себя в лечении не только ВПЧ-ассоциированных заболеваний, но и ряда патологических состояний, обусловленных другими вирусными инфекциями.

Препарат создан на основе учений о биологически активных веществах, которые содержатся в быстро делящихся клетках растений, обладающих барьерными (защитными) свойствами. Его основное действующее вещество представляет собой гексозный гликозид, выделенный и полученный из побегов *Solanum tuberosum* методом ферментативного гидролиза с последующей газожидкостной хроматографией, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот. На сегодняшний день представлены данные ряда исследований, которые доказывают положительные результаты использования Панамира при заболеваниях, ассоциированных с папиллома-вирусной инфекцией (ПВИ).

Препарат обладает цитопротективным действием, защищая клетки от воздействия вирусов. Способен тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводить к существенному снижению инфекционной активности вирусов, тем

самым усиливая защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями.

Индукция синтеза интерферона в организме, препарат повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Это приводит к существенному снижению инфекционной активности вируса [18].

Клинические испытания продемонстрировали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, пирогенного действия, а также хорошую переносимость препарата.

Была показана не только выраженная противовирусная, но и антибактериальная активность Панавира. В одном из исследований отмечено, что препарат в 4–8 раз усиливал секрецию АТФ и МИФ (фактор ингибирования миграции макрофагов) HL-60 клетками и определял его провоспалительную активность. Этот эффект был обусловлен активным фагоцитозом частиц Панавира клетками. Физиологическая основа провоспалительной активности препарата опосредована его индолсодержащими соединениями (ауксинами), действующими как растительный аналог серотонина [18].

Согласно инструкции, Панавир может назначаться как отдельно, так и в составе комплексных методов лечения. Раствор для внутривенного введения применяется по следующей схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа, пять инъекций на курс. Суппозитории ректальные вводят также трехкратно с интервалом 48 часов, далее — двукратно с интервалом 72 часа. Вагинальные — ежедневно в течение пяти дней. Панавир-гель применяют интравагинально и/или наружно ежедневно 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Некоторые авторы отметили эффективность включения препарата в комбинированное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний [19]. Полученные данные регистрируют купирование воспаления, усиление коллагеногенеза, повышение местного иммунитета, улучшение микроциркуляции и метаболизма, нормализацию водного и кислородного баланса. В результате применения препарата в экспериментальных исследованиях наблюдались повышение жизнеспособности инфицированных клеток и выраженная индукция синтеза интерферонов в организме, при этом уровень лейкоцитарного интерферона (ИНФ) увеличивался в 2,7–3 раза, что соответствовало терапевтическим дозам средств ИНФ. Сохранение повышенного уровня ИНФ отмечалось через 24 часа после введения Панавира [20].

В научно-поликлиническом отделении Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова накоплен опыт применения препарата у женщин с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ПВИ.

Цель исследования — оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями.

Пациенты и методы

Было обследовано 46 женщин, которые обратились в научно-поликлиническое отделение с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ. Для верификации диагноза использовались клинико-анамнестические, лабораторные и специальные методы обследования: сбор анамнестических дан-

ных, общий и гинекологический осмотр, микроскопическое исследование влагалищных выделений, цитологическое исследование (жидкостная цитология), расширенная кольпоскопия, молекулярно-биологические методы, в том числе мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени для определения 21-го типа ВПЧ, гистологическое исследование биопсийного материала. В дальнейшем группы пациенток с ASCUS и LSIL получали Панавир, 0,004%-ный раствор (5 мл), внутривенно по следующей схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие инъекции с интервалом 72 часа (всего пять инъекций на курс) в сочетании с влагалищными суппозиториями Панавир в течение десяти дней.

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин составил от 25 до 46 лет (средний возраст — 31,6 ($\pm 3,2$) года). Средний возраст наступления менархе — 12,7 ($\pm 1,5$) года. При первом обращении менструальный цикл назвали регулярным 43 пациентки (93,5%). У трех (6,5%) менструальная функция была нарушена (олигоменорея, дисменорея). О раннем начале половой жизни (до 18 лет) сообщили 32 (69,6%) пациентки. Все женщины вели активную половую жизнь. Число сексуальных партнеров — от одного до семи. Курили 24 пациентки (52,2%). Жалобы на патологические выделения из влагалища предъявляли 39 женщин (84,8%). У 41 (89,2%) пациентки обнаружены инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): хламидиоз, уреаплазменная инфекция, трихомоноз, вирус простого герпеса. Анализ анамнестических данных показал, что к наиболее значимым факторам риска поражения эпителия шейки матки у обследованных женщин относились раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров (>4), ИППП, курение.

Результаты цитологического исследования интерпретировались с помощью классификации Бетесда (2014). Кольпоскопическая картина оценивалась на основании Международной классификации кольпоскопических терминов, рекомендованной 14-м Всемирным конгрессом Международной федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011).

По результатам цитологического исследования хронический цервицит, негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности процессы (NILM) установлены у 9 пациенток (19,6%), атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS) — у 12 (26,1%), интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion — LSIL) — у 16 (34,7%), высокой степени тяжести (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions — HSIL) — у 9 (19,5%).

Всем женщинам проведено обследование на ВПЧ методом мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени для количественного определения и типирования ВПЧ.

Наиболее встречаемым типом ВПЧ также был ВПЧ 16 — он определялся у 41,3% пациенток. В группе женщин с цервицитом ВПЧ 16-го типа выявили у одного человека (2,2%); ASCUS — у 4 (8,7%), в группе с LSIL — у 5 (10,8%), в группе HSIL — у 9 (19,5%). ВПЧ ВР встречались чаще в группе жен-

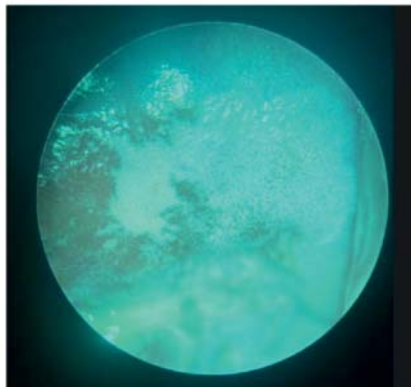
Рисунок 1. Кольпоскопия, уксусная проба. Аномальная кольпоскопическая картина — слабовыраженные изменения (ASCUS). Собственное наблюдение

Figure 1. Colposcopy, vinegar test. Abnormal colposcopic picture — weakly expressed changes (ASCUS). Own observation



Рисунок 2. Кольпоскопия, уксусная проба, зеленый светофильтр. Аномальная кольпоскопическая картина — выраженные изменения (CIN 2). Собственное наблюдение

Figure 2. Colposcopy, vinegar test, green light filter. Abnormal colposcopic picture — marked changes (CIN 2). Own observation



щин с HSIL. У 24 (52,2%) пациенток выявлено сочетание нескольких типов ВПЧ.

Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выделило 12 ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59) (группа 1), ассоциированных с раком шейки матки. Они относятся к одной эволюционной ветви папилломавирусов групп А9, А7, А5, А6. Тринадцать дополнительных типов ВПЧ были классифицированы как вирусы возможного канцерогенного риска — группа 2В (ВПЧ 26, 69, 82, 30, 53, 66, 70, 85, 97, 67) — на основе их филогенетического родства с группой 1, а также ВПЧ 34, 73 (А11), за исключением ВПЧ 68-го типа, который был внесен в группу вероятного канцерогенного риска — 2А.

Канцерогенный потенциал того или иного типа ВПЧ является определяющим фактором для прогнозирования течения ПВИ.

При расширенной кольпоскопии более выраженные изменения диагностированы у пациенток

с LSIL и HSIL, что, как известно, коррелирует с глубиной поражения шейки матки (рис. 1, 2).

Женщинам с хроническим цервицитом, ASCUS (n = 21) был назначен 0,004%-ный раствор Панавира (5 мл) внутривенно по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие инъекции с интервалом 72 часа (всего пять инъекций на курсе), а также по одному влагалитному суппозиторию Панавира один раз в сутки в течение десяти дней. Контрольное обследование с определением ВПЧ и вирусной нагрузки (ПЦР в режиме реального времени) и цитологическим исследованием проводилось через шесть месяцев. Вирусная нагрузка снизилась у 15 пациенток (78,9%), полная элиминация ВПЧ наблюдалась у шести человек (31,5%). У 12 женщин с ASCUS в результате контрольного цитологического обследования патологических изменений не обнаружено (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy — NILM). Побочных эффектов при применении препарата отмечено не было.

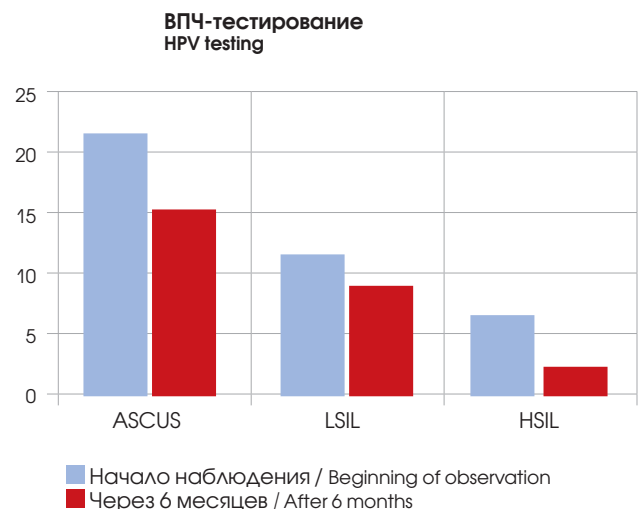
Одиннадцати пациенткам из группы с LSIL был также назначен 0,004%-ный раствор Панавира (5 мл) внутривенно по вышеуказанной схеме. Контрольное обследование с определением ВПЧ и вирусной нагрузки (ПЦР в режиме реального времени) и цитологическим исследованием, проведенное через шесть месяцев, показало следующие результаты: у 6 женщин цитологическое заключение соответствовало норме — NILM, у одной — ASCUS, у четырех — LSIL. Снижение вирусной нагрузки наблюдалось в девяти случаях, полная элиминация ВПЧ — у трех пациенток.

Девяти женщинам с HSIL были проведены конизация шейки матки и выскабливание цервикального канала в соответствии с клиническими рекомендациями [21, 22]. По результатам исследования гистологическое заключение соответствовало у четырех пациенток CIN 2, у 5 — CIN 3. Инвазии не было выявлено ни у одной женщины.

После конизации шейки матки шести пациенткам из группы HSIL назначен 0,004%-ный раствор Панавира (5 мл) внутривенно по указанной схеме, всего на курс 5 инъекций.

Рисунок 3. ВПЧ-тестирование у пациенток до применения панавира и через 6 месяцев после этого

Figure 3. HPV testing in female patients before and 6 months after Panavir administration



Через 6 месяцев, согласно протоколу ведения женщин с HSIL, был взят котест (цитологическое исследование и ВПЧ-тест). По данным полученных результатов, цитологическое заключение соответствовало NILM у всех пациенток, ВПЧ-тестирование выявило присутствие ВПЧ ВР в двух случаях (16-й и 31-й типы) (рис. 3).

Наблюдение за этой группой женщин продолжается.

Основным посылом для назначения противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием у данной группы пациенток является профилактика рецидивов дисплазии шейки матки.

Эта группа женщин продолжает наблюдаться в соответствии с клиническими рекомендациями.

Выводы

Роль персистирующей ВПЧ-инфекции как необходимой причины развития рака шейки матки на сегодняшний день, безусловно, доказана. Это привело к разработке способов профилактики, а именно к вакцинации как основного метода профилактики ПВИ и заболеваний, ассоциированных с ней. Высокоэффективной профилактической стратегией является скрининг: ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование соскобов с ШМ. Результаты исследований свидетельствуют о том,

что определение вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени диагностически предпочтительно для раннего выявления патологии шейки матки. В большинстве случаев, в том числе при тяжелой степени поражения эпителия ШМ, обнаруживается ВПЧ высокого онкогенного риска, которые играют ключевую роль в развитии предраковых заболеваний и РШМ. Известно, что далеко не всегда происходит полная элиминация ВПЧ после деструктивных и эксцизионных методов лечения, поэтому проблема рецидивов стоит по сей день достаточно остро. Этот факт дает посыл для разработки иммунотерапевтических подходов и препаратов, обладающих противовирусной активностью.

Панавир следует рассматривать как эффективное противовирусное лекарственное средство с иммуномодулирующей активностью и рекомендовать его для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Среди преимуществ препарата — хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Учитывая особенности развития ПВИ, применение оригинального российского противовирусного препарата растительного происхождения Панавир в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки эффективно и патогенетически обоснованно, уменьшает риск персистенции ВПЧ и вероятность рецидива.

Литература/References

- Zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996; 1288: F55–F78.
- Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A. et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer.* 2017; 123 (13): 2404–12.
- Longworth M.S., Laimins L.A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68: 362–372.
- Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189: 12–19.
- Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Russian Federation. Summary Report 17. June 2019.
- Asiaf A.; Ahmad Sh.T., Mohammad Sh.O., Zargar M.A. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *European Journal of Cancer Prevention.* 2014; 23 (3): 206–224.
- Kenter G.G., Welters M.J.P, Valentijn A.R.P.M. et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1838–1847.
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Франкевич В.Е. и соавт. Результаты генотипирования вируса папилломы человека у женщин репродуктивного возраста, вакцинированных от вируса папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 114–119. [Gusakov K.I., Nazarova N.M., Frankevich V.E. et al. Results of human papilloma virus genotyping in women of reproductive age vaccinated against human papilloma virus. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 9: 114–119. (In Russ.)].
- Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. Merck Sharp; Dohme. August 2019. Available at: <https://www.msmanuals.com/home/infections/immunization/human-papillomavirus-hpv-vaccine>.
- Mo Y., Ma J., Zhang H. et al. Prophylactic and therapeutic HPV vaccines: current scenario and perspectives. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 909223.
- Oakeshott P., Aghaizu A., Reid F. et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ.* 2012; 344: e4168.
- Marks M., Gravitt P.E., Gupta S.B. et al. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. *J. Infect. Dis.* 2011; 204: 1505–1513.
- Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16 (1): 1–17.
- Ferrall L., Lin K.Y., Roden R.B.S. et al. Cervical cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin. Cancer. Res.* 2021; 27 (18): 4953–4973.
- Cobos Ch., Figueroa J.A., Mirandola L. et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (5): 383–401.
- Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Бурменская О.В. и соавт. Персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акушерство и гинекология.* 2018; 12: 104–110. [Sycheva E.G., Nazarova N.M., Burmenskaya O.V. et al. Persistence of HPV of high oncogenic risk and other molecular and genetic predictors of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 12: 104–110. (In Russ.)].
- Šarenac T., Mikov M. Cervical cancer, different treatments and importance of bile acids as therapeutic agents in this disease. *Front. Pharmacol.* 2019; 10:484.
- Stovbun S.V., Kalinina T.S., Zlenko D.V. et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2021; 182: 743–749.
- Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С. и соавт. Комплексное лечение больных с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией с использованием кавитированного раствора Панавира. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 5: 71–74. [Kononova I.N., Oboskalova T.A., Voroshilina E.S. et al. Complex treatment of patients with HPV-associated cervical intraepithelial

- neoplasia using cavitated Panavir solution. The Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 5: 71–74. (In Russ.).
20. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н., Минаева Е.А. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2018; 26 (3): 50–53. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N., Minaeva E.A. Efficiency and acceptability of HPV-associated cervical diseases treatment using a nonspecific antiviral drug of plant origin. Effective pharmacotherapy. Endocrinology. 2018; 26 (3): 50–53. (In Russ.)].
 21. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Министерство здравоохранения РФ. Год утверждения (частота пересмотра): 2020. [Clinical guidelines. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and cervical ectropion. Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval (revision frequency): 2020. (In Russ.)].
 22. Добракачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). Москва, 2017. [Benign and precancerous cervix diseases from the position of cancer prevention. Clinical guidelines (diagnostic and management protocols). Moscow, 2017. (In Russ.)].

Вклад авторов. Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редакция текста.

Authors contributions. E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.03.2023.

Принята к публикации: 10.05.2023.

Article received: 30.03.2023.

Accepted for publication: 10.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением*.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department*.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, MD, PhD, Professor, Head of the Scientific-Polyclinic Department*.

* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

ПАНАВИР®

Механизм позволяет напрямую воздействовать на вирус¹

Хорошая переносимость²

Широкий спектр действия

Комплексный подход в лечении герпеса и ВПЧ: местные и системные формы препарата Панавир®

- В 1,2 – 2 раза раза уменьшилась продолжительность проявления герпеса (рецидивов) по сравнению с данным до лечения³
- У 82,8 пациентов процентов увеличилась длительность периода без симптомов герпеса в 1,5–2 раза⁴
- У 95,8% отмечено отсутствие симптомов ВПЧ после лечения⁵



Противовирусный препарат растительного происхождения

Разрешен беременным со II триместра²



panavir.ru
8 800 555 222 9

1 «Совершенствование терапии цитомегаловирусной инфекции у мужчин», Н.И. Чернова, Ю.Н. Перламутов, С.В. Стовбун, «Клиническая дерматология и венерология», №3, 2016 г.

2 Инструкция по применению лекарственного препарата Панавир® раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл, рег. номер Р N000299/02.

3 «Современный подход к терапии рецидивирующей генитальной герпетической инфекции», Ю.Н. Перламутов, Н.И. Чернова, «Врач», 2010 г.

4 «Противовирусная терапия при рецидивирующем генитальном герпесе», П.А. Абакарова, Э.Р. Давлетханова, «Гинекология», 2014 г.

5 «Генитальные кондиломы: терапия и профилактика», С. Роговская, Н. Подзолкова, А. Оламова, «Врач», 2010 г.

Вирусные хрипы у детей. Прогноз и лечение

Д.Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены современные данные о причинах вирусных хрипов / свистящего дыхания у детей младшего возраста. Основное внимание уделено клиническим фенотипам и лечению хрипов, связанных с рино- и респираторно-синцитиальными вирусами. Отдельно рассмотрен вопрос об иммунопрофилактике респираторно-вирусной инфекции с помощью паливизумаба у групп риска. По последним данным, этот препарат наиболее эффективен у детей без атопии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ХРИПЫ, РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫЙ ВИРУС, РИНОВИРУС, БРОНХИОЛИТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ПАЛИВИЗУМАБ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мачарадзе Д.Ш. Вирусные хрипы у детей. Прогноз и лечение. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 48–53.

Viral Wheezing in Children. Prognosis and Treatment

D.Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY. The review presents current data on the causes of viral wheezing / wheezing in young children. The focus is on clinical phenotypes and the treatment of wheezing associated with rhino- and respiratory syncytial viruses. The issue of immunoprophylaxis of a respiratory viral infection with palivizumab in children at risk is considered separately. Palivizumab appears to be most effective in children without atopy.

KEYWORDS: RECURRENT WHEEZING, RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS, RHINOVIRUS, BRONCHIOLITIS, BRONCHIAL ASTHMA, TREATMENT, PALIVIZUMAB

FOR CITATION: Macharadze D. Sh. Viral wheezing in children. Prognosis and treatment. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 48–53.

Введение

Вирусные инфекции дыхательных путей уже давно определены как наиболее частый триггер острых эпизодов хрипов и свистящего дыхания, особенно у детей раннего возраста. Так, более чем у 80% поступивших в отделение неотложной помощи младенцев с хрипами в назальных мазках были обнаружены различные респираторные вирусы [1]. Установлено также, что около 50% дошкольников имеют в анамнезе эпизоды вирусиндуцированного свистящего дыхания в первые годы жизни. По сравнению с детьми старшего возраста они в два раза чаще попадают в отделения неотложной помощи и почти в три — в стационары [2, 3].

Независимо от возбудителя, с возрастом распространенность рецидивирующих хрипов у грудных детей имеет четкую тенденцию к уменьшению и достигает 25–43% в 4–6 лет. Большинство таких эпизодов в первые годы жизни связано с риновирусом человека (РВ) и респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Примечательно, что РСВ является наиболее частой причиной появления свистящих хрипов у младенцев. Тогда как у детей старшего возраста и взрослых основным пусковым механизмом служит РВ.

Провоцируя возникновение рецидивов свистящих хрипов в раннем возрасте, респираторные вирусы у некоторых больных способствуют повышению риска развития бронхиальной астмы (БА). Особенно такая связь ранее была обнаружена с РВ/РСВ-инфекциями. Причем они по-разному участвуют в патогенезе БА: РСВ с большей вероятностью вызывает БА у младенцев без атопии в анамнезе, тогда как РВ — у детей с уже развившимся аллергическим фенотипом.

По другим данным, эпизоды свистящих хрипов, вызванные РВ/РСВ, не являются причиной развития БА в подростковом возрасте [3].

Респираторные вирусы могут инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать острый бронхит и/или бронхиолит. В этиологии обоих заболеваний участвуют в основном вирусы гриппа, РВ, РСВ и бактериальные патогены, которые передаются человеку воздушно-капельным путем и при контакте с инфицированным лицом. РСВ является возбудителем примерно в 80% случаев, за ним следуют риновирус, аденовирус, метапневмовирус и бокавирус человека. Пик заболеваемости приходится на младенцев в возрасте от трех до шести месяцев. Особенно тяжело бронхиолит, вызванный РСВ, может протекать у недоношенных детей.

Замечено, что рецидивирующие хрипы часто возникают у грудных пациентов, которые ранее в анамнезе имели случаи бронхиолита. В более позднем возрасте такие дети имеют повышенный риск развития БА и аллергического ринита, особенно если им требовалась госпитализация [4]. Исследование «случай — контроль», проведенное в Швеции у пациентов с тяжелым бронхиолитом РСВ-этиологии и без него, подтвердило высокий риск развития персистирующей аллергической астмы в 18 лет [4].

По данным метаанализа L. Liu и соавторов, который включал 15 оригинальных статей, РВ-индуцированное свистящее дыхание в первые 3 года может быть связано с последующим развитием БА [5]. Причем у детей, имеющих в анамнезе именно РВ-индуцированный бронхиолит, риск развития БА был в 4 раза выше [6].

В двух недавних метаанализах также подтверждена тесная связь БА с рецидивирующими сви-

стящими хрипами и бронхиолитом, вызванными РВ/РСВ-инфекциями у грудных пациентов [7].

Последний из них, проведенный G. Wang и соавторами, включал 33 исследования, которые позволили получить убедительные доказательства о роли РВ и РСВ при БА в различных подгруппах детей [7].

В связи с этим большой интерес представляют два проспективных исследования, включающие катamnестическое наблюдение за пациентами, госпитализированными во младенчестве с диагнозом «бронхиолит» [8, 9]. Сообщается о заболеваемости БА в возрасте 17–20 лет у 43% человек с анамнезом бронхиолита по сравнению с 15% в контроле [8]. В другом исследовании в возрасте 25–30 лет таких пациентов было 35% [9].

Однако до конца неясно, способствует ли перенесенная во младенчестве РСВ-инфекция развитию БА или же она является маркером заболевания.

Кроме того, РСВ — наиболее частая причина возникновения инфекции нижних дыхательных путей среди младенцев и детей во всем мире. В целом РСВ-инфекция у пациентов первых трех лет жизни связана с транзиторными рецидивирующими хрипами, снижением функции легких и, возможно, с аллергической сенсibilизацией.

Так, в Германии E. Sallard и соавторы выявили положительный результат теста на РВ / энтеровирус человека у 56% больных с БА, у 50% — с хрипами, у 66% — с атопией. И лишь в 14% случаев обнаружили РСВ [10]. Пациенты с БА, имеющие сенсibilизацию к клещам домашней пыли, были достоверно чаще восприимчивы к РВ-инфекции.

Между тем после недавних открытий новых вирусов (бока-, корона- или метапневмовирусы) оказалось, что и они могут приводить к усилению свистящих хрипов и даже к увеличению выраженности симптомов БА. Например, в Испании из ранее госпитализированных 80 младенцев с бронхиолитом, вызванным бокавирусом человека, метапневмо- и РСВ-инфекциями, у всех инфицированных бокавирусом в возрасте 5–7 лет развились рецидивирующие свистящие хрипы, из которых 50% имели в будущем БА [11]. Сходство клинических симптомов острой инфекции, спровоцированной метапневмовирусом, с РСВ-инфекцией указывает на возможную связь также данного вируса с развитием БА в долгосрочной перспективе.

Есть сообщения о том, что коронавирус NL63 (а не метапневмовирус человека) вызывает БА в возрасте 6 лет. Роль самой SARS-CoV-2-инфекции в обострении БА у взрослых больных противоречива, тогда как, напротив, большинство детей с БА, инфицированных COVID-19, во время пандемии оставались бессимптомными (или же проявления заболевания не были столь тяжелыми) [12]. Возможно, это объясняется более высокой экспрессией генов, связанных с CD147 и ACE2, обнаруженной в разных типах образцов (кровь, ткань) у пациентов с БА.

Свистящие хрипы и астма

Рецидивы свистящих хрипов представляют дилемму для педиатров и аллергологов: это не дебют БА у ребенка? Как известно, распространенность астмоподобных симптомов особенно высока у детей дошкольного возраста.

Для ответа на этот вопрос исключительно важное значение имеют прогностические критерии. Среди

них исследователи наиболее значимым считают частоту эпизодов хрипов / свистящего дыхания у детей в возрасте от двух до шести лет, но менее — среди младшего возраста (что можно объяснить трудностями обнаружения хрипов у младенцев).

Так, еще в 1995 году F. Martinez и соавторы эпизоды персистирующих хрипов в сочетании с наследственной отягощенностью по БА определили как надежный предиктор наличия БА у таких пациентов к шести годам [13]. Проспективно изучив данные 1246 новорожденных за период с 1980 по 1984 год, исследователи описали несколько паттернов хрипов (или фенотипов) и установили, что большинство не имело хрипов к шести годам (51,5%), у 20% они отмечались только до трех лет (транзиторные ранние хрипы). У остальных детей хрипы сохранялись до шести лет (персистирующие свистящие хрипы, 14%) или впервые появились в возрасте четырех — шести лет (поздние хрипы, 15%).

Спустя четверть века S. Oksel и соавторы опубликовали исследование, в котором у 7719 участников выявили 5 фенотипов хрипов с рождения до подросткового возраста: никогда / нечастый хрип (52,1%); раннее начало / дошкольный возраст (23,9%); раннее начало / средний школьный возраст (9%), постоянные (7,9%) и поздние хрипы (7,1%). Иными словами, более половины детей не имели в дальнейшем хрипов. Однако пациентов с постоянными и поздними хрипами было вдвое меньше по сравнению с данными F. Martinez и соавторов [14]. Также у детей со всеми фенотипами, кроме первого, наблюдались более высокие шансы на наличие БА (особенно сильно выражено это в когорте с постоянными хрипами), что сопровождалось значительным снижением показателей функции легких в школьном возрасте.

По данным O. Savenije и соавторов, промежуточные, поздние и персистирующие свистящие хрипы с высокой вероятностью связаны с диагнозом БА у таких пациентов к восьми годам, особенно при обнаружении сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам [15].

Интересно отметить, что в реальной практике встречаются две клинические модели хрипов: эпизодические вирусные, которые отмечаются только во время инфекций дыхательных путей, и так называемые мультитриггерные [16]. Как правило, эпизодические вирусные хрипы появляются у младенцев и дошкольников, реже — у детей старшего возраста и взрослых. Проспективные исследования подтверждают, что с возрастом большая доля детей с обоими фенотипами свистящих хрипов наблюдается без симптомов, однако часть с мультитриггерными хрипами, напротив, имеет тенденцию к их сохранению.

Более того, мультитриггерные хрипы нередко считают ранней формой атопической БА, поскольку они связаны с другими факторами: экспозицией аллергенов, наличием коморбидных аллергических заболеваний, плохой переносимостью физической нагрузки и т. п. Появление частого ночного кашля, одышки и чувства стеснения в груди у детей с такими хрипами может свидетельствовать о формировании БА.

Однако не все так однозначно: модели хрипов у маленьких пациентов меняются с течением времени, а симптомы и ответ на лечение ограничивают клиническую ценность такого разделения [16].

Клиницисты отмечают, что тяжесть свистящих хрипов и частота их эпизодов — это два наиболее важ-

Таблица 1. Модифицированный индекс прогнозирования астмы (mAPI)

Table 1. Modified asthma prediction index (mAPI)

Основные критерии Major criteria	Малые критерии Small criteria
Астма у родителей (диагностированная врачом) Asthma in parents (diagnosed by a doctor)	Эозинофилы в крови ($\geq 4\%$) Eosinophils in the blood ($\geq 4\%$)
Атопический дерматит (диагностированный врачом) Atopic dermatitis (diagnosed by a doctor)	Сенсибилизация к пищевым аллергенам (молоко, яйцо или арахис) Sensitization to food allergens (milk, eggs, or peanuts)
Сенсибилизация к аэроаллергенам Sensitization to aeroallergens	Свистящее дыхание, не связанное с простудой Wheezing not related to a cold

ных критерия, которые, по-видимому, являются самыми сильными предикторами в прогнозе развития БА.

Вместе с тем не существует клинически доступного диагностического инструмента, позволяющего отличить симптомы БА у детей с транзиторными хрипами в дошкольном возрасте. Такой прогностический метод имеет исключительно важное значение для улучшения терапии, особенно у пациентов раннего возраста со свистящим дыханием, чтобы избежать чрезмерного лечения у тех, кто перерастает свои симптомы, и недостаточного — в отношении тех, у кого на самом деле оказывается астма.

Большинство больных, у которых в течение первых двух десятилетий жизни была диагностирована БА, в дошкольном возрасте имели рецидивирующие эпизоды свистящего дыхания, что позволяет предположить о наличии БА за годы до постановки диагноза заболевания.

Учитывая преходящий характер астмоподобных симптомов в раннем возрасте, клиницисты считают оценку клинических предикторов БА в школьном возрасте более предсказуемой у детей в 4–5 лет [16, 17].

В качестве альтернативы было разработано несколько моделей, помогающих врачам выявить у детей раннего возраста с респираторными симптомами повышенный риск развития БА, — так называемые клинические индексы (или правила прогнозирования.) Среди них наиболее часто в литературе встречается (модифицированный) индекс прогнозирования астмы (mAPI), в том числе в документе GINA (табл. 1) [17, 18].

Как показал недавно проведенный систематический обзор D. Kothalawala и соавторов, существует 26 моделей прогнозирования БА у детей в школьном возрасте, однако ни одна из них не была широко внедрена в стандартную клиническую практику, а их прогностическая значимость является только низкой или умеренной (диапазон AUC: 0,62–0,83).

Клиника

РВ-инфекция может проявляться круглый год, с пиком заболеваемости поздней осенью и ранней весной. Эпидемии РСВ носят сезонный характер (их начало обычно приходится на позднюю осень / середину зимы), длятся в среднем 5–6 месяцев. Повторное заражение РСВ происходит часто в течение первых нескольких лет жизни, а затем каждые 3–10 лет — с тенденцией к уменьшению тяжести

симптомов. К двум годам 100% детей имеют в анамнезе перенесенную РСВ-инфекцию, из них около 20% нуждаются в амбулаторной медицинской помощи, 2–3% — в госпитализации из-за вызванного РСВ бронхиолита или пневмонии.

РВ провоцирует широкий спектр заболеваний: от бессимптомных до тяжелых инфекций, требующих стационарного лечения. Характерными являются симптомы со стороны как верхних (лихорадка, ринорея, заложенность носа, кашель), так и нижних дыхательных путей, особенно у пациентов раннего возраста (бронхиолит или пневмония, а также обострение БА).

РСВ-инфекция в большинстве случаев протекает бессимптомно или в легкой форме. Однако для некоторых категорий больных она представляет особую опасность из-за риска развития апноэ или бактериальной инфекции (дети с недоношенностью, с врожденными пороками сердца, с бронхолегочной дисплазией, иммунодефицитом и нервно-мышечными расстройствами).

При диагностике бронхолегочной дисплазии следует учитывать такие важные факторы, как наличие в анамнезе сообщений о необходимости в кислородной поддержке или аппарате ИВЛ.

Важными клиническими особенностями РВ-индуцированных хрипов являются: более старший возраст, наличие в анамнезе рецидивов свистящих хрипов и аллергической сенсибилизации по сравнению с теми, у кого хрипы были вызваны РСВ. Генетическая предрасположенность и атопия также могут с высокой вероятностью предсказать развитие у них БА впоследствии.

Однако при выявлении хрипов у детей следует исключить другие причины, при которых они наблюдаются: например, трахеомалиацию, микроаспирацию и ГЭРБ, инфекции.

Бронхиолиты определяют как первый эпизод острой инфекции нижних дыхательных путей, характеризующийся кашлем, одышкой и диффузными хрипами при аускультации. Фактически РСВ остается наиболее важным этиологическим агентом, вызывающим бронхиолит у детей в возрасте 0–6 месяцев, тогда как другие респираторные вирусы обнаруживаются чаще у пациентов старшего возраста. Клинические проявления бронхиолита различаются в зависимости от возраста. Как правило, у младенцев до 6 месяцев он протекает более тяжело, с повторными эпизодами свистящих хрипов [19].

Сначала при бронхиолите у ребенка появляются насморк и заложенность носового дыхания (1–3 дня), затем — постоянный кашель и тахипноэ с втяжением грудной клетки, хрипы (дистанционные и/или выслушиваемые при аускультации грудной клетки с двух сторон), повышение температуры (примерно в 30% случаев, обычно до 39 °С), снижение/отсутствие аппетита (как правило, на 3–5-й день болезни). Свистящее дыхание — характерный признак бронхиолита, но необязательный. Кашель может длиться до трех недель. Грозным симптомом является апноэ (особенно у детей в возрасте до 6 недель). У некоторых младенцев бронхиолит может осложниться дыхательной недостаточностью, характеризующейся раздуванием крыльев носа, тахипноэ (частота дыхания — более 70 вдохов в минуту), с участием мышц живота, вялостью ребенка.

Как отмечают клиницисты, у детей с этим заболеванием в возрасте старше 6 месяцев более вероятно наличие вирусиндуцированного хрипа или

первого эпизода БА. Также первый эпизод бронхиолита может быть началом БА [19].

На вероятность развития БА влияет возраст ребенка. Так, X. Wang и соавторы показали, что первичная РСВ-инфекция в возрасте 6–23 месяцев связана с повышенным риском развития БА и хрипов по сравнению с первичной инфекцией в возрасте 0–6 месяцев [20].

В другом исследовании сообщается, что частота госпитализаций по поводу БА была в 2–7 раз выше у детей, госпитализированных с РСВ в возрасте от 6 месяцев, по сравнению с госпитализированными в возрасте 0–6 месяцев.

Согласно недавнему метаанализу, у пациентов с РВ-бронхиолитом чаще развивались рецидивирующие хрипы и БА, чем у группы с РСВ-бронхиолитом ($p < 0,01$). Причем из трех видов (А, В и С) заболевания, вызванное РВ-С, было связано с самым высоким риском возникновения вирусных хрипов и БА у детей дошкольного возраста.

Вирусы играют важную роль также в сезонных обострениях БА. Клинические проявления астмы у детей весьма разнообразны, особенно сложно диагностировать ее у пациентов до 5 лет. Для этого следует учитывать ряд объективных маркеров: тяжесть и частоту симптомов, включая связь обострений заболевания с вирусной инфекцией (часто), сенситизацию к аэроаллергенам и эозинофилию в крови. В то же время хрипы, одышку, кашель и стеснение в груди дети могут иметь в изолированном виде (например, только кашель) или в комбинации, а симптомы бывают прерывистыми или постоянными.

При наличии у ребенка рецидивирующих хрипов, особенно в случаях семейной отягощенности по БА, следует предположить диагноз вирусных хрипов или дебют БА, а не бронхиолита. Необходимо рассмотреть диагноз пневмонии, если у пациента высокая температура (более 39 °C) или в легких сохраняются локальные хрипы.

Диагностика

Для подтверждения диагноза бронхолегочной дисплазии рентгенографию органов грудной клетки можно проводить детям в возрасте 28 дней и старше. При бронхиолите эксперты Великобритании не рекомендуют назначать рентген грудной клетки, в том числе для определения потребности в антибиотиках, поскольку изменения на рентгенограмме могут имитировать картину пневмонии. Если же ребенку показана интенсивная терапия, использование рентгена грудной клетки является оправданным.

По показаниям детям с хрипами назначают дополнительное обследование (например, тесты на аллергию). Спирометрию, включая пробу с бронхолитатором, следует проводить для подтверждения диагноза пациентам старше 6 лет.

Эозинофилия в периферической крови может указывать на обострение БА, в том числе у детей дошкольного возраста с рецидивирующими хрипами.

Лечение

Лечение бронхиолита зависит от степени тяжести заболевания. В большинстве случаев детей с этим заболеванием можно лечить дома, используя симптоматические препараты по показаниям (НПВП, например ибупрофен) и регидратацион-

ную терапию. Если ребенок не может самостоятельно принять достаточное количество жидкости внутрь, ее вводят через назо- или орогастральный зонд. В условиях стационара назначают внутривенные изотонические жидкости, особенно при появлении признаков дыхательной недостаточности, а также кислородотерапию.

Вероятно, использование бронхолитиков будет иметь лучший эффект при фенотипе, наиболее тесно связанном с БА: это дети в возрасте старше 6 месяцев; имеющие в анамнезе БА и атопический дерматит, с эпизодами свистящего дыхания при РСВ/РВ-инфекциях и иммунным ответом Т2-типа воспаления.

Более оправдано назначение β2-агониста короткого действия через спейсер (2–4 вдоха три раза в первый час и повторно), как это рекомендуют эксперты GINA, поскольку данный метод наиболее эффективен и имеет меньше побочных эффектов, чем небулайзерная терапия.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) показаны при умеренной и тяжелой клинической картине вирусного хрипа или БА, особенно если проба с бронхолитиком положительная. При транзиторных вирусных хрипах у детей необходимости в длительном назначении иГКС и бронхолитиков нет, поскольку это не очень эффективно и связано с повышенным риском их побочных эффектов (снижение роста, тремор, тахикардия и т. п.). Детям дошкольного возраста с БА и более тяжелыми симптомами (астмоподобными, более двух раз в неделю), напротив, показана поддерживающая терапия иГКС.



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

Помогать — это призвание

Синагис® с 1998 года в мире и с 2010 года в России остается единственным зарегистрированным препаратом для профилактики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у детей с высоким риском тяжелого течения РСВ инфекции*

Специальная инструкция по медицинскому применению препарата Синагис® 100 мг. Регистрационный номер: ПН – 005242 от 10.12.18 и/или МР от 06.07.2021. Международное непатентованное наименование: паливизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Состав: 1 мл содержит: действующее вещество: паливизумаб 100 мг*. Эквивалентное вещество: глицин 0,12 мг, натрия 35 мг, вода для инъекций 1,2 до 1,8 мл. *Флакон содержит объем препарата для того, чтобы гарантировать набор в возрасте 30 кг или 100 мг, соответствующие. Объем готового продукта составляет около 0,70 мл до 1,30 мл (исключая объем 0,5 мл или 1,20 мл до 1,80 мл (исключая объем 1 мл) раствора со стерилизацией). Показания к применению: профилактика тяжелого инфекционного заболевания, вызванного респираторными синцитиальными вирусами (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или менее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение тяжелой бронхолегочной дисплазией в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с синдромом тяжелой энцефалопатии, требующей госпитализации. Профилактика: Пассивная чувствительность к паливизумabu или к аналогу из эквивалентных веществ препарата или к другим человеческим иммуноглобулинам антителам. Способ применения и дозы. Способ введения. Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Подкожную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения соединительной ткани. Инъекции следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят пациенту медленно. Рекомендуемая разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых и интервалом 1 месяц в течение сезонов повышенной заболеваемости, вызванной респираторными синцитиальными вирусами. Препарату инъекция, чтобы предотвратить инъекцию. Препарат вводят до начала сезона заболевания. Присутствие более высокого содержания препарата не установлено. Максимальная доза 1 мл препарата Синагис®, рассчитанная по формуле: (вес ребенка (кг) x 15 мг/кг) / 100 мг/мл. Эффективность препарата Синагис® при введении в дозах менее 15 мг/кг или при введении ранее, чем раз в месяц в течение периода повышенной заболеваемости РСВ, не установлена. Детям, перенесшим операцию на сердце и применении аппарата искусственного кровообращения, рекомендуется проводить дозу препарата Синагис® 15 мг/кг массы тела сразу же по достижению стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови. Дети, которые были инфицированы РСВ во время применения препарата Синагис®, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего периода заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции. Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах, раствор для внутримышечного введения и инфузий для приготовления раствора для внутримышечного введения. Не следует вводить флакон и шприц/перехватчик его содержимое. Перед применением препарата Синагис® необходимо провести его визуальную оценку для исключения изменения цвета или наличия частиц. Не используйте препарат, если в нем содержится видимые частицы или его цвет изменился. Соблюдайте правила асептики, надевайте стерильную шапку на стерильную шприц. Держите флакон вертикально, флакон и обработайте резиновую пробку дезинфицирующим средством (например, 70% этиловым спиртом). Всегда иглы из флакона набирайте из шприца необходимой объема раствора, после чего сразу же срастите ее повторно. Препарат Синагис®, выгруженный из флакона, содержащий одну дозу, не содержит консервантов. После того, как препарат набран в шприц, вводите его сразу же в флакон: неиспользованный раствор следует утилизировать. Флакон (флаконы) предназначены только для однократного введения препарата. Используйте стерильные шприцы и иглы для разведения и введения. Для предотвращения заражения вирусом гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно. Побочное действие. Наиболее частыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилактические и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые побочные реакции, наблюдаемые при применении паливизумаба — истощение, сыпь и реакции в месте введения. Полную реакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полной упаковке инструкции. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис®, регистрационный номер ПН – 005242 от 10.12.18, и/или МР от 06.07.2021.

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус.
* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений МР 2. Регистрационное удостоверение МС РН ПН-005242 от 10.12.18. 2. Расов B. Infant review in the tropics. Виноградский Д. А. et al. Инфекционная патология в тропических странах. М.: Иллюстрированная энциклопедия. 2017. 219х219х219 мм. 10.1007/978-5-9515-6155-5. 2017. 133х164. 3. Баранов А. А. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(5):544–549. http://doi.org/10.15065/1944-1245.1456_4. 4. Схема на сайт ПРР. [Интернет-ресурс] дата доступа 02.06.2020. URL: https://www.promedmail.ru/MS_New_2123087.html?nc=4062759&nc=4062759.
Если вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата AstraZeneca, пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете связаться со службой поддержки AstraZeneca (служба поддержки AstraZeneca) по телефону: +7 (495) 799-5670 или по электронной почте: astrazene@astrazeneca.com. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармацевтика». Адрес: 123112, Москва, 74 Космодромский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж Бизнес-центр 10670. Тел.: +7 (495) 799-5670. Факс: +7 (495) 799-5678. www.astrazeneca.com и www.astrazene.com. Номер обращения 5140-101998. Дата составления: 08.06.2023.

Такой подход позволит существенно улучшить состояние ребенка, функцию легких, качество жизни и снизит частоту обострений и госпитализаций.

Датские клиницисты до настоящего времени продолжают изучать эффективность азитромицина при рецидивирующих острых астмоподобных эпизодах, требующих госпитализации. Антибиотики, как известно, не показаны для лечения обострений астмоподобных симптомов у маленьких детей, однако обострения иногда могут быть вызваны бактериальными инфекциями. Так, в Копенгагенском проспективном исследовании (COPSAC 2010) 3-дневный прием азитромицина (10 мг/кг/сут) позволил сократить продолжительность эпизодов свистящего дыхания на 63% по сравнению с плацебо, а также способствовал улучшению микробиоты дыхательных путей и иммунных показателей крови у детей в возрасте 12–36 месяцев с рецидивирующими симптомами свистящего дыхания в анамнезе [21].

На сегодня в лечении острых инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, изучена эффективность многих подходов (небулайзерный гипертонический раствор, ингаляционные, небулайзерные или в/в β_2 -агонисты, небулайзерный адреналин, небулайзерный ипратропия бромид, монтелукаст и ингаляционные, пероральные, в/м или в/в кортикостероиды), однако ни один из них не имеет доказательной базы.

Анти-IgE-терапия омализумабом показана пациентам, имеющим частые вирусиндуцированные обострения БА. Лечение этим препаратом (круглогодичное или сезонное) способствует снижению выраженности симптомов БА и тяжести ее обострений, вызванных РВ/РСВ, у взрослых и детей. Возможно, это связано с блокированием IgE против РВ/РСВ. Или же в результате снижения уровня IgE имеет место повышение продукции интерферона I типа плазматоидными дендритными клетками *ex vivo*. Что касается самих препаратов интерферона, то рандомизированное клиническое исследование ингаляционного бета-интерферона (интерферона I типа) не выявило пользы при лечении БА.

Таким образом, необходимо разработать стратегии вакцинации и новые подходы по лечению ОРВИ, чтобы защитить детей из группы высокого риска от тяжелого течения болезни и развития в дальнейшем БА [22].

С этой целью с 90-х годов прошлого века для профилактики РСВ-инфекции используют метод пассивной иммунизации с помощью моноклональных РСВ-нейтрализующих антител — паливизумаб («Синагис») [23]. Это гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), связывающее эпитоп II белка F РСВ. Согласно обновленной рекомендации Американской академии педиатрии (2014), паливизумаб лицензирован к применению у детей из группы высокого риска по тяжелой РСВ-инфекции, к которой относятся: дети, рожденные ранее 29-й недели беременности, а также младше одного года в начале сезона РСВ; младенцы до 32-й недели гестации с хроническим заболеванием легких; младенцы младше одного года с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца, дети младше двух лет, нуждающиеся в лечении бронхолегочной дисплазии [24]. Кроме того, этот препарат рекомендовано назначать пациентам с тяжелым иммунодефицитом в течение первых двух лет жизни; детям с нервно-мышечными заболеваниями, которые не способны очистить легкие от секрета. Однако паливи-

зумаб не одобрен для профилактики РСВ-инфекции у пожилых пациентов с длительной госпитализацией и тяжелыми заболеваниями [24].

Период полураспада препарата составляет 20 дней, в связи с чем требуется его ежемесячное введение внутримышечно в течение 5 месяцев в период сезона РСВ-инфекции (введение более 5 доз не приводит к увеличению эффективности иммунопрофилактики).

Еще в 1998 году было опубликовано многоцентровое плацебо-контролируемое исследование IMPact-RSV, проведенное в 139 центрах Америки, Канады и Великобритании, которое включало 1 502 ребенка с недоношенностью или бронхолегочной дисплазией, получавших либо паливизумаб, либо плацебо ежемесячно в течение 5 месяцев.

По данным авторов, в группе, в которой назначался этот препарат, отмечалось снижение числа госпитализаций, связанных с РСВ (по сравнению с плацебо) на 55%, среди недоношенных детей — в 78% случаев, у недоношенных с бронхолегочной дисплазией — на 39%.

Дальнейшие исследования показали, что профилактика РСВ-индуцированного бронхолита с помощью паливизумаба уменьшает риск тяжелой РСВ-инфекции, повторные эпизоды ранних свистящих хрипов и, возможно, неатопической астмы, но не ее частоту. В связи с этим исключительно важное исследование провели E. Simões и соавторы, которые, основываясь на данных 27 центров Европы и Канады, сравнили частоту рецидивирующих свистящих хрипов у недоношенных детей до 36-й недели гестации, получавших паливизумаб в течение первого года жизни, с контрольной группой [25]. Было установлено, что этот препарат на 80% снижает относительный риск последующих рецидивов хрипов у недоношенных без атопии в возрасте от двух до пяти лет. Однако у детей с наследственной отягощенностью по БА эффект оказался незначительным [25]. Данные результаты свидетельствуют о том, что атопический дерматит, пищевая аллергия и отягощенный семейный анамнез по БА являются сильными предрасполагающими факторами для развития поздних хрипов, а РСВ не увеличивает этот риск. Вероятно, РСВ-инфекция предрасполагает к рецидивирующим хрипам по независимому от атопии механизму.

В последнее время появились новые вакцины-кандидаты, в частности рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 человека, обладающее аффинностью к F-белку РСВ, что позволяет его вводить внутримышечно однократно перед сезоном РСВ-инфекции (за счет 9–15-кратного повышения уровня нейтрализующих РСВ-антител). Также в качестве другой стратегии была предложена ранняя иммунизация детей против кори (в возрасте четырех месяцев, а не шести). Вероятно, вакцинация БЦЖ тоже будет способствовать снижению заболеваемости РСВ-инфекцией, поскольку среди таких младенцев госпитализация и смертность оказались ниже.

Выводы

Частота встречаемости хрипов / свистящего дыхания наиболее высока у детей младшего возраста и связана главным образом с респираторными вирусами, чаще всего с РСВ и РВ. Среди них РСВ-инфекция представляет наибольшую опасность для детей из групп риска: недоношенных, имею-

щих врожденные пороки сердца, бронхолегочную дисплазию, а также нервно-мышечные заболевания, врожденные нарушения иммунитета. Доказана взаимосвязь между ранней РВ-инфекцией и БА в более позднем возрасте. Особенно высок риск развития БА у пациентов, перенесших бронхолит РВ-этиологии. Также РСВ является доминирующим в этиологии бронхолита, который обычно тяжело протекает у детей группы риска. Еще не удается

разработать вакцины, которые были бы эффективны для профилактики и лечения вирусных инфекций. На сегодняшний день иммунопрофилактика паливизумабом является единственным видом предотвращения госпитализаций, тяжелого течения и смертности среди недоношенных, в том числе с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца. Этот препарат, по последним данным, наиболее эффективен у детей без атопии.

Литература/References

- Mikhail I., Grayson M. Asthma and viral infections: an intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (4): 352–358.
- Fauroux B., Simões E., Checchia P. et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect. Dis. Ther.* 2017; 6 (2): 173–197.
- Ruotsalainen M., Hyvärinen M., Piippo-Savolainen E., Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (7): 633–639.
- Carroll K., Wu P., Gebretsadik T. et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 1055–1061.
- Liu L., Pan Y., Zhu Y. et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2021; 7 (4): e013034.
- Makrinioti H., Hasegawa K., Lakoumentas J. et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33 (3): e13741.
- Wang G., Han D., Jiang Z. et al. Association between early bronchiolitis and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2021; 11 (5): e043956.
- Backman K., Piippo-Savolainen E., Ollikainen H. et al. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (4): 318–325.
- Goksör E., Åmark M., Alm B. et al. High risk of adult asthma following severe wheezing in early life. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (8): 789–797.
- Sallard E., Schult F., Baehren C. et al. Viral infection and respiratory exacerbation in children: results from a local German pediatric exacerbation cohort. *Viruses.* 2022; 14 (3): 491.
- Del Rosal T., García-García M.L., Calvo C. et al. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol. Immunopathol.* 2016; 44: 410–414.
- Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д. и соавт. COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности. Медицинский оппонент. 2020; 4 (12): 24–31. [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D. et al. COVID-19 in hospitalized children: clinical and laboratory features. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent.* 2020; 4 (12): 24–31. (In Russ.)].
- Martinez F., Wright A., Taussig L. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133–138.
- Oksel C., Granell R., Haider S. et al. Distinguishing wheezing phenotypes from infancy to adolescence. A pooled analysis of five birth cohorts. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (7): 868–876.
- Savenije O., Granell R., Caudri D. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1505–1512.
- Spycher B., Cochrane C., Granell R. et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700014.
- Kothalawala D., Kadalayil L., Weiss V. et al. Prediction models for childhood asthma: a systematic review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31 (6): 616–627.
- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management Prevention.* (2021). Available online at: <http://www.ginasthma.org/>.
- Bronchiolitis in children: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- Wang X., Li Y., Nair H., Campbell H. RESCEU Investigators. Time-varying association between severe respiratory syncytial virus infections and subsequent severe asthma and wheeze and influences of age at the infection. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (1): S38–S44.
- Kyvsgaard J., Ralfkiaer U., Følsgaard N. et al. Azithromycin and high-dose vitamin D for treatment and prevention of asthma-like episodes in hospitalised preschool children: study protocol for a combined double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022; 12 (4): e054762.
- Verwey C., Madhi S. Review and update of active and passive immunization against respiratory syncytial virus. *BioDrugs.* 2023; 25: 1–15.
- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998; 102 (3 Pt. 1): 531–537.
- Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014; 134 (2): 415–420.
- Simões E., Carbonell-Estrany X., Rieger C. et al. Palivizumab long-term respiratory outcomes study group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (2): 256–262.

Вклад автора. Д.Ш. Мачарадзе: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редакция текста.

Author's contribution. D.Sh. Macharadze: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.04.2023.

Принята к публикации: 17.05.2023.

Article received: 07.04.2023.

Accepted for publication: 17.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0001-5999-7085.

AUTHOR INFORMATION

Macharadze Dali Shotaevna, MD, PhD, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia. Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0001-5999-7085.

УДК 618.3–005.1

Состояние системы гемостаза до и после родоразрешения у беременных с преэклампсией

Н.А. Тюрина, к.м.н., доцент, К.А. Лобина, Е.А. Панкратова, Д.В. Курдина, М.М. Векленко

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

РЕЗЮМЕ. Чтобы оценить уровень и активность антитромбина III, белков C и S, 50 пациенток, перенесших преэклампсию (ПЭ) во время беременности, включили в исследование. Основную группу составили 25 рожениц с различной степенью ПЭ, в то время как в группу сравнения вошли 25 женщин с неосложненной беременностью. У пациенток был собран подробный анамнез с особым упором на тромботический и семейный акушерский анамнезы. Для оценки состояния антикоагулянтной системы гемостаза измеряли уровень антитромбина III и активность белков C и S. Изменения в антикоагулянтной системе наблюдались у женщин, перенесших преэклампсию во время беременности в послеродовом периоде. Было обнаружено, что тяжесть ПЭ в значительной степени связана с уровнем антитромбина III (АТ III). При преэклампсии средней тяжести продолжительность выявленных нарушений уровня АТ III составила три месяца, в то время как при тяжелой ПЭ — шесть месяцев. Чтобы получить точную информацию о состоянии системы гемостаза, необходимо научиться отличать нормальные уровни антитромбина III от отклонений, характерных для каждой женщины. Следует отметить, что уровни активности АТ III, белков C и S могут варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как возраст, срок беременности и сопутствующие заболевания, которые важно принимать во внимание при оценке системы гемостаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕЭКЛАМПСИЯ, АНТИТРОМБИН III, ПРОТЕИН C, ПРОТЕИН S

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тюрина Н.А., Лобина К.А., Панкратова Е.А. et al. Состояние системы гемостаза до и после родоразрешения у беременных с преэклампсией. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 54–57.

UDC 618.3–005.1

The State of the Hemostasis System before and after Delivery in Pregnant Women with Pre-eclampsia

Н.А. Tyurina, K.A. Lobina, E.A. Pankratov, D.V. Kurдина, M.M. Veklenko

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

SUMMARY. To assess the level and activity of antithrombin III, proteins C and S in women who had preeclampsia during pregnancy, a study was conducted on 50 patients. The main group consisted of 25 women in labor with varying degrees of preeclampsia, while the comparison group included 25 patients with uncomplicated pregnancy. A detailed anamnesis was collected from the patients, with special emphasis on thrombotic anamnesis and family obstetric anamnesis. To assess the state of the anticoagulant hemostasis system, the level of antithrombin III and the activity of proteins C and S were measured. Changes in the anticoagulant system were observed in women who suffered preeclampsia during pregnancy in the postpartum period. It was found that the severity of preeclampsia is largely associated with the level of antithrombin III B. In preeclampsia of moderate severity, the duration of the detected violations of the level of antithrombin III B was three months, while in severe preeclampsia — six months. However, the assessment of the average values of the parameters of the anticoagulant hemostasis system was uninformative, since it did not reflect the severity and duration of changes in the hemostasis system in the postpartum period. To get accurate information about the state of the hemostasis system, it is necessary to learn how to distinguish normal levels of antithrombin III from deviations characteristic of each woman. It is important to note that the activity levels of antithrombin III, proteins C and S may vary depending on various factors, such as age, gestation period and concomitant diseases, and these factors must be taken into account when evaluating the hemostasis system.

KEYWORDS: PREECLAMPSIA, ANTITHROMBIN III, PROTEIN C, PROTEIN S

FOR CITATION: Tyurina N.A., Lobina K.A., Pankratov E.A. et al. The state of the hemostasis system before and after delivery in pregnant women with pre-eclampsia. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 54–57.

Введение

Несмотря на наличие многочисленных публикаций на тему преэклампсии, этиология и патогенез этого состояния все еще недостаточно изучены [1, 2, 3]. По-видимому, патофизиологические нарушения при ПЭ связаны с повреждением и дисфункцией сосудистого эндотелия [4, 5].

Среди многочисленных показателей системы гемостаза снижение уровня антитромбина III точно отражает тяжесть преэклампсии и может быть использовано для прогнозирования и мониторинга состояния беременных женщин. Кроме того, не-

давние исследования показали, что концентрация циркулирующих ангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PlGF), также предоставляет ценную информацию о диагностике и лечении ПЭ [5, 6]. Кроме того, появляющиеся данные показали, что генетические и эпигенетические факторы могут играть определенную роль в развитии преэклампсии [7, 8]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять механизмы, лежащие в основе этого сложного

состояния, и разработать эффективные стратегии его профилактики и лечения.

Цель данного исследования — определение уровня антитромбина III и активности протеинов С и S после родов у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией.

Пациенты и методы

В исследовании участвовали 50 пациенток, 25 были беременными с различной степенью преэклампсии. Среди них у 13 ПЭ средней степени тяжести (группа I), а у 12 — тяжелая ПЭ (группа II). Контрольную группу составили 25 женщин с неосложненной беременностью и отсутствием преэклампсии в анамнезе.

Исследование было сосредоточено на антикоагулянтной системе гемостаза, в частности путем определения уровня антитромбина III, ат-белков С и S. Систему гемостаза оценивали у беременных женщин перед родами, а также на 1, 3, 7-й день и через 1, 3, 6 месяцев после родов. Чтобы предотвратить антикоагулянтную активность плазмы, вены собирали в пробирку с фильтратом натрия (соотношение 1 : 9), повторно использовали и регистрировали на коагулометре ASKA 2-01 — ASTRA.

Важно отметить, что целью исследования была оценка антикоагулянтной системы гемостаза у беременных женщин с различной степенью преэклампсии и ее изменений с течением времени после родов. Результаты могут помочь улучшить диагностику и лечение ПЭ, особенно у беременных с высоким риском тромботических осложнений.

Беременные женщины были примерно одного возраста: средний возраст — 25,9 ($\pm 4,9$) года в группе I, 27,4 ($\pm 6,2$) года в группе II, 27,3 (± 4) года в группе сравнения. Первородящие беременные преобладали во всех трех группах, составляя 80,5% в группе I, 72% в группе II, 80,3% в группе сравнения.

Примечательно, что все беременные с преэклампсией имели экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ), причем наиболее распространенной являлась вегетососудистая дистония гипертонического типа, на ее долю приходилось 47,9% случаев. Ожирение было вторым по распространенности ЭГЗ, которым страдали 26,2% пациентов. Также выявлялся хронический пиелонефрит, им страдали 67%, в то время как железодефицитная анемия наблюдалась в 85% случаев.

Эти данные свидетельствуют о том, что беременные женщины с преэклампсией часто имеют сопутствующие заболевания, которые могут осложнить их состояние и потребовать дополнительных стратегий ведения. Крайне важно, чтобы медицинские работники были осведомлены об этих факторах риска и принимали соответствующие меры для профилактики и лечения ПЭ у беременных с экстрагенитальными заболеваниями.

Установлено, что преэклампсия у беременных женщин связана с развитием хронической фетоплацентарной недостаточности, которая наблюдалась в 70% случаев.

В группе сравнения все беременные родили в срок, в том числе в группе I. Среди младенцев, рожденных матерями в группе I, у 9 мальчиков (69%) были короткие роды, в то время как в группе II только у 2 мальчиков (16,7%) отмечены средние роды. У остальных были наследственные роды.

Эти результаты подчеркивают потенциальные осложнения, связанные с преэклампсией, которые могут иметь серьезные последствия как для матери, так и для плода. Медицинским работникам важно внимательно наблюдать за беременными женщинами с ПЭ и принимать соответствующие меры для профилактики и лечения данных осложнений. Кроме того, результаты исследования предполагают, что на продолжительность родов влияет наличие преэклампсии, что может иметь последствия для ведения родов у этих пациенток.

В первой группе, которая состояла из женщин разного возраста, 46,1% рожали естественным путем. Во второй группе (разный возраст) только одна пациентка (8,3%) родила таким путем. В третьей группе, которая состояла из женщин в возрасте 21 года, у высокого процента (84%) были естественные роды. Остальным женщинам в каждой группе провели кесарево сечение (КС). В частности, 53,8% семей в первой группе выбрали КС, в то время как 91,7 и 16% беременных во второй и третьей группах соответственно перенесли КС. Стоит отметить, что кесарево сечение при определенных обстоятельствах может быть необходимой и спасающей жизнь процедурой как для матери, так и для ребенка, но важно взвесить ее риски и преимущества, прежде чем принять решение.

Результаты и их обсуждение

Анализ показал, что средний уровень антитромбина III у беременных женщин с тяжелой преэклампсией составил 72,8% ($\pm 0,4$), что значительно ниже нормального диапазона — 75–125%. Этот результат был статистически значимым и отличался от уровней, наблюдаемых в других группах. В группе беременных женщин с умеренной преэклампсией выявлялась тенденция к снижению уровня антитромбина III — в среднем 82,2% ($\pm 0,5$) ($p < 0,05$). Мониторинг уровня АТ III может помочь защитить от тромбоза и активировать системы свертывания крови.

Интересно, что наблюдалось повышение уровня антитромбина III у всех женщин в послеродовой период. К тридцатому дню после родов уровень АТ III достоверно повысился у беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени до 96,2% ($\pm 0,8$) и 97% ($\pm 0,6$) ($p < 0,05$), что соответствовало его физиологическим значениям. Это говорит о том, что в организме есть механизм восстановления уровня антитромбина III после родов, который может играть определенную роль в предотвращении послеродовых осложнений, связанных со свертываемостью крови.

Важно отметить, что преэклампсия — серьезное заболевание, требующее тщательного наблюдения и медицинского вмешательства. Уровни антитромбина III могут предоставить ценную информацию для оценки риска тромбоза и мониторинга реакции на лечение. Однако другие факторы, генетические и эпигенетические, также способствуют развитию преэклампсии и должны учитываться при диагностике и лечении этого состояния.

В табл. 1 представлены данные о параметрах исследования, проведенного по антиромбину III (%), активности белков С (но) и S (%) в трех группах: в группе сравнения ($n = 15$) и в двух основных группах (I, $n = 13$; II, $n = 12$). Результаты показывают начальные уровни каждого параметра и их значения через 1, 3, 7 и 30 дней после родов. В некоторых слу-

чаях были отмечены отклонения от нормальных значений, и такие группы обозначили буквами (А, В, С). Полученные данные подчеркивают различия в уровнях антитромбина III, активности белков С и S внутри трех групп и в разные моменты времени.

Анализ показал, что средние значения активности белка С у беременных женщин не превышали нормальных пределов в 0,7–1,56 часа. Однако наблюдалась тенденция к снижению уровня у беременных в группе II в среднем на 0,73 (± 0,2) часа. У рожениц группы I активность белка С была достоверно

низкой на 7-й день, составив в среднем 0,82 (±0,2) часа (p < 0,05). Это говорит о том, что может существовать корреляция между тяжестью преэклампсии и активностью белка С.

Важно отметить, что активность белка С и уровни антитромбина III значительно повысились к тридцатому дню после родов. Это указывает на то, что в организме есть механизм для восстановления данных уровней после родов, что согласуется с предыдущими выводами относительно уровней АТ III. Кроме того, средние значения уровней белка S показали аналогичную корреляцию с активностью белка С. И это неудивительно, учитывая, что S и С работают вместе в системе антикоагулянтов.

Следует отметить: хотя данные результаты свидетельствуют о корреляции между активностью белка С и преэклампсией, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять взаимосвязь между данными факторами. Кроме того, генетические и эпигенетические факторы также могут играть роль в развитии ПЭ и должны учитываться при диагностике и лечении этого состояния.

Цель исследования — оценка частоты отклонений от стандартных значений в системе антикоагулянтного гемостаза. Стандартный диапазон для третьей стадии составлял 75–125%, а для фазы активированного белка — 0,7–1,4 часа. При типичных беременностях не было никаких патологических или биологических причин для активности антитромбина III и белка С. Однако в случаях преэклампсии могут наблюдаться колебания уровней АТ III и активности С, поэтому требуется дальнейшее исследование, чтобы полностью понять взаимосвязь между этими факторами и развитием заболевания.

У беременных женщин с тяжелой ПЭ (45,6%) наблюдалось патологическое снижение уровня антитромбина III до родов, в то время как у 37,9% было такое же состояние при умеренной ПЭ. После родов доля пациенток с отклонениями от нормальных значений постепенно снижалась. К седьмому дню частота отклонений от уровня АТ III составила 24,1% у женщин с преэклампсией средней степени тяжести. Однако тромбофилическое состояние сохранялось у 22,7% пациенток с тяжелой ПЭ к 30-му дню после родов и у 9,1% через три месяца. Эти результаты указывают на то, что может существовать корреляция между тяжестью ПЭ и сохранением тромбофилических состояний у женщин в послеродовом периоде. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить долгосрочные последствия данных состояний для здоровья матери и новорожденного.

Исследовательская работа показала, что среди беременных женщин с таким диагнозом, как преэклампсия средней и тяжелой степени тяжести, только у 1 (7,7%) и 2 (16,7%) соответственно наблюдалось патологическое снижение активности белка С. В случаях ПЭ средней тяжести уровень активности белка С возвращался к норме к седьмому дню после родов. Согласно исследованию, у пациенток с тяжелой преэклампсией обычно наблюдается возвращение к нормальному уровню активности С к концу первой недели после родов, за исключением тех, кто проходил лечение в одном родильном доме, где отклонение от нормы наблюдалось в течение одного месяца после родов. Дальнейший анализ системы гемостаза у этих женщин выявил повышение резистентности к активированному белку С. Данные позволяют предположить, что может существовать

Таблица 1. Показатели противосвертывающей системы в исследуемых группах

Table 1. Indicators of the anticoagulation system in the study groups

Параметры Parameters	Группа сравнения (n = 15) Comparison group (n = 15)	Основная группа Main group	
		I (n = 13)	II (n = 12)
		A	B
Антитромбин III (%) Antithrombin III (%)			
Исходный уровень The initial level	100 (± 4,3)	82,2 (± 0,5)	72,8 (± 0,4 ^{A, B})
1-е сутки 1 day	98 (± 5,1)	81 (± 0,8)	78,7 (± 2,6)
3-е сутки 3 day	105 (± 5,3)	82,8 (± 0,7)	88,8 (± 1,1)
7-е сутки 7 day	109 (± 4,9)	91,9 (± 1,8)	93,9 (± 2,6)
30-е сутки 30 day	115 (± 1,8)	96,2 (± 0,8 ^{*1, 2, 3})	97 (± 0,6 ^{*1, 2})
Активность белка С (но) Protein activity C (но)			
Исходный уровень The initial level	0,87 (± 0,2)	0,76 (± 0,2)	0,73 (± 0,2)
1-е сутки 1 day	0,83 (± 0,3)	0,88 (± 0,3)	0,76 (± 0,1)
3-е сутки 3 day	0,87 (± 0,3)	0,86 (± 0,2)	0,81 (± 0,2)
7-е сутки 7 day	0,9 (± 0,2)	0,82 (± 0,2 ^{A, B, D})	0,87 (± 0,2)
30-е сутки 30 day	0,98 (± 0,1)	0,91 (± 0,2 ¹)	0,93 (± 0,8 ¹)
Активность белка S (%) Protein S activity (%)			
Исходный уровень The initial level	0,87 (± 0,2)	0,76 (± 0,2 ⁵)	0,73 (± 0,2 ^{4, 5})
1-е сутки 1 day	0,83 (± 0,3)	0,88 (± 0,3)	0,76 (± 0,1)
3-е сутки 3 day	0,87 (± 0,3)	0,86 (± 0,2)	0,81 (± 0,2)
7-е сутки 7 day	0,9 (± 0,2)	0,83 (± 0,2 ^{A, B, D})	0,87 (± 0,2)
30-е сутки 30 day	0,98 (± 0,1)	0,91 (± 0,2)	0,93 (± 0,8)

* p < 0,05.

корреляция между тяжестью преэклампсии и активностью С. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить всестороннее представление о взаимосвязи между этими факторами и об их значении для ухода за пациентами.

В литературе высказывается предположение, что система белка С является важнейшим регулятором каскада свертывания крови, работающим по принципу отрицательной обратной связи. Широко известно, что более 50% наследственных форм тромбофилии у лиц в возрасте до 45 лет связано с различными дефектами в этой системе. Однако текущее исследование выявило лишь небольшое число пациенток с отклонениями от нормального уровня белка С в послеродовом периоде. Нормальные значения были восстановлены в течение недели после родов. Это говорит о том, что изменения активности белка С не всегда могут быть надежным показателем тяжести преэклампсии. Важно проведение дальнейших исследований, чтобы определить точную взаимосвязь между активностью белка С и тяжестью ПЭ, а также выявить другие факторы, которые могут способствовать развитию данного состояния.

Литература/References

- Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р., Попова О.П. Гестоз как проявление иммунного эндотелиоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 6 (8): 17–22. [Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Gasanova S.R., Popova O.P. Gestosis as a manifestation of immune endotheliosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2009; 6 (8): 17–22. (In Russ.)].
- Osmanagaoglu M.A., Topguoglu K., Ozeren M., Bozkaya H. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. Arch. Gyn. Obstet. 2005; 271: 227–230.
- Heilmann L., Rath W., Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clinical and Applied Thrombosis. Hemostasis. 2007; 3: 285–291.
- Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Игнатко И.В. и соавт. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 3 (6): 5–12. [Strizhakov A.N., Makatsaria A.D., Ignatko I.V. et al. Hemostasis system in pregnant women with gestosis and placental insufficiency. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2007; 3 (6): 5–12. (In Russ.)].
- Чернуха Е.А., Кочиева С.К., Бабичева Т.В. Нарушения в системе гемостаза в после родовом периоде и их коррекция. Акушерство и гинекология. 2007; 1: 16–21. [Chernukha E.A., Kochieva S.K., Babicheva T.V. Disorders in the hemostasis system in the postpartum period and their correction. Obstetrics and perinatology. 2007; 1: 16–21. (In Russ.)].
- Симанов И.В., Шалина Р.И. Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (5): 59–63. [Simanov I.V., Shalina R.I. The state of women's health after gestosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2004; 3 (5): 59–63. (In Russ.)].
- Сидельникова В.М., Кирыушенков П.А. Гемостаз и беременность. М., 2004. [Sidelnikova V.M., Kiryushenkov P.A. Hemostasis and pregnancy. Moscow, 2004. (In Russ.)].
- Roberts J.M., Roberts N.T., Musci T.J. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1200–1204.

Вклад авторов. Н.А. Тюрина, К.А. Лобина, Е.А. Панкратова, Д.В. Курдина, М.М. Векленко: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. N.A. Tyurina, K.A. Lobina, E.A. Pankratov, D.V. Kurdina, M.M. Veklenko: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.05.2023.

Принята к публикации: 14.06.2023.

Article received: 01.05.2023.

Accepted for publication: 14.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюрина Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора А.П. Марусова Медицинского института*. ORCID: 0000-0001-9100-491X.

Лобина Карина Алексеевна, студентка 6-го курса, специальность «лечебное дело», Медицинский институт*. ORCID: 0000-0001-5456-3317.

Необходимо вести исследовательские работы для определения основных механизмов, регулирующих активность С, и факторов, способствующих отклонениям от нормального уровня у пациенток с преэклампсией.

ВЫВОДЫ

После родов у женщин, перенесших преэклампсию во время беременности, наблюдались изменения в системе гемостаза, особенно в системе антикоагулянтов. Было обнаружено, что в случаях ПЭ средней тяжести продолжительность выявленных нарушений уровня АТ III составила 3 месяца, в то время как при тяжелой ПЭ — 6 месяцев. Чтобы объективно оценить состояние системы гемостаза и предотвратить послеродовые осложнения, необходимо учитывать отклонения от нормы в уровне антитромбина III. Важно отметить, что уровень АТ III варьируется индивидуально в каждом родильном доме и может зависеть от таких факторов, как возраст, срок беременности и наличие сопутствующих заболеваний.

Панкратова Екатерина Алексеевна, студентка 6-го курса, специальность «лечебное дело», Медицинский институт*. ORCID: 0000-0002-4393-5936.

Курдина Дарья Владимировна, студентка 5-го курса, специальность «лечебное дело», Медицинский институт*.

Векленко Мария Максимовна, студентка 5-го курса, специальность «лечебное дело», Медицинский институт*.

* ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». Адрес: 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, 26а. Телефон: +7 (8342) 32-19-83. E-mail: inst-med@adm.mrsu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Tyurina Natalia Alexandrovna, PhD, Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor A.P. Marusova, Medical Institute*. ORCID: 0000-0001-9100-491X.

Lobina Karina Alekseevna, 6th year student of the specialty «general medicine», Medical Institute*.

ORCID: 0000-0001-5456-3317.

Pankratova Ekaterina Alekseevna, 6th year student of the specialty «general medicine», Medical Institute*.

ORCID: 0000-0002-4393-5936.

Kurdina Daria Vladimirovna, 5th year student of the specialty «general medicine», Medical Institute*.

Veklenko Maria Maksimovna, 5th year student of the specialty «general medicine», Medical Institute*.

* National Research Ogarev Mordovia State University. Address: Saransk, Ulyanova 26a, 430032.

Phone: +7 (8342) 32-19-83. E-mail: inst-med@adm.mrsu.ru.

УДК 618.1-006.882.04

Эпителиоидная трофобластическая опухоль — редкая опухоль, ассоциированная с беременностью

Л.А. Мещерякова¹, д.м.н., Н.М. Гиголаева¹, О.А. Мещеряков²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Злокачественные трофобластические опухоли относятся к редким новообразованиям в онкогинекологии, но имеют важное социальное значение. Они поражают женщин преимущественно репродуктивного периода, проявляют чрезвычайно высокую агрессивность и отличаются быстрым отдаленным метастазированием. Только правильно выбранная тактика лечения позволяет достичь полного выздоровления 97% больных. Однако в 12–24% наблюдений стандартная химиотерапия сопровождается развитием лекарственной резистентности опухоли, что существенно ухудшает прогноз. В структуре резистентных опухолей до 40% занимают редкие гистологические формы трофобластической болезни (трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль). Они встречаются в 5% случаев от всех злокачественных трофобластических новообразований. Среди трофобластических опухолей с рецидивирующим течением нередко выявляются именно эти формы, а также смешанные опухоли (хориокарцинома и эпителиоидная опухоль, опухоль плацентарного ложа и хориокарцинома). Анализ литературных данных о клинико-морфологических особенностях редких трофобластических новообразований и изучение принципов их диагностики и лечения позволяют расширить знания клиницистов и улучшить диагностику и результаты лечения больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ НЕОПЛАЗИИ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ, ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА, ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ, ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мещерякова Л.А., Гиголаева Н.М., Мещеряков О.А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль — редкая опухоль, ассоциированная с беременностью. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 58–63.

UDC 618.1-006.882.04

Epithelioid Trophoblastic Tumor, a Rare Tumor Associated with Pregnancy

L.A. Mescheryakova¹, N.M. Gigolaeva¹, O.A. Mescheryakov²

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

SUMMARY. Gestational trophoblastic neoplasia are rare gynecological cancers with high social impact. These cancers involve women of reproductive age and have a very aggressive course of disease with early distant metastases. The only correct treatment allows reaching 97% cure rate. By the way, 12–24% cases are resistant to chemotherapy with poor prognosis. 40% of these tumors are rare histological types (placental site trophoblastic tumors, epithelioid trophoblastic tumor). Among patients with tumor recurrence these histological types represent a significant fraction as well as mixed histological types (choriocarcinoma and epithelioid tumor, placental site trophoblastic tumor and choriocarcinoma). We performed a literature review to improve treatment results.

KEYWORDS: TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, EPITHELIOID TROPHOBLASTIC TUMOR, PLACENTAL SITE TROPHOBLASTIC TUMORS, CHORIONIC GONADOTROPIN, PLACENTAL LACTOGEN

FOR CITATION: Meshcheryakova L.A., Gigolaeva N.M., Meshcheryakov O.A. Epithelioid trophoblastic tumor, a rare tumor associated with pregnancy. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 58–63.

Введение

Трофобластическая болезнь (ТБ; синонимы: трофобластические опухоли, трофобластические неоплазии, гестационная трофобластическая болезнь) — это различные по гистологической структуре и общие по этиологии формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома (ХК), опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО). Трофобластические опухоли всегда ассоциированы с предшествующей беременностью (нормальной или патологической).

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) относятся к редким опухолям женской репродуктивной системы. Они встречаются в 1–1,5% от всей онкогинекологической патологии. Доброкачественные формы трофобластических опухолей возникают у женщин преимущественно репродуктивного возраста. Злокачественные формы болезни хоть и ассоциированы с предшествующей беременностью, могут развиваться в различные сроки от завершения беременности, даже спустя много лет. ЗТО характеризуются агрессивным течением с бы-

стрым отдаленным метастазированием и, как правило, высокой чувствительностью противоопухолевой лекарственной терапии [1, 2, 3, 4, 5].

Заболеваемость трофобластической болезнью в США находится в соотношении 1 : 1 200 — в одном случае на 1 200 беременностей [6]. В странах Европы трофобластические неоплазии (ТН) встречаются в 0,6–1,1 случая на 1 000 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — это один случай на 200 беременностей, в Японии — два случая на 1 000 беременностей [7].

По данным Межрегионального трофобластического центра в Шеффилде (Великобритания), частота регистрации различных форм ТБ следующая: полный пузырный занос (ППЗ) — 72,2%, частичный пузырный занос (ЧПЗ) — 5%, хориокарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3% [8, 9].

Исследования, проводимые в Лондонском госпитале с 1975 по 2001 год и трофобластическом центре Brewer в период с 1982 по 2003 год, показали, что трофобластической болезни предшествовала беременность, завершившаяся нормальными родами у 53 (71,4%) женщин, абортми — у 15 (28,6%) и пузырным заносом у 21% пациенток. Средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания составлял 3,2–3,4 года (в диапазоне от четырех месяцев до восьми лет) [10].

В 2019 году Всемирная организация здравоохранения обновила морфологическую классификацию трофобластической болезни, выделив новые разновидности патологических состояний трофобласта (смешанные трофобластические опухоли, атипичный узелок плацентарного ложа).

Гистологическая классификация трофобластических опухолей (WHO Classification of Tumours 5th Edition: Female Genital Organs Tumours, IARS, Lyon FRANCE, 2019):

- 9100/0 — полный пузырный занос;
- 9103/0 — частичный пузырный занос;
- 9100/1 — инвазивный/метастатический пузырный занос;
- 9100/3 — хориокарцинома;

Факторы риска плохой выживаемости включают резистентность опухоли к химиотерапии, метастазы в печени или головном мозге и редкие формы: эпителиоидные и опухоли плацентарного ложа, которые развиваются через 4 года и более после предшествующей беременности



— 9104/1 — трофобластическая опухоль плацентарного ложа;

— 9105/3 — эпителиоидная трофобластическая опухоль.

- атипичский ворсинчатый хорион;
- смешанные трофобластические опухоли;
- гиперэргическая реакция плацентарного ложа;
- типичный узел плацентарного ложа;
- атипичный узел плацентарного ложа.

Редкие формы злокачественных трофобластических опухолей: диагностика и лечение

К редким злокачественным трофобластическим опухолям относятся: опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль и смешанные трофобластические опухоли.

По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в период с 1996 по 2019 год редкие формы ЗТО диагностированы в 6,2% (36 из 578) наблюдений.

Эпителиоидноклеточная трофобластическая опухоль была впервые описана морфологами I.M. Shih и R.J. Kurman в 1995 году. Признана характерным и редким подтипом трофобластической болезни. Публикации к настоящему времени представляют единичные наблюдения этой редкой опухоли. В мировой литературе за 27 лет описано немногим более 100 наблюдений такой трофобластической болезни. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 1996 по 2018 год диагноз «эпителиоидная трофобластическая опухоль» установлен у 18 (3,5%) из 512 пациенток с различными формами ЗТО.

По клиническому течению ЗТО имеет некоторое сходство с опухолью плацентарного ложа. В большинстве наблюдений диагностируется у женщин репродуктивного возраста. Манифестация ЗТО возможна как в ранние после беременности, родов или аборта сроки, так и спустя десятилетия после завершения беременности. Также может манифестировать и в постменопаузе, что очень затрудняет диагностику и ведет к ошибочной тактике лечения.

Средний латентный период между предшествующей беременностью и диагностируемым заболеванием составляет 6,2 года (в диапазоне 1–18 лет) [11, 12, 13]. Наиболее часто опухоль локализуется в дне матки, перешейке или слизистой оболочке цервикального канала, что в последнем случае может имитировать картину рака цервикального канала [13]. Как утверждают Y. Zhu и соавторы (2017), примерно 50% ЗТО развиваются после предыдущей беременности в шейке матки или нижнем сегменте тела матки. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний. Агрессивное поведение ЗТО демонстрируется смешанным характером роста с инфильтрацией и распространением на соседние органы и ткани, отдаленным метастазированием в легкие, головной мозг, клетчатку малого таза. В таких наблюдениях следует уточнять иммуногистохимические характеристики опухоли, которые могут соответствовать смешанным трофобластическим опухолям. Возможно проявление болезни в виде метастазов без симпто-

мов первичной локализации в матке [13, 14]. В таких случаях на первый план в клинической картине выходят симптомы, связанные с метастазами экстрагенитальной локализации.

В клинической картине локальной ЗТО у женщин репродуктивного возраста могут проявляться как ациклические метrorрагии различной степени выраженности. При распространенных формах ЭТО наблюдаются кашель, кровохарканье, головные боли, нарушение зрения, обмороки. У женщин перименопаузального периода, а также у пациенток, перенесших ранее гистерэктомию, возможно случайное обнаружение очагов опухоли (в легких, печени и других паренхиматозных органах), что нередко ведет диагностический поиск по ошибочному пути [15, 16, 17].

Метастазы в легких при любой форме ТО могут протекать бессимптомно. Но в случае обширного поражения они проявляются одышкой, кашлем, кровохарканьем, болями в груди или признаками легочной гипертензии. Метастазы в головном мозге могут сопровождаться головной болью, судорогами, двигательным или сенсорным дефицитом. Метастазы в печени, как правило, длительное время протекают бессимптомно [18, 19, 20].

Процесс постановки диагноза «злокачественная трофобластическая опухоль» представляет совокупность клинических, морфологических, инструментальных методов обследования пациентки, имеющей в анамнезе нормальную или патологическую беременность и динамическое увеличение сывороточного уровня ХГЧ. Нередко диагноз устанавливается по результатам соскоба эндометрия, после гистерэктомии или хирургического удаления опухоли экстрагенитальной локализации [21, 22].

Тщательный анализ жалоб гинекологического характера и со стороны других органов при соответствующем акушерском анамнезе позволяет выявить очаги диссеминации у пациенток с бессимптомными локальными проявлениями эпителиоидной трофобластической опухоли [23]. Недооценка анамнестических данных и жалоб больной приводит к врачебным диагностическим ошибкам. По данным Е.Е. Вишневецкой (2008), при первом посещении врача правильный диагноз устанавливается в первые три месяца болезни только у половины больных, у 38% — в сроки до 6 месяцев, у 12% — от 6 месяцев до полутора лет. Наблюдаются случаи, когда длительность латентного периода превышает четыре месяца, а продолжительность клинических симптомов — более шести месяцев. В этих случаях временные показатели становятся уже факторами риска и начинают оказывать свое отрицательное влияние на результаты проводимого лечения [24].

По данным Л.А. Мещеряковой и соавторов (2004, 2016), из 345 больных, подвергшихся лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 по 2013 год, в 86 (28%) наблюдениях обращению в Центр предшествовали различные диагностические ошибки, приведшие к серьезным последствиям для больных. Наиболее часто устанавливался ошибочный диагноз — «дисфункциональное маточное кровотечение», проводилось длительное неэффективное лечение (в том числе гормонотерапия), в некоторых случаях приводившее к профузному влагалищному кровотечению и неотложным хирургическим вмешательствам с вы-

полнением калечащих операций (гистерэктомии у молодых женщин).

Морфологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования играют важную роль в постановке диагноза «злокачественная трофобластическая опухоль» у пациенток со стертой картиной болезни. Особенно в период перименопаузы, при изучении удаленных метастазов неясного генеза [25, 26, 27]. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования являются основой диагноза «эпителиоидная трофобластическая опухоль». Для дифференциальной диагностики важен и генетический анализ опухоли, подтверждающий наличие Y-хромосомы.

По данным Е.Е. Вишневецкой (2008), информативность классического морфологического исследования при трофобластических опухолях низкая. В 30–40% случаев ТО ошибочно интерпретируется морфологами как плацентарный полип, децидуальная ткань, гиперплазия эндометрия или некроз слизистой оболочки. Большие некротические изменения в опухоли, интрамуральное расположение опухолевого узла без поражения слизистой эндометрия затуманивают истинную картину опухолевого процесса. Морфологические ошибки обнаружены в 62,5% случаев при пересмотре гистологических препаратов тканей, удаленных по поводу ЗТО в региональной клинике. По данным Л.А. Мещеряковой (2016), из 86 (28%) больных с предшествующими обращению в НМИЦ онкологии диагностическими ошибками морфологические ошибки установлены в 37 (43%) наблюдениях. Ошибочный диагноз был выявлен у 25% обратившихся в трофобластический центр НМИЦ, получивших неадекватное и неэффективное лечение в региональных гинекологических клиниках. В 19% наблюдений имело место расхождение морфологического диагноза. 11% пациенток обратились без верификации диагноза после предшествующего пузырного заноса, 34% — после искусственного и самопроизвольного аборта. Известны сложности в оценке морфологического варианта трофобластической опухоли. Трудность диагностики по результатам соскобов сложна еще и потому, что хориокарцинома может напоминать нормальный трофобласт, особенно на ранней стадии его развития.

В последние десятилетия были разработаны уточняющие методы морфологических исследо-

Поиск новых терапевтических подходов для отдельной группы больных представляется чрезвычайно важным, поскольку речь идет преимущественно о молодых женщинах



ваний: проточная цитометрия, цифровой анализ изображений, P57-иммуногистохимический анализ, метод флуоресцентной гибридизации (FISH). Иммуногистохимия и молекулярное генотипирование позволяют проводить дифференциальную диагностику различных форм ЗТО с другими видами аномальной беременности [28, 29, 30, 31, 32].

При ИГХ-исследовании ЭТО положительна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста. И лишь центральная часть опухоли положительна к плацентарному лактогену и хорионическому гонадотропину (ХГЧ) [32].

Уровень β -ХГЧ при ЭТО в сыворотке крови обычно повышен в нижнем диапазоне (<2500 мМЕ/мл). Это является одной из важнейших отличительных особенностей данных опухолей и в какой-то степени дает возможность дифференцировать ТОПЛ и ЭТО от других форм трофобластической болезни. Несмотря на то что диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100%, редкие ТО могут отличаться невысоким уровнем маркера даже при распространенной болезни [33].

Особенностью, которая отличает нормальный трофобласт от опухолевых клеток, является индекс клеточной пролиферации (Ki-67). Дифференциация и имплантация трофобласта сопровождается снижением клеточной пролиферации. Патологи определили митотическую активность в различных образцах трофобласта и пришли к выводу: индекс Ki-67 близок к нулю при нормальной плаценте, при ПЗ составляет 5,2% ($\pm 4,0\%$). В противоположность этому статистически значимый индекс Ki-67 при ТОПЛ составил 14% ($\pm 6,9\%$), а в ткани ХК — 69% ($\pm 20\%$) [34]. Индекс клеточной пролиферации (Ki-67) для ЭТО — 10–25%, средний митотический индекс — 2 митоза на 10 полей зрения [34]. Эти данные имеют важное дифференциально-диагностическое значение.

В опубликованных исследованиях указывается, что стадия заболевания и временной интервал с момента завершения предшествующей беременности могут быть использованы как значимые прогностические индикаторы ЭТО. Также обнаружена взаимосвязь между неблагоприятными исходами и высокой скоростью митотической активности Ki-67 (индекс — более 50%) [34].

Трофобластическое происхождение ЭТО подтверждается наличием Y-хромосомного лоскута в молекулярно-генетическом исследовании. Дифференциальная диагностика ЭТО включает исследование уровня ХГЧ сыворотки, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей [35, 36].

ЭТО характеризуют как агрессивную опухоль с непредсказуемым ответом на химиотерапию (ХТ) и хирургическое лечение. О лечении ЭТО в публикациях сообщается крайне редко. S. Ohira и соавторы (2000) отмечают одно наблюдение излеченной пациентки, имеющей первичную опухоль и метастаз во влагалище. Также об одном наблюдении женщины в возрасте 66 лет, перенесшей 17 лет назад пузырный занос (ей успешно была выполнена гистерэктомия с выздоровлением), сообщают L. Coulson и соавторы (2000). В 2001 году L. Shih и соавторы указывают на 14 оперированных и наблюдаемых ими больных. Десяти из них была выполнена гистерэктомия,

Иммунотерапия пембролизумабом является сегодня новой стратегической линией в лечении резистентных злокачественных трофобластических опухолей и рецидивов болезни



двум — выскабливание матки с резекцией легкого и резекцией тонкой кишки по поводу метастазов опухоли. В дальнейшем у двух из 12 пациентов развились метастазы в легких и костях скелета. В итоге девять пациенток излечены с помощью комбинированного метода. Авторами сделан вывод, что ЭТО менее агрессивна, чем хориокарцинома, и по клиническому течению более похожа на ЗТО плацентарного ложа. Оптимальным лечением считается хирургическое удаление первичной опухоли с химиотерапией для высокого риска резистентности опухоли у больных с локальным процессом. Пациенткам с диссеминированной ЭТО рекомендуется проведение первой линии химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР. Прогноз предсказать сложно [37].

Выводы

Уникальный опыт лечения больных ЭТО накоплен в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2018 год: 18 (3,5%) наблюдений среди 512 пациенток с различными формами ЗТО, подвергшихся лечению в клинике. Следует отметить, что у большинства этих больных течение опухолевого процесса было сложным, сопровождалось развитием лекарственной резистентности опухоли, нередко требовалось и дополнительное хирургическое лечение. Прогноз оказался хуже, чем у пациентов с хориокарциномой и ТОПЛ. По мнению эксперта в области патологии трофобласта Л.А. Мещеряковой, тактика лечения больных с редкими трофобластическими опухолями определяется клинической ситуацией и наибольшим успешным опытом лечения данной патологии у конкретного клинициста. В нашей клинике лечение всех пациентов планируется с химиотерапии. Лечить больных репродуктивного возраста всегда начинают с помощью высокодозной химиотерапии ЕМА-ЕР. Аналогично проводится лечение пациентов из группы крайне высокого риска прогрессирования с длительным анамнезом, высоким Ki-67 и распространенным процессом. У женщин перименопаузального периода с локальной формой опухоли возможно выполнение гистерэктомии в качестве первого этапа лечения.

Вопрос дальнейшей лекарственной терапии решается по результатам последующего динамического контроля уровня ХГЧ. При рецидивирующем течении болезни актуальным является проведение иммунотерапии пембролизумабом [38].

Показания к хирургическому лечению и объем операций считаются общими для всех ЗТО и характеризуются несколькими положениями. Во-первых, это кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной и не контролируемое с помощью интенсивной гемостатической терапии. Во-вторых, разрушение опухоли стенки матки и другие экстренные состояния (перекрут ножки лютеиновой кисты, разрыв капсулы кисты и т. д.). В-третьих, резистентность опухоли (как первичной, так и метастазов) к стандартной ХТ I–II линии при наличии условий для удаления всех очагов. Возможность хирургического удаления резистентных очагов эпителиоидной опухоли должна рассматриваться как дополнительный вариант лечения в случае резистентности опухоли к химиотерапии II линии. Некоторые авторы считают, что пациенток с редкими формами ЗТО нужно подвергать оперативному вмешательству

в объеме экстирпации матки уже на I этапе лечения, что является спорным [39, 40]. Оптимальный объем хирургического лечения первичной опухоли матки у больных ЗТО включает органосохраняющую гистеротомию, резекцию опухоли в пределах здоровых тканей (операцию выбора для молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию).

Прогноз у больных ЗТО зачастую непредсказуемый, особенно при диссеминированном процессе. Худшим прогнозом характеризуются эпителиоидные опухоли с длительным анамнезом и множественной лекарственной резистентностью к химиотерапии. С учетом редкости этой формы трофобластической болезни, сложности постановки правильного диагноза и выбора метода лечения всех пациенток с подозрением на редкую форму трофобластической болезни следует направлять в экспертную клинику к специалистам, обладающим наибольшим положительным опытом диагностики и лечения данной патологии (экспертная группа Министерства здравоохранения РФ). После достижения ремиссии и контрольного срока наблюдения (один–два года) таким женщинам разрешаются повторная беременность и роды.

Литература/References

1. Redline R.W., Abdul-Karim F. Pathology of gestational trophoblastic disease. *J. Seminars in Oncology*. 1995; 22 (2): 96–108.
2. Bagshawe K.D. Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management. *Gynecologic Oncology*. 1995; 1027–1043.
3. Berkowitz R.S., Im S.S., Bernstein M.R., Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 81–86.
4. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2004; 14 (2): 202–205.
5. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002; 29 (8): 1363–1370.
6. Steigrad S.J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17 (6): 837–847.
7. Smith H.O., Kim S.J. Epidemiology. In: Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R., Cole L., ed. *Gestational Trophoblastic Disease*. London, 2003: 39–76.
8. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином, 2016: 324–367. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V. Trophoblastic disease. *Clinical gynecological oncology: a guide for physicians*. 2nd ed., Moscow: Binom, 2016: 324–367. (In Russ.)].
9. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24, 39–50.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumours. *J. Reprod. Med.* 2002; 47 (6): 460–464.
11. Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. и соавт. Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения (клиническое наблюдение). Опухоли женской репродуктивной системы. 2019; 3 (15): 64–68. [Mamedly S.N., Chekalova M.A., Meshcheryakova L.A. et al. Uterine epithelioid trophoblastic tumor: possibilities of modern diagnosis determining an effective treatment strategy (clinical observation). *Tumors of the Female Reproductive System*. 2019; 3 (15): 64–68. (In Russ.)].
12. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2005. [Meshcheryakova L.A. Malignant trophoblastic tumors: modern diagnosis, treatment and prognosis. *Dissertation for the degree of Doctor of Medicine*. Moscow, 2005. (In Russ.)].
13. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 4: 74–82. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2014; 4: 74–82. (In Russ.)].
14. Braga A., Uberti E.M.H., Fajardo M.D.C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J. Reprod. Med.* 2014; 59 (5–6): 2241–2247.
15. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 717–729.
16. Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R. et al. *Gestational trophoblastic disease*, onlinebook. 2nd ed. 2003.
17. Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2019. [Gasanbekova Z.A. Errors in the diagnosis and treatment of malignant trophoblastic tumors. *Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences*. Moscow, 2019. (In Russ.)].
18. Shih I.M., Kumaran R.J. The pathology of intermediate trophoblastic tumours and tumour like lesions. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2001; 20 (1): 31–47.
19. Ng T.Y., Wong L.C. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17 (6): 893–903.
20. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А. и др. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. Акушерство и гинекология. 2004; 4: 50–55. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Chekalova M.A. et al. Trophoblastic disease: errors in diagnosis and prognosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 4: 50–55. (In Russ.)].
21. Трофобластические опухоли. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. М., 2020. [Trophoblastic tumors. *Clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. Moscow, 2020. (In Russ.)].

22. Genest D.R., Berkowitz R., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs, ed. Lyon: IARC Press, 2003: 250–254.
23. Soper J., Creasman W.T., Disaia P.J. et al. Gestational trophoblastic disease. Clinical gynecologic oncology. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007: 201–230.
24. Бохман Я.В. Трофобластические опухоли: руководство по онкогинекологии. М.: МЕДпресс информ, 2009. [Bohman J.V. Trophoblastic tumors: A guide for oncogynecology. Moscow: MEDpress inform, 2009. (In Russ.)].
25. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Акушерство и гинекология. 2006; 4: 68–72. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. Obstetrics and Gynecology. 2006; 4: 68–72. (In Russ.)].
26. Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В. и соавт. Трофобластические опухоли. В кн.: Давыдов М.И., Петровский А.В., ред. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: Ассоциация онкологов России, 2018. [Meshcheryakova L.A., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V. et al. Trophoblastic tumors. In book: Davydov M.I., Petrovsky A.V., ed. Clinical guidelines. 2nd ed. revised and expanded. Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2018. (In Russ.)].
27. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S. et al. Gestational trophoblastic neoplasia. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Version 2. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2019; 17 (11): 1374–1391.
28. Hiroaki S., Osawa H., Oguro T. et al. P57kip2 immunohistochemical expression and ultrastructural findings of gestational trophoblastic disease and related disorders. Medical Molecular Morphology. 2007; 40 (2): 95–102.
29. McConnell T.G., Murphy K.M., Hafez M. et al. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. The American Journal of Surgical Pathology. 2009; 33 (6): 805–817.
30. B.R. Kipp, Kettering R.P., Oberg T.N. et al. Kipp B.R. Comparison of fluorescence in situ hybridization, p57 immunostaining, flow cytometry, and digital image analysis for diagnosing molar and non-molar products of conception. Am. J. Clin. Pathol. 2010; 133 (2): 196–204.
31. Sebire N.J., Savage P.M., Seckl M.J. et al. Histopathological features of bi-parental complete hydatid form moles in women with NLRP7 mutations. Placenta. 2013; 34 (1): 50–56
32. Buza N., Hui P. Immunohistochemistry and other ancillary techniques in the diagnosis of gestational trophoblastic diseases. Seminars in Diagnostic Pathology. 2014; 31 (3): 223–232.
33. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавт. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 70–80. [Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F. et al. Resistant trophoblastic tumors. Modern treatment options. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2021; 2 (14): 70–80. (In Russ.)].
34. Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1998; 22 (11): 1393–1403.
35. Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. В кн.: Давыдов М.И., Кузнецов В.В., ред. Лекции по онкогинекологии. М.: Медпресс-информ, 2009. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic tumors. In book: Davydov M.I., Kuznetsov V.V., ed. Lectures on Oncogynecology. Moscow: MEDpress-Inform, 2009. (In Russ.)].
36. Kuo K.-T., Chen M.-J., Lin M.-Ch. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature. The American Journal of Surgical Pathology. 2004; 28 (3): 405–409.
37. Coulson L.E., Kong C.S., Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. Am. J. Surg. Pathol. 2000; 24 (11): 1558–1562.
38. Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. В кн.: Горбунова В.А., Стенина М.В. Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 298–305. Meshcheryakova L.A. Trophoblastic tumors. In book: Gorbunova V.A., Stenina M.B., ed. Anti-tumor drug therapy. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2022: 298–305. (In Russ.)].
39. Масленников А.Ф. Хирургическое лечение злокачественных трофобластических опухолей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2022. Maslennikov A.F. Surgical treatment of malignant trophoblastic tumors. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2022. (In Russ.)].
40. Kurman R.J., Scully R.E., Norris H.J. Trophoblastic pseudo tumor of the uterus. An exaggerated form of «Syncytialendometritis» simulating a malignant tumor. Cancer. 1976; 38: 1214–1226.

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова: анализ обзора публикаций по теме; написание статьи; Н.М. Гиголаева: поиск и анализ литературных источников, написание статьи; О.А. Мещеряков: поиск литературных источников, перевод, анализ, написание статьи.

Authors contributions. L.A. Mescheryakova: analysis of the review of publications on the subject; article writing; N.M. Gigolaeva: search and analysis of literature, article writing; O.A. Mescheryakov: literature search, translation, analysis, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.06.2023.

Принята к публикации: 15.06.2023.

Article received: 01.06.2023.

Accepted for publication: 15.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Эксперт Минздрава России в области диагностики и лечения трофобластических опухолей. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 444-24-24. E-mail: operator@ronc.ru.

Гиголаева Нино Мевлудовна, аспирантка отделения химиотерапии № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 444-24-24. E-mail: operator@ronc.ru.

Мещеряков Олег Андреевич, студент 6-го курса факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Телефон: +7 (495) 932-88-14. E-mail: info@fbm.msu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Meshcheryakova Lyudmila Aleksandrovna, MD, PhD, Senior Research Associate, Chemotherapy Department № 3, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation. Expert of the Russian Ministry of Health in the diagnosis and treatment of trophoblastic tumors. Address: 115478, Moscow, 23, Kashirskoye highway. Phone: +7 (499) 444-24-24. E-mail: operator@ronc.ru.

Gigolaeva Nino Meludovna, postgraduate student of the chemotherapy department № 3 at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115478, Moscow, 23, Kashirskoye highway. Phone: +7 (499) 444-24-24. E-mail: operator@ronc.ru. **Meshcheryakov Oleg Andreyevich**, 6th year student of the Faculty of Fundamental Medicine at M.V. Lomonosov Moscow State University. Address: 119192, Moscow, Lomonosovsky pr. house 27, bld. 1. Phone: +7 (495) 932-88-14. E-mail: info@fbm.msu.ru.

УДК 616.34-005.1:617.553:616-089-06

Аортодуоденальная фистула у больной с аневризмой брюшной аорты как причина фатального кровотечения. Клиническое наблюдение

Н.А. Морова¹, д. м. н., профессор, А.В. Павлов², В.Н. Цеханович^{1,2}, д. м. н., профессор, С.Г. Ситникова²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Омск, Россия

² БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск, Россия

РЕЗЮМЕ. Представлено клиническое наблюдение пациентки с аортодуоденальной фистулой (АДФ), развившейся вследствие аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты. АДФ стала причиной фатального кровотечения. Диагноз не был поставлен при жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АОРТОДУОДЕНАЛЬНАЯ ФИСТУЛА, АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ, КРОВОТЕЧЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Морова Н.А., Павлов А.В., Цеханович В.Н., Ситникова С.Г. Аортодуоденальная фистула у больной с аневризмой брюшной аорты как причина фатального кровотечения. Клиническое наблюдение. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 64–66.

UDC 616.34-005.1:617.553:616-089-06

Fatal Bleeding Due to Aorto-duodenal Fistula in a Patient with Abdominal Aortic Aneurysm. Case Report

N.A. Morova¹, A.V. Pavlov², V.N. Tsekhanovich^{1,2}, S.G. Sitnikova²

¹ Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

² Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

SUMMARY. We report the case of aorto-duodenal fistula which occurred as a complication of infrarenal aortic aneurysm. The fistula caused fatal bleeding. The diagnosis was not made during life.

KEYWORDS: AORTO-DUODENAL FISTULA, ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM, BLEEDING

FOR CITATION: Morova N.A., Pavlov A.V., Tsekhanovich V.N., Sitnikova S.G. Fatal bleeding due to aorto-duodenal fistula in a patient with abdominal aortic aneurysm. Case report. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 64–66.

Введение

Аортодигестивные фистулы — свищи между аортой и внутренними органами — относительно редкая (в большинстве случаев — фатальная) патология. Они могут возникать между аортой и пищеводом, желудком, двенадцатиперстной кишкой (наиболее часто — до 80% всех случаев), тонкой и толстой кишкой (крайне редко) [1].

В тех случаях, если в анамнезе у пациента не было вмешательства на аорте, фистулы называют первичными. Встречаются они редко (с частотой менее 0,1%) и возникают обычно на фоне аневризмы брюшной аорты (АБА) вследствие механической компрессии стенки органа, которая усиливается за счет пульсации артерии [2].

Диагностика аортодигестивных свищей (АДС) сложна. Часто массивному кровотечению предшествуют кратковременные рецидивирующие [3], побуждающие к диагностическому поиску. Эндоскопическое обследование при этом обычно констатирует наличие желудочно-кишечного кровотечения с неясным источником.

Значительно упрощает постановку диагноза наличие аневризмы брюшной аорты. Появление желудочно-кишечного кровотечения у больного с АБА позволяет предположить наличие расслоения аорты с прорывом в органы пищеварения или аортодигестивного свища как источника кровотечения [4]. «Золотым стандартом» диагностики АДС является МСКТ с внутривенным болюсным кон-

трастированием. МСКТ-признаки аортодигестивной фистулы — это газ в забрюшинном пространстве или стенке аорты [5], сдавление и сморщивание кишечной стенки [6], исчезновение между аортой и кишкой просвета и жировой прослойки [7], разрушение стенки аорты и экстравазация контраста в полый орган.

В данной работе приводится описание случая нераспознанной аневризмы абдоминального отдела аорты и аортодуоденального свища, ставшего причиной фатального кровотечения.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 72 года. Доставлена бригадой скорой помощи. В день обращения утром был стул с примесью крови вишневого цвета. Врач скорой помощи не нашел показаний к госпитализации, однако через несколько часов произошло падение артериального давления с утратой сознания. Родственники повторно вызвали бригаду скорой помощи. Женщина была доставлена в приемное отделение Областной клинической больницы.

Пациентка страдала деменцией, расспрос был невозможен. Выяснить наличие жалоб не представилось возможным. Вся имеющаяся информация была получена от родственников, проживающих совместно с пациенткой. В анамнезе — острые респираторные инфекции (редко), эпизоды повышения АД, перелом руки.

Женщина была осмотрена хирургом в приемном отделении. Наблюдалось состояние средней тяжести. Была в сознании, несколько заторможена. На вопросы не отвечала. Кожные покровы обычного цвета. Язык чистый. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Щитовидная железа не была увеличена. Дыхание жесткое, хрипы отсутствовали. Сатурация периферической крови — 98%. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 80 ударов в минуту. АД — 115/80 мм рт. ст. Живот обычных размеров, при пальпации — мягкий, безболезненный. Край печени не выступал из-под края правой реберной дуги. Симптомов раздражения брюшины не было. Status localis. Перианальная область без особенностей. Ректальный тонус сфинктера был резко снижен — на высоте пальца патологические образования отсутствовали. На перчатке кал с примесью вишневой крови.

Гемограмма. Гемоглобин — 103 г/л, лейкоциты — $6,8 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,44 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 28%, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 30 pg, тромбоциты — 229×10^9 /л, СОЭ — 42 мм/ч, лейкоформула: п 9, с 80, л 8, м 3. Средний объем эритроцитов — 82 fL, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 365 г/л, анизоцитоз эритроцитов — 17,6%.

Биохимическое исследование. Общий белок — 67 г/л, общий билирубин — 13,4 мкмоль/л, прямой билирубин — 4,2 мкмоль/л, мочевины — 15,4 ммоль/л, креатинин — 135 мкмоль/л, СКФ — 35,8 мл/мин/1,73 м², калий — 4,3 ммоль/л, натрий — 146 ммоль/л, АСТ — 36 u/l, АЛТ — 13 u/l.

Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод свободно проходим, стенки эластичные, просвет изменен за счет дивертикула в нижней трети, размером до 1,3 см, слизистая гиперемирована в нижней трети. Желудок обычной формы и размеров, в просвете — темная желчь в умеренном количестве, перистальтика обычная. Слизистая нормальной высоты, стенки эластичные, слизистая оболочка умеренно гиперемирована, в верхней трети тела с единичными эрозиями размером до 3 мм. Признаков желудочного кровотечения на момент осмотра не обнаружено. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы, слизистая гиперемирована, постбульбарный отдел без особенностей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. В проекции левой доли печени определялось объемное образование (57 x 79 мм) неоднородной эхоструктуры с неровным контуром, при доплерографии — повышенной ревазуляризации. Кисты почек — до 12 мм справа, до 18 мм слева. Заключение. Признаки объемного образования в проекции печени, уплотнения чашечно-лоханочной системы.

Выставлен диагноз: желудочно-кишечное кровотечение, вероятно, опухолевой природы.

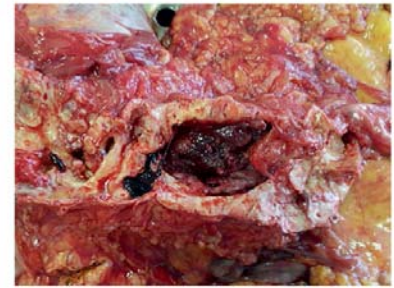
Запланировано проведение колоноскопии на следующий день. Утром внезапно наступило ухудшение состояния. В 09:24 был вызов в палату. У пациентки — остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут эффекта не имели.

Патолого-анатомическое исследование

Органы кровообращения. Интима аорты бледно-желтого цвета, с массивными множественными атероматозными бляшками с кальцинозом. При ревизии брюшного отдела аорты ниже уровня почечных

Рисунок 1. Макроскопическая картина. Аутопсия. Мешотчатая аневризма аорты с тромботическими массами и свертками крови в полости. Стенки аорты рассечены

Figure 1. Macroscopic picture. Autopsy. Saccular aneurysm of the aorta with thrombotic masses and blood clots in the cavity. The walls of the aorta have been cut



Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

артерий на 4,5 см выявлена мешковидная аневризма размерами 9,5 x 5,0 см с пристеночным тромбозом, общающаяся с просветом нисходящей части двенадцатиперстной кишки (рис. 1).

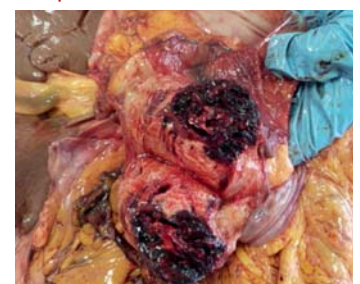
Сердце массой 390 г, полость правого желудочка умеренно расширена. Створки клапанов уплотнены в основании. Миокард дряблой консистенции на разрезе серо-коричневатого цвета с мелкими белесоватыми прослойками. Толщина стенки правого желудочка — 0,2 см, левого — 2,0 см. При ревизии коронарных артерий: передняя нисходящая артерия, огибающая артерия стенозированы до 75% атероматозными бляшками, правая коронарная — на 80%. Ствол и ветви легочной артерии не тромбированы. Нижняя полая вена не тромбирована.

Органы пищеварения. Слизистая оболочка языка обложена сероватым налетом. Пищевод проходим, слизистая неравномерного полнокровия. Желудок в полости содержит следы кровянистых слизистых масс. Слизистая бледно-сероватого цвета, сглажена в антральном отделе. При ревизии двенадцатиперстной кишки в нисходящей ее части обнаружено сообщение (фистула) диаметром 2,5 см, частично прикрытое тромботическими массами (рис. 2, 3).

Слизистая прокрашена кровью. В просвете тонкой и толстой кишок — жидкая кровь. Печень увеличена, массой 2100 г, дряблой консистенции. В левой доле — образование в капсуле диаметром 4,5 см с кровянистым содержимым. Ткань печени на разрезе бледно-серо-коричневатого цвета, рисунок строения сохранен. Желчный пузырь в просвете содержит густую темно-коричневую желчь, слизистая зернистая. Желчные протоки без конкрементов. Холедох проходим. Ткань поджелудочной железы плотной консистенции, серо-желтого цвета, дольчатость сохранена.

Рисунок 2. Макроскопическая картина. Аутопсия. Просвет аортодуоденальной фистулы со стороны двенадцатиперстной кишки

Figure 2. Macroscopic picture. Autopsy. Aorto-duodenal fistula from the side of the duodenum



Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

Рисунок 3. Макроскопическая картина. Аутопсия. Просвет аортодуоденальной фистулы, прикрытый тромботическими массами, вид со стороны двенадцатиперстной кишки

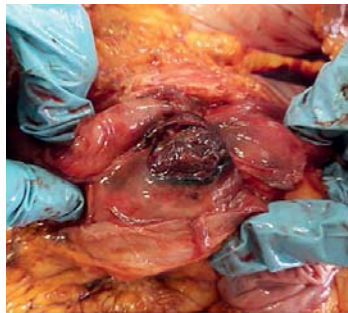


Figure 3. Macroscopic picture. Autopsy. Lumen of an aortoduodenal fistula with thrombotic masses. From the side of the duodenum

Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: I71.3. Мешотчатая аневризма брюшного отдела аорты при атеросклерозе аорты (стадия IV, степень 3).

Осложнения основного заболевания: аортодуоденальный свищ. Профузное кровотечение в про-

свет двенадцатиперстной кишки. Геморрагический шок. Сопутствующие заболевания: атеросклеротическая болезнь сердца (стадия III, степень 2), диффузный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек: гипертрофия сердца (масса 390 г), артериосклеротический нефросклероз.

Выводы

Аортодигестивная фистула (свищ) — заболевание, которое приводит к быстрому развитию фатальных кровотечений. Наличие аневризмы абдоминального отдела аорты может свидетельствовать о расслоении стенки аорты или образовании свища и стать поводом для проведения МСКТ. В нашем случае, как и описано в литературе, фатальному кровотечению предшествовали повторяющиеся кровотечения, которые могли бы навести на мысль о наличии аортодигестивной фистулы, если бы абдоминальная инфраренальная аневризма аорты была бы заподозрена при пальпации или при ультразвуковом исследовании.

Литература /References

- Ong J., Swift C., Al-Naeeb Y. Aortogastric fistula: a rare glimpse of catastrophe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (7): e72.
- Ishimine T., Tengan T., Yasumoto H. et al. Primary aortoduodenal fistula: a case report and review of literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018; 50: 80–83.
- Reich J., Li R., Hartigan A. Massive bleeding from an odd location. *Gastroenterology.* 2016; 150 (7): e11-e12.
- Bergqvist D., Björkman H., Bolin T. et al. Secondary aortoenteric fistulae — changes from 1973 to 1993. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996; 11 (4): 425–428.
- Nguyen C.L., Lindsay A., McLachlan R. et al. Aortoduodenal fistula 2 years after elective endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm. *ANZJ Surg.* 2020; 90 (11): 2374–2376.
- Luo J., Tang W., Wang M. et al. Case series of aortoenteric fistulas: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 49.
- Dimech A.P., Sammut M., Cortis K., Petrovic N. Unusual site for primary arterio-enteric fistula resulting in massive upper gastrointestinal bleeding — a case report on presentation and management. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018; 49: 8–13.

Вклад авторов. Н.А. Морова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, оформление статьи; А.В. Павлов: написание текста рукописи, подготовка иллюстраций; В.Н. Цеханович: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи; С.Г. Ситникова: написание текста рукописи, подготовка иллюстраций.

Authors contributions. N.A. Morova: review of publications on the topic of the article, writing the text, article design; A.V. Pavlov: writing the text, preparation of illustrations; V.N. Tsekhanovich: review of publications on the topic of the article, editing the text; S.G. Sitnikova: writing the text, preparation of illustrations.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.04.2023.

Принята к публикации: 26.05.2023.

Article received: 17.04.2023.

Accepted for publication: 26.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морова Наталия Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон: +7 (3812) 95-70-01; E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0003-0003-692X.

Павлов Алексей Вячеславович, заведующий патологоанатомическим отделением БУЗОО «Областная клиническая больница». Адрес: 644111, г. Омск, ул. Березовая, д. 3. Телефон: +7 (3812) 23-52-85. E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

Цеханович Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением кардиохирургии БУЗОО «Областная клиническая больница». Профессор кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон: +7 (3812) 95-70-01. E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0001-8300-1348.

Ситникова Светлана Геннадьевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения БУЗОО «Областная клиническая больница». Адрес: 644111, г. Омск, ул. Березовая, д. 3. Телефон: +7 (3812) 23-52-85. E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

AUTHORS INFORMATION

Morova Nataliya Aleksandrovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Lenina street, 12, Omsk, Russia. Phone: +7 (3812) 95-70-01; E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0003-0003-692X.

Pavlov Aleksey Vyacheslavovich, Head of the Pathoanatomical Department of the Omsk Regional Clinical Hospital. Address: Berezovaya street, 3, Omsk, Russia. Phone: +7 (3812) 23-52-85. E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

Tsekhanovich Valeriy Nikolaevich, MD, PhD, Professor, Head of the Cardiac Surgery Unit of the Omsk Regional Clinical Hospital. Professor, Department of Faculty Surgery, Urology Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Lenina street, 12, Omsk, Russia. Phone: +7 (3812) 95-70-01. E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0001-8300-1348.

Sitnikova Svetlana Gennadyevna, Doctor-Pathologist of the Pathoanatomical Department of the Omsk Regional Clinical Hospital. Address: Berezovaya street, 3, Omsk, Russia. Phone: +7 (3812) 23-52-85. E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

УДК 618.1:616-08

Консервативные методы лечения декубитальных язв у женщин с пролапсом тазовых органов

Д.С. Маковская¹, И.А. Аполихина^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.А. Горбунова¹, А.С. Саидова¹, к.м.н., Т.А. Тетерина¹, к.м.н., А.Е. Бычкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Пролапс тазовых органов (ПТО) является сложным динамическим процессом, который имеет всегда прогрессирующее течение, сопровождаясь развитием структурно-функциональных нарушений в организме, часто дегенеративного характера. III–IV степень ПТО по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) в 18–32% случаев осложняется возникновением декубитальных язв (ДЯ) шейки матки и влагалища. Цель данного исследования заключается в анализе опыта консервативных методов лечения (ДЯ) у женщин с пролапсом тазовых органов и в оценке эффективности комплексного подхода к лечению данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕКУБИТАЛЬНАЯ ЯЗВА, ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ, ПЕССАРИЙ, ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ФОТЕК, ЭСТРИОЛ, ГУМС, КРЕМ «ОРНИОНА», КАВИТИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ, КАВИТАЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Маковская Д.С., Аполихина И.А., Горбунова Е.А. и соавт. Консервативные методы лечения декубитальных язв у женщин с пролапсом тазовых органов. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 67–74.

UDC 618.1:616-08

Conservative Treatments of Decubitus Ulcers in Women with Pelvic Organ Prolapse

D.S. Makovskaya¹, I.A. Apolikhina^{1,2}, E.A. Gorbunova¹, A.S. Saidova¹, T.A. Teterina¹, A.E. Bychkova¹

¹ FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Pelvic organ prolapse (POP) is a complex dynamic process that always has a progressive course, accompanied by the development of structural and functional disorders in the body, often degenerative in nature. III–IV degree POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) is complicated by cervical and vaginal decubitus ulcers (DU) in 18–32% of cases. The aim of this study is to analyze the experience of conservative treatments in women with pelvic organ prolapse and to evaluate the effectiveness of a comprehensive approach to the treatment of this pathology.

KEYWORDS: DECUBITUS ULCER, PELVIC ORGAN PROLAPSE, PESSARY, PHYSICAL THERAPY, FOTEK, ESTRIOL, GSM, CREAM «ORNIONA», CAVITATED SOLUTIONS, CAVITATION

FOR CITATION: Makovskaya D.S., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. et al. Conservative treatments of decubitus ulcers in women with pelvic organ prolapse. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 67–74.

Введение

Пролапс тазовых органов — сложный динамический процесс, который имеет всегда прогрессирующее течение, сопровождаясь развитием структурно-функциональных нарушений в организме, часто дегенеративного (деструктивного) характера. Длительный бессимптомный период заболевания сменяется постепенным нарастанием местных и общих симптомов [1, 2].

Актуальность данной проблемы определяется высокой частотой встречаемости: из 100 женщин в возрасте до 30 лет данная патология есть у каждой десятой. В возрасте от 30 до 45 лет она встречается в 40 случаях из 100, а после 50 лет диагностируется у каждой второй пациентки. В России у 60% женщин выявляются опущение стенок влагалища и матки, деформация промежности и шейки матки, недержание мочи, ректоцеле и т. д. [3, 4]. Пролапс гениталий у этой категории пациенток сочетается с различными урогенитальными нарушениями, частота которых возрастает до 80% в постменопаузе на фоне эстрогенного

дефицита [5, 6, 7], что совпадает с данными зарубежных исследований [8, 9].

III–IV степень ПТО по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) в 18–32% случаев осложняется возникновением трофических язв шейки матки и влагалища [10].

ПТО III–IV степени в большинстве случаев требует оперативного лечения. Наличие ДЯ несет в себе риски развития вторичной инфекции половых органов и требует проведения предоперационной подготовки до полной или частичной эпителизации дефекта, что возможно только при адекватных анатомо-топографических показателях, восстановлении кровообращения и трофики в половых органах [11].

В настоящее время предложено несколько способов локальной медикаментозной терапии ДЯ, которые, к сожалению, не обеспечивают быстрого и полного заживления язвы. Это комбинированные противомикробные средства, такие как мази на основе метилурацила 10%, и препараты, обладающие противовоспалительным и регенерирующим действием

(гидрогелевые салфетки на основе альгината натрия в сочетании с дезоксирибонуклеатом натрия). Многие авторы констатируют стабильно высокое число рецидивов после практически всех видов традиционных методов лечения ДЯ при отсутствии дальнейшей хирургической коррекции ПТО, так как характер заживления ДЯ в пери- и постменопаузальный периоды во многом определяется трофикой тканей, степенью гипоэстрогении, особенностями васкуляризации, состоянием микробиоценоза слизистой влагалища.

Цель данного исследования — проанализировать собственный опыт консервативных методов лечения ДЯ влагалища и шейки матки при ПТО и оценить эффективность комплексного подхода к лечению данной патологии.

Пациенты и методы

Проведено ретроспективное исследование по оценке эффективности комплексного лечения ДЯ у женщин с ПТО, получавших терапию в отделении эстетической гинекологии и реабилитации (ОЭГиР) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2016–2022 годах.

За указанный период в ОЭГиР было пролечено 64 пациентки в возрасте от 64 до 94 лет (средний возраст — 75,84 (±1,20) года) с ПТО III–IV степени, осложнившимся развитием ДЯ. Для установления диагноза использовали общее гинекологическое обследование, рН-метрию влагалища, оценку степени ПТО по POP-Q, индекса вагинального здоровья.

На первом этапе для восстановления анатомо-топографического расположения органов малого таза всем пациенткам подбирался урогинекологический пессарий. Его оптимальная форма и размер выбирались в зависимости от степени и вида пролапса, сопутствующих жалоб и субъективных ощущений женщины (рис. 1).

Одновременно с механической коррекцией ПТО начинали консервативное лечение ДЯ, которое включало несколько стадий.

Рисунок 1.

Пациентка М. (77 лет). Диагноз: полное выпадение матки и стенок влагалища. Декубитальная язва шейки матки. Постменопауза. ГУМС. Миома матки малых размеров. Сахарный диабет 2-го типа. АГ 2-й степени, риск 3. СН 2-й степени. ХБП. ЖКБ. Эрозивный гастрит. Клинический эутиреоз. Избыточный вес. 1, 2 — вид язвенного дефекта до лечения; 3 — установлен кубический пессарий № 3, предварительно обработанный диоксометилтетрагидропиримидином (метилурацилом) и хлорамфениколом (40 + 7,5 мг)

Figure 1.

Patient M. (77 years old). Diagnosis: complete prolapse of uterus and vaginal walls. Decubitus cervical ulcer. Postmenopause. GSM. Small size uterine myoma. Diabetes mellitus type 2. AH of 2nd degree, risk 3. HF of 2nd degree. CKD. GD. Erosive gastritis. Clinical euthyroidism. Overweight. 1, 2 — view of ulcerous defect before treatment; 3 — Cube pessary № 3 pre-treated with dioxymethyltetrahydropyrimidine (methyluracil) and chloramphenicol (40 + 7.5 mg) installed



1. Физиотерапевтическое лечение:

- низкочастотная ультразвуковая кавитация влагалища и шейки матки кавитационным раствором 0,05%-ного водного хлоргексидина на аппарате «Фотек» Actiton-A. Объем раствора — до 500 мл, уровень ультразвуковых колебаний — 70 единиц, экспозиция — 4 минуты, процедуры выполняли ежедневно, № 10 (рис. 2);

- низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) на аппарате «Матрикс-уролог», внеполостная методика. Режим непрерывный, частота воздействия — 80 Гц, длина волны — 635 нм, мощность — 15 Вт, время воздействия — 8 минут. Процедуры выполняли ежедневно, № 10. Для проведения использовалась

Рисунок 2. Процедура орошения язвенного дефекта кавитационным раствором антисептика у пациентки М. (77 лет)

Figure 2. Procedure of ulcerous defect irrigation with cavitation-induced antiseptic solution in patient M. (77 years old)



Рисунок 3. НИЛИ на аппарате «Матрикс-уролог», внеполостная методика, КЛО-635–15, у пациентки М. (77 лет)

Figure 3. LILR on the «Matrix-Urologist» device, extracavity technique, KLO-635–15, in patient M. (77 years old)



лазерная излучающая головка для наружного воздействия КЛО-635–15 (рис. 3);

- хромотерапия полихроматическим поляризованным светом на область ДЯ под прямым углом на расстоянии 7–10 см на аппарате «Биоптрон». Режим: частота воздействия — 50 Гц, время воздействия — 8 минут. Процедуры выполняли ежедневно, № 10 (рис. 4).

2. В состав комплексной терапии также входили локальные комбинированные противомикробные средства и препараты, обладающие противовоспалительным и регенерирующим действием:

- мази на основе метилурацила 10%: средство наносилось на область язвы ежедневно 1 раз в сутки в течение 10 дней;

- или на основе диоксметилтетрагидропиримидина (метилурацила) + хлорамфеникол (40 + 7,5 мг) ежедневно 1 раз в сутки на область язвы в течение 10 дней;

- гидрогелевые салфетки на основе альгината натрия в сочетании с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) и лидокаином: аппликации на область ДЯ 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Для коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) назначался вагинальный крем, содержащий 0,5 мг эстриола (орниона, АО «Вертекс»). Применение локальных эстрогенов (ЛЭ) при ГУМС является этиопатогенетически обоснованным. При этом наименьшая доза эстриола, показывающая эффективность при лечении ГУМС, составляет 0,5 мг. Он уникален тем, что проявляет избирательную активность в отношении урогенитального тракта и имеет высокую специфичность к тканям влагалища.

Таким образом, применение топических препаратов эстриола отвечает важным задачам в лечении ГУМС: использовать средства, которые помогут слизистой влагалища противостоять повреждающим факторам, уменьшить имеющиеся повреждения, стимулировать процессы восстановления и обновления слизистой влагалища с максимальной эффективностью и минимальным риском негативных последствий при длительной терапии.

Рисунок 4. Хромотерапия полихроматическим поляризованным светом на аппарате «Биоптрон» у пациентки М. (77 лет)

Figure 4. Polychromatic polarized light therapy with the Bioptron device for patient M. (77 years old)



В зависимости от тяжести ГУМС крем «Орниона» использовался в качестве поддерживающей терапии по 1 аппликатору 2 раза в неделю в постоянном режиме либо ежедневно по 1 аппликатору в сутки (0,5 мг эстриола) вагинально на ночь в течение 2 недель с последующим переходом на поддерживающую схему.

Критериями оценки эффективности в данном исследовании являлись число пациенток с полной эпителизацией язвенного дефекта и сроки эпителизации.

Вторичные точки оценки включали предпочтения при выборе метода лечения (консервативный/хирургический) после завершения исследовательской работы, частоту побочных эффектов во время лечения и НЯ.

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10, StatSoft Inc. (США). Количественные показатели были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, которые в работе представлены в виде средних значений и стандартных отклонений M(SD).

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин в группе составил 64–94 года (средний возраст пациенток с ПТО — 75,84 (±1,20) года) (рис. 5). У 68,75% (n = 44) отмечалась IV степень пролапса гениталий по системе POP-Q, у 31,25% (n = 20) — III. Средняя продолжительность периода менопаузы у исследуемой группы составила 22,95 (±1,42) года.

У всех женщин из группы исследования отмечались симптомы ГУМС, при этом симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) наблюдались в 100% (n = 64). Среднее значение pH составляло 6,5 (± 0,3), ИВЗ у всех пациенток — от одного до двух баллов.

По данным анамнеза, длительность заболевания ДЯ варьировалась от трех дней до шести месяцев (среднее значение — 30,78 (±1,49) дня) на момент

обращения. У 87,5% (n = 56) ДЯ была выявлена впервые, в то время как у 12,5% (n = 8) отмечался рецидив заболевания на фоне ранее проводимого медикаментозного лечения локальными средствами, но без значимого эффекта.

Наиболее часто используемой формой пессария был кубический. Он применялся в 47% случаев (n = 30) для коррекции III–IV степени ПТО.

В 26,6% (n = 17) использовался чашечный перфорированный пессарий, в 6% (n = 4) — чашечно-уретральный, в 4% (n = 3) — грибовидный (рис. 6).

У пациенток с ПТО и ДЯ слизистой оболочки влагалища или шейки матки при применении урогинекологических пессариев, эстрогенсодержащего крема и противовоспалительных, ранозаживляющих и противомикробных средств в сочетании с комплексным физиолечением полная эпителизация язвенных дефектов была достигнута во всех случаях. Средний срок заживления составил 14,24 (±1,4) дня. Скорость заживления зависела от степени тяжести ПТО, давности наличия трофического дефекта и сопутствующей экстрагенитальной патологии, например сахарного диабета (табл. 1).

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки М. (77 лет) с полным выпадением матки (IV степень ПТО), которая на протяжении шести месяцев страдает наличием ДЯ. Из анамнеза: постменопауза — 32 года. ИМТ — 28 (избыточный вес). Паритет: одни самопроизвольные роды, б/о. За три месяца до обращения пациентка проходила стационарное лечение в госпитале по месту жительства, где были назначены аппликации с мазью на основе метилурацила 10% на область язвы ежедневно 1 раз в сутки в течение 10 дней (без положительного эффекта).

В ОЭГиР «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России пациентке провели комплексное лечение перед оперативным вмешательством. Динамика эпителизации ДЯ представлена на рис. 7.

Полная эпителизация поверхности ДЯ позволяет как выполнять хирургическое лечение, так и продолжать использовать вагинальный пессарий. В данном исследовании из 64 пациенток после эпителизации язвы 64,1% (n = 41) были прооперированы в объеме гистерэктомии, сакрорагинопексии, кольпоперинеопластики.

Для остальных 35,9% женщин (n = 23) методом выбора коррекции пролапса гениталий стал пессарий. Среди данной группы у 82,6% (n = 19) регистрировалось отсутствие рецидивов при дальнейшем ношении урогинекологического пессария в постоянном

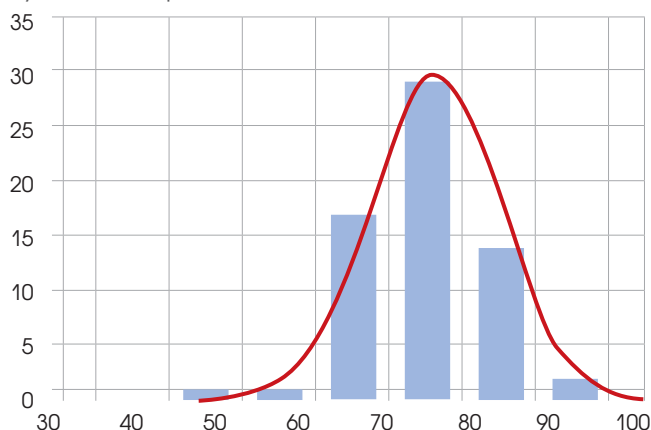
Таблица 1. Показатели (дни) эпителизации ДЯ у пациенток исследуемой группы (n = 64)

Table 1. Indicators (days) of DU epithelialization in patients of the study group (n = 64)

	Количество женщин исследуемой группы Number of women in the study group				
	65,6% (n = 42)	20,31% (n = 13)	7,81% (n = 5)	4,69% (n = 3)	1,56% (n = 1)
Среднее количество дней Average number of days	13,1	14,4	7,8	20,6	15,3

Рисунок 5. Возраст женщин с ПТО, осложнившимся развитием ДЯ (n = 64)

Figure 5. Age of women with POP complicated by the development of DU (n = 64)



режиме в сочетании с локальной терапией кремом «Орниона», содержащим 0,5 мг эстриола, в поддерживающей дозе — по 1 аппликатору 2 раза в неделю. Частота рецидивов ДЯ составила 17,4% (n = 4). Это было связано с прекращением ношения урогинекологического пессария после окончания курса лечения (табл. 2). Двум (8,7%) пациенткам пришлось временно прекратить его использование в связи с развитием воспаления из-за нарушения техники применения изделия и возобновить его ношение после комплексной терапии. Две женщины (8,7%) прекратили ношение кубического пессария в связи с нежеланием его ежедневной санации, в результате он был заменен на чашечный перфорированный с рекомендациями по его обработке и санации 1 раз в 3 недели.

Другие серьезные нежелательные явления и побочные эффекты в ходе проводимого лечения не отмечались.

Наличие ДЯ при ПТО является причиной снижения качества жизни пациенток вследствие невозможности своевременного оперативного лечения и требует длительной предоперационной подготовки [12]. Урогинекологические пессарии — альтер-

Рисунок 7. Вид язвенного дефекта у пациентки М. (77 лет) на 20-е сутки от начала лечения. Наблюдение и фото из архива И.А. Аполихиной, Д.С. Маковской, ОЭГиР «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, 2023 г.)

Figure 7. View of ulcerous defect in patient M. (77 years old) on the 20th day after the start of treatment. Observation and photos from the archives of I.A. Apolikhina, D.S. Makovskaya, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, 2023)



Рисунок 6. Частота применения различных форм пессариев для коррекции ПТО у женщин (n = 64)

Figure 6. Frequency of use of various forms of pessaries for POP correction in women (n = 64)

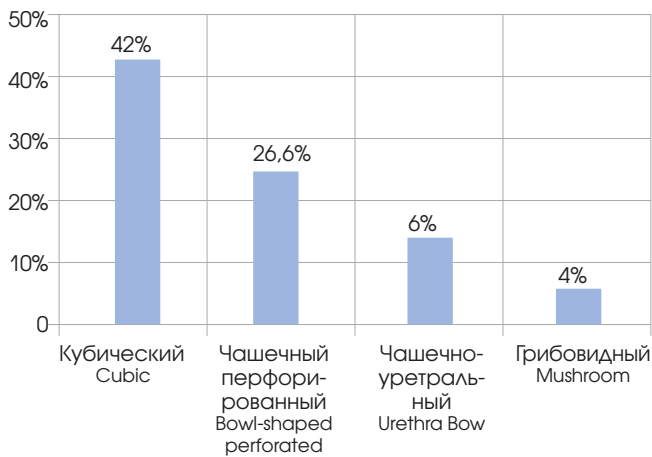


Таблица 2. Показатели частоты возникновения рецидивов (%) ДЯ после завершения курса лечения среди женщин, не подлежащих оперативному лечению ПТО (n = 23)

Table 2. DU Recurrence frequency (%) after completing the course of treatment among women who was not subject to POP surgical treatment (n = 23)

	Через 1 месяц от начала лечения 1 month after starting the treatment	Через 6 месяцев от начала лечения 6 month after starting the treatment	Через 1 год от начала лечения 1 year after starting the treatment
Группа женщин, продолжавших носить пессарий 82,6% (n = 19) Group of women who continued to wear the pessary — 82,6% (n = 19)	0	0	0
Группа женщин, прекративших использование пессария 17,4% (n = 4) Group of women who stopped using the pessary — 17,4% (n = 4)	0	13,1 (n = 3)	4,3 (n = 1)

нативный вариант терапии ПТО, который может с успехом применяться в рамках предоперационной подготовки, при наличии противопоказаний к оперативному лечению либо при отказе женщины от хирургического вмешательства. Без вправления матки и последующей ее фиксации невозможно обеспечить заживление ДЯ, наблюдаемых при тяжелых формах ПТО.

В настоящем исследовании замена пессария на другой вид потребовалась 12,5% в течение первого месяца от начала лечения и 3,1% после проведенного хирургического лечения ПТО. По данным литера-

туры, факторы риска, служащие причиной неудач в выборе пессария, включают короткую длину влагалища, выраженное зияние половой щели, предшествовавшие гистерэктомия и хирургическое восстановление ПТО [13].

На основании анализа причин возникновения рецидивов ДЯ у пациенток из группы наблюдения рекомендовано всем женщинам, не подлежащим хирургическому лечению, после проведенного курса терапии продолжить ношение пессария в постоянном режиме.

Длительное применение крема, содержащего эстриол, использовалось для предотвращения раздражения и изъязвления влагалища из-за давления пессария и при атрофических процессах слизистой оболочки влагалища. Эстриол в форме крема для таких женщин предпочтительнее, поскольку данная лекарственная форма позволяет легко наносить препарат на стенки влагалища или на область периуретральной зоны и вульвы. При этих состояниях использование суппозиториев затруднено ввиду выраженной атрофии, сниженной эластичности тканей и высокого риска травматизации эпителия влагалища. Кроме того, их применение практически невозможно у женщин с пролапсом гениталий II–III степени или выпадением тазовых органов, использующих кубические урогинекологические пессарии, а также у пациенток после экстирпации матки и укорочения сводов влагалища.

Улучшение состояния слизистой под влиянием эстриола у женщин в постменопаузальном периоде доказано клиническими исследованиями и рекомендуется нормативными документами [14].

Орниона®

крем вагинальный 0,1% в комплекте с аппликатором

**ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ
ЭСТРИОЛ В ФОРМЕ КРЕМА¹**

VERTEK
Фармацевтическая компания

ЛАУРЕАТ 2017

¹ По данным ГРЛС от 22.06.23.
193106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д. 27 А.
www.vertex.spb.ru
Телефон горячей линии: 8-800-2000-305

На правах рекламы.

Наличие ДЯ является фактором риска развития вторичной инфекции половых органов. Консервативная терапия трофических поражений в обязательном порядке должна включать мероприятия по борьбе с местной инфекцией. С учетом того, что все ДЯ в стадии воспаления неизбежно обсеменены возбудителями, проводился курс противомикробной и противовоспалительной терапии препаратами с доказанной клинической эффективностью: мазями на основе метилурацила (10%), диоксометилтетрагидропиримидина и хлорамфеникола. Для дополнительной стимуляции регенераторных процессов в очаге поражения применялись стимуляторы репарации тканей в виде гидрогелевых салфеток на основе альгината натрия в сочетании с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) и лидокаином. Альгинат натрия — природный биополимер, полученный из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами, способствует снижению кровоточивости, ускоряет восстановление тканей, очищает рану.

В настоящее время во многих исследованиях продемонстрирована высокая эффективность низкочастотного ультразвука (НЧУЗ) в лечении воспалительных заболеваний различной локализации. Преимуществом метода при обработке очага воспаления является дополнительное механическое воздействие на ткани, способствующее разбиванию бактериальных пленок, препятствующих поступлению лекарственных средств к тканям органа, что ускоряет лечебный процесс. Кавитация — основной фактор, обуславливающий гибель бактерий, вирусов и грибов в ультразвуковом поле. Собственный бактерицидный эффект ультразвука большинством авторов рекомендовано потенцировать сочетанием с антисептическими растворами [15, 16].

В проведенном исследовании низкочастотная ультразвуковая кавитация влагалища и шейки матки на аппарате «Фотек» Actiton-A была выполнена в 100%. Среднее количество процедур составило 8,2 ($\pm 1,3$). В 75,3% случаев для санации применялся кавитационный раствор 0,05%-ного водного хлоргексидина. В 15,2% случаев также использовался раствор бензидамина гидрохлорид, в 5,2% — раствор повидон-йода, в 3,1% — раствор нитрофурана, в 1,2% — сочетание 0,05%-ного водного раствора хлоргексидина с метронидазолом.

Из числа известных способов физиотерапевтического лечения, способствующих созданию оптимальных условий для заживления язвенного дефекта, наиболее эффективными являются фототерапия (ФТ) полихроматическим поляризованным светом и низкоинтенсивное лазерное излучение на область ДЯ.

Литература/References

1. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Абаева Х.А. и соавт. Нормализация состояния микробиоценоза влагалища для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после влагалищных операций по поводу пролапса внутренних половых органов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 5 (12): 79–83. [Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Abaeva H.A. et al. Normalization of vaginal microbiocenosis to prevent infectious and inflammatory complications after vaginal operations for treatment of internal genital prolapse. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2012; 5 (12): 79–83. (In Russ.)].
2. Almeida A.J., Rodrigues V.M. The quality of life of aged people living in homes for the aged. Rev. Lat. Am. Enfermagem. 2008; 16 (6): 1025–1031.
3. Дикке Г.Б., Аполихина И.А., Кочев Д.М. и соавт. Распространенность дисфункции тазового дна среди акушеров-гинекологов

Обнаружено, что ФТ обладает трофикостимулирующим, лимфодренирующим, иммунокорректирующим и противовоспалительным эффектом [17]. На сегодняшний день разработано несколько вариантов фототерапевтических аппаратов, генерирующих полихроматический свет, однако первым средством, прошедшим 20-летнюю апробацию и принятым официальной медициной, является швейцарский аппарат поляризованного света, излучение которого обладает высокой степенью поляризации (>95%). Это делает его более концентрированным и в биологическом отношении — более эффективным. Поляризованный свет улучшает микроциркуляцию, поддерживает устойчивость клеточного метаболизма и природный механизм гомеостаза, регулирует обмен веществ, повышает жизнестойкость клеток и тканей [18].

Лазерная терапия также оказалась эффективным методом лечения заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы, учитывая благоприятное влияние НИЛИ на репаративную регенерацию тканей, эпителизацию, редукцию экссудативной фазы воспалительного процесса, на ускорение созревания коллагена и стимуляцию микроциркуляции [18].

Морфологические исследования В.В. Стежковского показали, что ведущую роль в восстановлении эрозированной поверхности влагалищной части шейки матки под влиянием непрерывного лазерного излучения (длина волны — 0,63 мкм) играет стимуляция роста соединительной ткани. Активация регенерации обеспечивается повышением энергетического потенциала клетки, изменением проницаемости сосудов, улучшением трофики клеток слизистой. При этом автором было как в эксперименте, так и в клинике установлено, что оптимальная доза составляет 2,4 Дж/см², мощность ГНЛ — 25 мВт, время экспозиции — от одной до пяти минут, до 10 ежедневных сеансов ЛТ [19].

Выводы

Анализ результатов лечения [20] свидетельствует, что предложенная в данном исследовании комплексная терапия ДЯ с применением пессариев, эстриола в форме вагинального крема, локальной противомикробной и ранозаживляющей терапии в сочетании с аппаратной физиотерапией у женщин постменопаузального возраста с тяжелыми формами ПТО в предоперационном периоде позволяет в короткие сроки достичь эпителизации язвенного дефекта, улучшить качество жизни больных и дает возможность провести оперативное лечение в условиях нормальной трофики тканей.

- и факторы, влияющие на выбор терапевтических подходов. Акушерство и гинекология. 2017; 10: 111–119. [Dicke G.B., Apolikhina I.A., Kochev D.M. et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction among obstetricians and gynecologists and factors influencing the choice of therapeutic approaches. Obstetrics and Gynecology. 2017; 10: 111–119. (In Russ.)].
4. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 98–104. [Artyumuk N.V., Kharacheva S.V. The prevalence of pelvic floor dysfunction symptoms in women of reproductive age. Obstetrics and gynecology. 2018; 9: 98–104. (In Russ.)].
 5. Бенюк В.А., Довгалева Р.В., Ластовецкая Л.Д. и соавт. Проплап гениталий у женщин пожилого возраста, осложненный декубитальной язвой. Репродуктивная эндокринология. 2016; 3 (29): 28–33. [Benyuk V.A., Dovgaleva R.V., Lastovetskaya L.D. et

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТАЗОВОГО ДНА

ТРЕНАЖЁРЫ ДЛЯ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

УЛУЧШАЮТ
СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

XFT-0010
цифровой перинеометр



EmbaGYN™

ПЕССАРИИ
ДОКТОР АРАБИН
Dr. ARABIN



СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

97% женщин,
использовавших pessaries д-р Арабин,
удовлетворены этим методом¹

1. Недостаточность тазового дна. Терапия на основе достижений науки и клинической практики / под ред. В.Ф. Беженаря, Г.Б. Дикке, Е.Ю. Глухова.
- М.: Издательский дом "АБВ-пресс", 2021

 ARABIN24.RU

+7 495 7887746

PENTCROFT.RU



Ультразвуковые
кавитационные аппараты

«АСТІТОН»

Новые перспективы местной санации тканей
в условиях антибиотикорезистентности

- ✔ Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки
- ✔ Лечение хронического эндометрита при бесплодии, подготовке к ВРТ
- ✔ Лечение декубитальных язв, подготовка к оперативному лечению пролапса
- ✔ Лечение послеродовых осложнений



РЕКЛАМА

+7 (343) 217 63 40

fotek@fotek.ru

www.fotek.ru

- al. Genital prolapse in elderly women complicated by decubitus ulcer. *Reproductive Endocrinology*. 2016; 3 (29): 28–33. (In Russ.).
6. Kościński T., Friebe Z., Stadnik H., et al. Anatomical and functional results of a modified sacral perineocolporectomy for extreme forms of complex pelvic organs prolapsed. *Ginekol. Pol.* 2015; 86 (6): 429–33.
 7. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А. и соавт. Комплексный подход к лечению декубитальной язвы влагалища. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021; 1 (10): 46–50. [Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A. et al. Complex approach to the treatment of decubitus vaginal ulcers. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021; 1 (10): 46–50. (In Russ.).]
 8. Masenga G.G., Shayo B.C., Rasch V. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse in Kilimanjaro, Tanzania: A population based study in Tanzanian rural community. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195910.
 9. Sze E.H., Hobbs G. Relation between vaginal birth and pelvic organ prolapse. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009; 88 (2): 200–203.
 10. Буянова С.Н., Смольнова Т.Ю., Гришин В.Л. и соавт. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2001; 3: 39–43. [Buyanova S.N., Smolnova T.Y., Grishin V.L. et al. Some aspects of genital prolapse pathogenesis. *Obstetrics and Gynecology*. 2001; 3: 39–43. (In Russ.).]
 11. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И. и соавт. Подготовка к хирургическому лечению пациенток с тяжелыми формами пролапса тазовых органов, осложненного трофическими нарушениями. *Фарматека*. 2020; 6: 54–60. [Glukhov E.Yu., Dikke G.B., Neff E.I. et al. Preparation for surgical treatment of patients with severe forms of pelvic organ prolapse complicated by trophic disorders. *Pharmateca*. 2020; 6: 54–60. (In Russ.).]
 12. Isikhuehen M.E., Ekwedigwe K.C., Sunday-Adeoye I. et al. Decubitus ulcers among women with utero-vaginal prolapse. *J. Women's Health Care*. 2018; 7: 433.
 13. Robert M., Schulz J.A., Harvey M.A. Urogynaecology Committee. Technical update on pessary use. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013; 35 (7): 664–74.
 14. Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 8: CD001500.
 15. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. и соавт. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов. *Практическое руководство для врачей*. Екатеринбург, 2014. [Oboskalova T.A., Glukhov E.Y., Lavrentieva I.V. et al. Prevention and treatment of inflammatory diseases in obstetrics and gynecology using ultrasonic cavitation-induced drug solutions. *Practical guide for doctors*. Yekaterinburg, 2014.
 16. Аполихина И.А., Саидова А.С., Арустамян А.Р. Оценка эффективности применения низкочастотной ультразвуковой кавитации лекарственных растворов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. *Медицинский оппонент*. 2020; 2 (10): 40–46. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Arustamyan A.R. Evaluation of the effectiveness of the use of low-frequency ultrasonic cavitation of medicinal solutions in the complex treatment of infectious and inflammatory urogenital diseases. *Meditsinskiy opponant = Medical Opponent*. 2020; 2 (10): 40–46. (In Russ.)]
 17. Аполихина И.А., Саидова А.С., Бычкова А.Е. и соавт. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в комплексном лечении пациенток с осложнением пролапса тазовых органов — декубитальной язвой влагалища и шейки матки. *Медицинский оппонент*. 2020; 3 (11): 46–52. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Bychkova E.A. et al. Use of polychromatic incoherent polarized light in the complex treatment of patients with complications of pelvic organ prolapse — decubitus ulcer of the vagina and cervix. *Meditsinskiy opponant = Medical Opponent*. 2020; 3 (11): 46–52. (In Russ.).]
 18. Погоначенкова И.В., Рассулова М.А., Хан М.А. и соавт. Применение селективной хромотерапии для оздоровления ЧБД. *Методические рекомендации № 36*. Москва, 2016. [Pogonchenkova I.V., Rassulova M.A., Khan M.A. et al. Use of selective chromotherapy for FIC treatment. *Methodological Recommendations № 36*. Moscow, 2016. (In Russ.).]
 19. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. *Тверь: Триада*, 2009. 352 с. [Fedorova T.A., Moskvina S.V., Apolikhina I.A. *Laser therapy in obstetrics and gynecology*. Tver: Triada, 2009. 352 p.
 20. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов России. *Медицинский совет*. 2017; 13: 157–164. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Treatment of genitourinary syndrome in menopause: results of a survey of obstetricians and gynecologists in Russia. *Medical Council*. 2017; 13: 157–164. (In Russ.).]

Вклад авторов. Д.С. Маковская: концепция и дизайн статьи, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Е.А. Горбунова, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина, А.Е. Бычкова: редактирование; И.А. Аполихина: редактирование, утверждение рукописи для публикации.
Authors contributions. D.S. Makovskaya: concept and design of the article, collection of publications, processing and analysis of material on the topic of the article, writing the text of the manuscript; E.A. Gorbunova, A.S. Saidova, T.A. Teterina, A.E. Bychkova: editing; I.A. Apolikhina: editing, approval of the text for publication.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 21.04.2023.
Принята к публикации: 30.05.2023.
Article received: 21.04.2023.
Accepted for publication: 30.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маковская Диана Сергеевна, врач — акушер-гинеколог, младший научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0003-0159-8641.
Аполихина Инна Анагольевна, д.м.н., профессор, руководитель эстетической гинекологии и реабилитации*. Профессор профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-4581-6295.
Горбунова Елена Алексеевна, врач — акушер-гинеколог высшей категории, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0002-4723-4299.
Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0003-3473-3109.
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0003-0990-2302.

Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0003-4855-81-88.
 * ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Makovskaya Diana Sergeevna, Doctor — Obstetrician-gynecologist, Junior Researcher of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0003-0159-8641.
Apolikhina Inna Anatolievna, MD, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University) of Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4581-6295.
Gorbunova Elena Alekseevna, Doctor — Obstetrician-gynecologist, Research Officer of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0002-4723-4299.
Saidova Aina Salavdinovna, PhD, Doctor — Obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0003-3473-3109.
Teterina Tatyana Aleksandrovna, PhD, Doctor — Obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0003-0990-2302.
Bychkova Anastasia Evgenievna, Doctor — Obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0003-4855-81-88.
 * FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 616.993.616.34-002.1-036-07-085

Случай генерализованной формы сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*

Н.Ю. Пшеничная¹, д. м. н., И.А. Лизинфельд¹, К.Т. Умбетова², д. м. н., Ю.А. Коннова³, к. м. н., Г.В. Гопаца¹, к. м. н., Ю.В. Овчинникова³

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

³ ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Возбудитель сальмонеллеза — серовар *Salmonella Reading* — вызывает случаи и вспышки заболеваний значительно реже, чем другие серовары сальмонелл. Расширение туристического потока в страны Юго-Восточной Азии повышает риски завоза различных экзотических и редких для России инфекционных болезней. Целью данной статьи является описание первого случая сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading* и диагностированного на территории Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: САЛЬМОНЕЛЛЕЗ, SALMONELLA ENTERICA, SALMONELLA READING, КИШЕЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДИАГНОСТИКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Умбетова К.Т. и соавт. Случай генерализованной формы сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*. Медицинский оппонент. 2023; 2 (22): 75–78.

UDC 616.993.616.34-002.1-036-07-085

A Case of Generalized Form of Salmonellosis Caused by *Salmonella Reading*

N.Yu. Pshenichnaya¹, I.A. Lizinfeld¹, K.T. Umbetova², Yu.A. Konnova³, G.V. Gopatsa¹, Yu.V. Ovchinnikova³

¹ Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ State Budget Institution of Health Care «Infectious Clinical Hospital № 2 of the Moscow Department of Health», Moscow, Russia

SUMMARY. The causative agent of Salmonellosis, *Salmonella Reading* serovar, causes cases and outbreaks much less frequently than other *Salmonella* serovars. The expansion of tourist flow to Southeast Asian countries increases the risk of importation of various exotic and rare for Russia infectious diseases. The purpose of this article is to describe the first case of Salmonellosis caused by *Salmonella Reading* diagnosed in the Russian Federation.

KEYWORDS: SALMONELLOSIS, SALMONELLA ENTERICA, SALMONELLA READING, INTESTINAL INFECTION, DIAGNOSIS

FOR CITATION: Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Umbetova K.T. et al. A case of generalized form of Salmonellosis caused by *Salmonella Reading*. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 2 (22): 75–78.

Введение

Сальмонелла — распространенная причина острых кишечных инфекций зоонозного происхождения, связанных в основном с употреблением в пищу контаминированных этими возбудителями продуктов животноводства. В ряде случаев больной человек или бессимптомный носитель может являться источником инфекции для детей в возрасте до одного года, а также для пациентов хирургических и реанимационных отделений, иммуносупрессивных лиц, людей пожилого и старческого возраста. В отдельных случаях инфекция приобретает генерализованный характер и заканчивается летальным исходом. Наиболее распространенным видом этой грамотрицательной бактерии является *Salmonella enterica*, подразделяющаяся на шесть подвидов и множество серотипов (или сероваров). *Salmonella Reading* считается редким

сероваром [1] данного микроорганизма. Описаны лишь единичные вспышки заболеваний у людей, вызванные *Salmonella Reading*. Так, например, в 1956–1957 годах в США произошли случаи заболевания сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*, в результате которых заразились 325 человек в нескольких штатах [2]. В 2008 году в Финляндии 30 человек заболели после употребления салата айсберг [3]. Это единственная вспышка, вызванная *Salmonella Reading*, известная в Европе. В 2014–2015 годах зарегистрирован 31 случай данной инфекции в Канаде среди людей, вернувшихся из стран Восточного Средиземноморья либо употреблявших привезенную оттуда пищу. Общий источник *Salmonella Reading* установить не удалось. Вспышка этой инфекции, связанная с контаминированным сырым мясом индейки, произошла в США в 2018–2019 годах. В резуль-

тате заболели 356 человек в 42 штатах и округе Колумбия [4].

Высокий риск заражения патогенными микроорганизмами, включая сальмонеллы, наблюдается на традиционных рынках Юго-Восточной Азии. Недавнее исследование выявило, что в 21% свинины, продаваемой на базарах в Денпасаре (Индонезия), содержались сальмонеллы [5]. Несмотря на то что они преобладают в мясе, яйцах, продуктах из птицы и свежих продуктах [6], бактерии, особенно те, которые проявляют устойчивость к противомикробным препаратам, также обнаруживаются в поверхностных водах [7, 8]. Пляжи в Макасаре (Индонезия) содержат высокую концентрацию сальмонелл, что представляет угрозу для здоровья людей, купающихся там [9].

В связи с этим случай заболевания *Salmonella Reading*, диагностированный впервые в Российской Федерации, вызывает значительный клинический интерес.

Цель данной статьи — описание редкого случая генерализованной формы сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*, у российского туриста, вернувшегося из Индонезии.

Пациенты и методы

25 марта 2023 года пациент М. в возрасте 37 лет обратился за медицинской помощью в Инфекционную клиническую больницу № 2 Департамента здравоохранения города Москвы. Больной предъявлял жалобы на лихорадку до 39,0 °С, общую слабость, головную боль. Со слов мужчины, болен с 19 марта 2023 года, когда стал отмечать повышение температуры тела до фебрильных цифр. С 19 февраля по 11 марта 2023 года находился в Индонезии, где у него и его супруги в течение последних трех дней (с 9 марта) пребывания за границей наблюдались признаки острой кишечной инфекции: жидкий стул без патологических примесей, схваткообразные боли в животе. Первые один-два дня больной отмечал озноб (температуру тела не измерял). У супруги пациента такого симптома не было. Оба лечились самостоятельно: принимали лоперамид, нифуроксазид. Через три дня на фоне улучшения общего самочувствия вернулись в Москву, еще через два дня симптомы кишечной инфекции у супругов полностью нивелировались (13–14 марта). Во время пребывания в Индонезии пациент употреблял бутилированную воду, контакта с инфекционными больными не было. Контакты с животными (в том числе грызунами, птицами), сырьем животного происхождения отрицает. Укусов насекомых, животных не было. Купался в океане. Употребление воды из открытых источников, некипяченой воды отрицает. Питался в отелях, кафе.

Спустя пять дней после нормализации общего состояния и семь дней после возвращения из Индонезии у пациента появилась лихорадка до 38,5–39 °С, лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие препараты. У жены самочувствие оставалось нормальным.

На фоне самолечения улучшения состояния не наступало. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован в стационар. При ос-

мотре: состояние средней тяжести, температура тела — 37,8 °С, ЧСС — 80 ударов в минуту, кожные покровы обычной окраски, слизистая ротоглотки бледно-розовая, отмечалась инъекция сосудов ротоглотки, периферические лимфоузлы были не увеличены, со стороны легких и сердца — без патологии, язык влажный, слегка обложен у корня белым налетом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень пальпируется на 1–1,5 см ниже края реберной дуги, плотной и эластичной консистенции, селезенка пальпируется на уровне края реберной дуги. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон.

Дифференциальная диагностика проводилась с тропическими трансмиссивными лихорадками — денге, чикунгунья, Зика. Не исключались лептоспироз, брюшной тиф, риккетсиозы, кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез, энтеровирусная инфекция, а также целый ряд других (менее вероятных) заболеваний.

Проводилось исследование кала и на возбудителей кишечных инфекций с учетом указания в анамнезе на заболевание, протекавшее с диареей.

На следующий день после поступления в стационар у пациента начались выраженные и почти постоянные боли в области поясницы, при пальпации в этой зоне отмечена болезненность паравертебральных мышц.

В общем клиническом анализе крови 26 марта обнаружены моноцитоз ($1,43 \cdot 10^9/\text{л}$, 15,0%), умеренный лейкоцитоз ($9,5 \cdot 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови выявлено повышение трансаминаз печени (АЛТ — 92,0 Ед/л, АСТ 79,0 — Ед/л), D-димера (327 нг/мл), С-реактивного белка (55,40 мг/л), фибриногена (6,37 г/л), ЛДГ (281,0 Ед/л), ГГТ (145,6 Ед/л), КФК (453,0 ЕД/л), ГАМК (3,02 ммоль/л), лактата (6,7 ммоль/л). В клиническом анализе мочи выявлены бактерии — 46,1 (+) в поле зрения, кристаллы — 0,1 (–) в поле зрения, слизь — 78,8 (+) в поле зрения, кетоновые тела — 1,5 (1+) ммоль/л, уробилиноген — 34,0 мкмоль/л, белок — 0,2 (+/–) г/л. В анализе мочи по Нечипоренко от 27 марта обнаружены эритроциты — 3 800, лейкоциты — 12 000.

ПЦР-тесты на вирусы SARS-CoV-2, гриппа и ОРВИ («АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL») от 27 марта отрицательные. Маркеры вирусных гепатитов (ИФА) А, В, С, D, Е не обнаружены.

Малярийные плазмодии при микроскопическом исследовании крови не выявлены. ПЦР на ДНК лептоспир в крови и РМА на антитела к лептоспирам от 27 марта отрицательные. РНК вирусов денге, чикунгунья, Зика методом ПЦР в крови и в моче не обнаружены.

ИФА (IgM) и ПЦР на ДНК вирусов герпеса 1, 2 и 6-го типов отрицательные. Антитела (РПГА) к *Shigella spp.*, *S. typhi*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *R. provazeki* от 29 марта отрицательные. Антитела к вирусу ГЛПС (IgM, IgG) методом ИФА не выявлены.

В крови от 27 марта методом РПГА обнаружены антитела к *Salmonella enteritica* (РПГА) в титре 1/1280++++.

Бактериологический анализ крови (30 марта) выявил рост *Salmonella Reading* (группа В).

Бактериологическое исследование кала от 1 марта на возбудителей острых кишечных инфекций также показало рост *Salmonella Reading*.

ПЦР-исследования на возбудителей ОКИ («АмплиСенс® ОКИ скрин-FL»), энтеровирусы от 27 марта отрицательные.

Посев на грибы рода *Candida* с определением чувствительности к антимикотикам выявил обильный рост *Candida albicans*.

При выполнении УЗИ органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения в паренхиме печени, умеренное увеличение ее размеров (правая доля — 136 мм, левая — 70 мм), увеличение размеров селезенки (138 x 55 мм), диффузные изменения в ее паренхиме.

Компьютерная томография шейного, грудного, пояснично-крестцового и копчикового отделов позвоночника выявила картину остеохондроза на уровне L4-L5-S1, протрузии диска L4-L5, двухсторонний малый плевральный выпот, мелкий единичный конкремент правой почки.

УЗИ сердца: вегетаций на створках клапанов не обнаружено, сократительная функция миокарда сохранена.

Пациент был проконсультирован врачом-неврологом: выявлены сдавления нервных корешков и сплетений при других дорсопатиях, люмбоишиалгия, протрузии L4-L5, мышечно-тонический синдром.

После проведенного комплексного обследования больному поставили основной диагноз: сальмонеллез, генерализованная форма, вызванная *Salmonella Reading* группы В, средней степени тяжести. Осложнения основного заболевания: кандидоз орофарингеальный. Сопутствующие заболевания: сдавления нервных корешков и сплетений при других дорсопатиях, люмбоишиалгия, протрузии L4-L5, мышечно-тонический синдром, конкремент правой почки, хронический пиелонефрит, обострение.

С 28 марта пациенту был назначен цефтриаксон по 1 г 2 раза в сутки внутримышечно. После результата бактериологического исследования крови (от 30 марта) к схеме антибактериальной терапии добавили ципрофлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. Общий курс антибактериальной терапии составил 14 дней, из них 12 дней пациент получал комбинированную схему. С учетом орофарингеального кандидоза в течение 7 дней больной также принимал флуконазол по 150 мг в день. Несмотря на продолжительный период такой терапии, у больного не было проявлений антибиотик-ассоциированной диареи ни на фоне приема антибиотиков, ни после его завершения. По рекомендации невролога пациент также получал в течение 7 дней толперизон, амитриптилин, метамизол натрия, дифенгидрамин, прокаиин в среднесуточных дозировках и дексаметазон (4 мг).

На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: через 5 дней терапии исчезли боли в пояснице, температура тела нормализовалась на 12-й день пребывания в стационаре, на 16-й день стационарного лечения повторные бактериологические анализы крови на стерильность и кала на кишечную группу дали отрицательные результаты, нормализовались общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. На 18-й день пребывания в стационаре пациент был выписан.

Результаты и их обсуждение

Описанный случай представляет собой редкую генерализованную форму сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*, у российского туриста, вернувшегося из Индонезии. Точная причина заболевания не выяснена, но, вероятно, она обусловлена употреблением недостаточно термически обработанной пищи в местах общественного питания в Индонезии.

Инфекция, вызванная *Salmonella Reading*, встречается в виде спорадических случаев или редких вспышек, которые связывают с различными источниками передачи инфекции, такими как ростки люцерны [10], салат айсберг, мясо свиньи [11] или индейки, а также с неизвестными источниками. Сальмонеллез чаще всего обусловлен употреблением зараженных продуктов питания, однако этот микроорганизм может вызывать и эпидемии, передающиеся через воду. Загрязненные прибрежные зоны отдыха гипотетически также могли стать источником заражения [12]. Сальмонелла вызывает различные симптомы: от легкого гастроэнтерита до летального исхода [13]. В данном случае генерализации инфекции у пациента могло способствовать употребление лоперамида, который приводит к снижению моторики гладкой мускулатуры кишечника. Это уменьшает выделение жидкости и электролитов из него, но может вызывать задержку в организме возбудителей инфекционных диарей. После 5-дневного периода «мнимого благополучия» возбудитель проник в кровь, вызвав генерализацию инфекционного процесса. В то же время в кишечнике сохранялся первичный очаг инфекции, о чем свидетельствовало практически одновременное выделение возбудителя из крови и кала. Высокие титры антител к *Salmonella enterica* являлись в данном случае, вероятно, следствием недавно перенесенной гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, которая была у пациента во время пребывания в Индонезии. Увеличение числа поездок людей на разные континенты и расширение торговых связей повышают риски инфекций, вызванных относительно редкими возбудителями, в том числе *Salmonella Reading* [14].

Выводы

В Российской Федерации описание случая сальмонеллеза, вызванного *Salmonella Reading*, публикуется впервые. Он представляет значительный интерес для врачей различных специальностей (терапевтов, врачей общей практики и инфекционистов) в отношении заболеваний, с которыми необходимо проведение дифференциальной диагностики при наличии у пациента единственного клинического признака — лихорадки, а также важен своевременный выбор надлежащей тактики ведения таких больных. Данный случай будет полезен и для консултантов туристов, выезжающих в экзотические страны, по поводу рисков для здоровья, связанных с инфекционными болезнями и мерами их профилактики.

Литература/References

1. Tanguay F., Vrbova L., Anderson M. et al. *Salmonella Reading* investigation team. Outbreak of *Salmonella Reading* in persons of Eastern Mediterranean origin in Canada, 2014–2015. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2017; 43 (1): 14–20.
2. Drachman R.H., Petersen N.J., Boring J.R., Payne F.J. Widespread *Salmonella Reading* infection of undetermined origin. *Public Health Rep.* 1958; 73 (10): 885–94.
3. Lienemann T., Niskanen T., Guedes S. et al. Iceberg lettuce as suggested source of a nationwide outbreak caused by two *Salmonella* serotypes, *Newport* and *Reading*, in Finland in 2008. *J. Food Prot.* 2011; 74 (6): 1035–40.
4. Hassan R., Buuck S., Noveroske D. et al. Multistate outbreak of *Salmonella* infections linked to raw turkey products — United States, 2017–2019. *Morb. Mortal. Weekly Rep.* 2019; 68 (46): 1045–1049.
5. Elsyaningrat, I.G.A.I.G., Pinatih K.J.P., Fatmawati N.N.D., Darwinata A.E. Prevalensi cemaran patogen *Salmonella* pada daging babi yang dijual di Pasar Tradisional di Kota Denpasar. *Intisari Sains Medis.* 2022; 13 (2): 328–334.
6. Liu H., Whitehouse C.A., Li B. Presence and persistence of *Salmonella* in water: the impact on microbial quality of water and food safety. *Front. Public Health.* 2018; 30; 6: 159.
7. Kadykalo S., Thomas J., Parmley E.J. et al. Antimicrobial resistance of *Salmonella* and generic *Escherichia coli* isolated from surface water samples used for recreation and a source of drinking water in southwestern Ontario, Canada. *Zoonoses Public Health.* 2020; 67 (5): 566–575.
8. Massinai A., Tahir A., Abu N. High concentrations of pathogenic *Salmonella spp.* during the wet season on bathing beaches in Makassar City, Indonesia. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Science.* 2019; 253: 012044.
9. Suhartono S., Ismail Y.S., Aini Z. Distribution of multidrug-resistant *Salmonella spp.* recovered from aquatic environment of Banda Aceh, Indonesia. *Biodiversitas.* 2021; 22 (2): 881–886.
10. Robertson L.J., Johannessen G.S., Gjerde B.K., Loncarevic S. microbiological analysis of seed sprouts in Norway. *Int. J. Food Microbiol.* 2002; 75 (1–2): 119–26.
11. Duggan S., Jordan E., Gutierrez M. et al. *Salmonella* in meats, water, fruit and vegetables as disclosed from testing undertaken by Food Business Operators in Ireland from 2005 to 2009. *Ir. Vet. J.* 2012; 65 (1): 17.
12. Xie Y., Qiu N., Wang G. Toward a better guard of coastal water safety — microbial distribution in coastal water and their facile detection *Mar. Pollut. Bull.* 2017; 118 (1–2): 5–16.
13. Porwollik S., Wong R.M.Y., McClelland M. Evolutionary genomics of *Salmonella*: gene acquisitions revealed by microarray analysis *Proc. Natl. Acad. Science.* 2002; 99: 8956–8961.
14. Lee W.H., Jeon Y., Chung J. et al. Global genomic variations of pathogenic bacteria *Salmonella Reading*. *Computational Molecular Bioscience.* 2021; 11 (3): 57–68.

Вклад авторов. Н.Ю. Пшеничная, И.А. Лизинфельд, К.Т. Умбетова, Ю.А. Коннова, Г.В. Гопаца, Ю.В. Овчинникова: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редакция текста.

Authors contributions. N.Yu. Pshenichnaya, I.A. Lizinfeld, K.T. Umbetova, Yu. A. Konnova, G.V. Gopatsa, Yu. V. Ovchinnikova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.03.2023.

Принята к публикации: 25.04.2023.

Article received: 23.03.2023.

Accepted for publication: 25.04.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинко-аналитической работе*.
ORCID: 0000-0003-2570-711X.

Лизинфельд Ирина Александровна, консультант организационно-методического отдела*.
ORCID: 0000-0002-8114-1002.

Умбетова Карина Туракбаевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Телефон: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-0902-9267.

Коннова Юлия Александровна, к.м.н., заведующая 14-м инфекционным отделением ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15. Телефон: +7 (495) 365-00-58. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3091-2433.

Гопаца Галина Витальевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии*.
ORCID: 0000-0001-8703-7671.

Овчинникова Юлия Васильевна, врач-инфекционист ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15. Телефон: +7 (495) 365-00-58. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru.

* ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 672-12-01. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Pshenichnaya Natalia Yurievna, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Clinical and Analytical Work*.
ORCID: 0000-0003-2570-711X.

Lizinfeld Irina Alexandrovna, Consultant of the Organizational and Methodological Department*.
ORCID: 0000-0002-8114-1002.

Umbetova Karina Turakbayevna, MD, PhD, Professor of Infectious Diseases Department the State Education Institution of Higher Professional Training, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991, Moscow, 8, Trubetskaya St., bld. 2. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-0902-9267.

Konnova Yulia Alexandrovna, PhD, Head of the 14th Infectious Diseases Department of the State Budget Institution of Health Care «Infectious Clinical Hospital № 2» of the Moscow Department of Health. Address: 105275, Moscow, 15, 8th Street of Sokolinaya Gora. Phone: +7 (495) 365-00-58. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3091-2433.

Gopatsa Galina Vitalievna, PhD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology*.

Ovchinnikova Yulia Vasilyevna, Infectious Diseases Doctor of the State Budget Institution of Health Care «Infectious Clinical Hospital № 2» of the Moscow Department of Health. Address: 105275, Moscow, 15, 8th Street of Sokolinaya Gora. Phone: +7 (495) 365-00-58. E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3091-2433.

* Central Research Institute for Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3a, Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 672-12-01. E-mail: crie@pcr.ru.



РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

16-18
НОЯБРЯ

Место проведения

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)



16-18
НОЯБРЯ 2023

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Подробнее на сайте www.medievent.ru

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ ИВЕНТ»





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

30-й юбилейный
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

21–23 СЕНТЯБРЯ 2023 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12



WWW.SCARDIO.RU



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20-22 сентября 2023 года состоится
XXII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
с международным участием

Научная программа XXII РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. На Пленарном заседании будут рассмотрены наиболее актуальные и проблемные вопросы в организации детского здравоохранения и представлены инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. На Пленарном заседании будут вручены премии им. Ю.Е. Вельтицева за достижения в развитии отечественной педиатрии, премия им. М.С. Игнатовой – за достижения в развитии отечественной педиатрической нефрологии и премия им. А.А. Киселя – за наставничество и подготовку молодых кадров.

В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии и хирургической аритмологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, хирургии орфанных заболеваний, детской урологии-андрологии и детской онкологии, функциональной детской нейрохирургии, оториноларингологии, стоматологии и в других актуальных направлениях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Планируется организация Форума медицинских сестер педиатрических клиник.

Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги, курсы и научные дискуссии (баттлы).

Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране, законодательное и нормативное регулирование охраны здоровья детей в России.



На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

На Конгрессе будет работать XXII МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

Ждем вас в Москве!

Искренне Ваш,
Сопредседатель Конгресса
Директор Института Вельтицева
профессор Морозов Д.А.

Прием тезисов до 1 июля 2023 года.



СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Пемброриа®
пембролизумаб

реклама

Иммунотерапия онкологических заболеваний со стабильной доступностью для пациентов



BIOCAD
Biotechnology Company

RU,PEMBR.00217_01.12.2022_v1