

## 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)  
Акимкин 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)  
Аругюнов 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)  
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)  
Хайтов М.Р., чл.-корр. 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)  
Яцк С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

### Главные редакторы

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

### Выпускающий редактор

Е.Ю. Райчева

### Редактор-корректор

М.С. Малова

### Секретарь редакции

М.М. Босова

### Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

### Учредитель и издатель

ООО «Оппонент»



### Генеральный директор / главный редактор

С.В. Камзолова, д.м.н.

### Адрес редакции

109004, Москва, ул. Земляной Вал, 64, стр. 2.  
Тел./факс: +7 (495) 725-39-00.  
Сайт: <http://www.proffopponent.ru>.  
E-mail: [proffopponent@mail.ru](mailto:proffopponent@mail.ru).

### Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.  
Подписка в редакции: [redopponent@mail.ru](mailto: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](http://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. 2024 г.

Дата выхода журнала: апрель — май 2024 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2024

## Editors-in-Chief

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

## Desk Editor

E.Yu. Raicheva

## Editor-proofreader

M.S. Malova

## Editorial Secretary

M.M. Bosova

## Design and Layout

B.D. Shulgina

## Publishing House

000 «Opponent»



## CEO / Editor-in-Chief of the Publishing House

S.V. Kamzolova, PhD

## Editorial Office

109004, Ul. Zemlianoi Val, 64, b. 2, Moscow.

Tel./fax: +7 (495) 725-39-00.

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

E-mail: [proffopponent@mail.ru](mailto:proffopponent@mail.ru).

## Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.

Editorial: [redopponent@mail.ru](mailto: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](http://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. 2024.

Date of Issue: April — May 2024.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2024

## 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)  
Aleksieva 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)  
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)  
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)  
Kolesnikov S.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)  
Lobzkin 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)  
Khaltov 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)  
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

**5 ОТ РЕДАКЦИИ**

С.В. Камзолова

**ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ**

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

**6–18 Успех государственного уровня**

Г.Т. Сухих

**ПЕРСПЕКТИВА**

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

**19–22 Блокады нервов поперечного пространства живота в концепции ускоренного восстановления после операции кесарева сечения**

А.В. Корниенко, П.В. Трошин, Б.В. Силаев

**23–26 Менеджмент крови пациента в акушерстве и гинекологии: достижения и перспективы**

Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский, Е.В. Стрельникова

**27–31 Особенности хроматинового статуса сперматозоидов при отборе по мембранному дзета-потенциалу в программах лечения бесплодия методами ВРТ**

П.С. Гамидова, Н.П. Макарова, В.Ю. Смольникова, Н.Н. Лобанова, Е.В. Кулакова, Е.Е. Брагина

**ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО**

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**32–38 Обоснование стратегии вскармливания детей, рожденных путем кесарева сечения**

М.В. Нароган, В.В. Зубков

**39–43 Подготовка шейки матки и родовозбуждение с помощью динопростона в форме вагинальной системы. Обзор литературы**

О.Р. Баев, Д.А. Бабич, И.В. Эдильберг

**44–48 Тренировка мышц тазового дна с помощью современного аппарата с биологической обратной связью для лечения стрессового недержания мочи у женщин**

И.А. Аполихина, А.С. Саидова

**QUANTUM SATIS**

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

**49–53 Лечебно-диагностическая и прогностическая роль CIN в эндоцервикальном соскобе и сохранившейся вирусной нагрузке ВПЧ высокого канцерогенного риска после петлевой эксцизии зоны трансформации/конизации шейки у больных CIN3+**

Л.И. Короленкова

**54–67 Прогностическая значимость изменений микробиома влагалища в персистенции ВПЧ-инфекции и прогрессировании дисплазии шейки матки**

М.В. Юрова, А.А. Кордыс, Г.Ш. Султанова, П.Р. Абакарова, Е.Г. Сычева, В.Н. Прилепская

**АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС**

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

**68–72 Обезболивание родов: влияние на состояние ребенка при рождении и его адаптацию**

И.И. Бочарова, С.В. Новикова, Е.Ю. Упрямова, А.А. Якубина

**73–79 Опыт применения машинного обучения для прогнозирования ответа яичников на овариальную стимуляцию у пациентов в программе ВРТ**

Ю.С. Драпкина, Н.П. Макарова, Е.В. Кулакова, Е.А. Калинина

**КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР**

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

**80–86 Тактика ведения пациентов с вульварной интраэпителиальной неоплазией на основании международного Консенсуса**

М.В. Юрова, А.А. Кордыс, У.О. Алигаджиева, А.Ю. Шилаев, В.Н. Прилепская

**87–96 Лактационный мастит. Своевременная диагностика и тактика**

Д.А. Борис, Д.Н. Кокоева, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, О.Б. Ладодо, С.И. Жданова, Д.А. Чуткова, Ю.В. Бикеев, Е.М. Костычева

5	<b>EDITORIAL</b> S.V. Kamzolova
<hr/>	
	<b>MAIN OPPONENT</b> INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES
6–18	<b>State-level success</b> G.T. Sukhih
<hr/>	
	<b>PERSPECTIVE</b> NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS
19–22	<b>Blockade of the nerves of the transverse abdominal space in the concept of accelerated recovery after cesarean section</b> A.V. Kornienko, P.V. Troshin, B.V. Silaev
23–26	<b>Patient blood management in obstetrics and gynecology: achievements and Prospects</b> T.A. Fedorova, O.V. Rogachevskiy, E.V. Strelnikova
27–31	<b>Features of the chromatin status of spermatozoa during selection by membrane zeta potential in infertility treatment programs using ART methods</b> P.S. Gamidova, N.P. Makarova, V. Yu. Smolnikova, N.N. Lobanova, E.V. Kulakova, E.E. Bragina
<hr/>	
	<b>PROVEN AND PROVED</b> SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS
32–38	<b>Rationale for feeding strategies for children born by caesarean section</b> M.V. Narogan, V.V. Zubkov
39–43	<b>Vaginal dinoprostone in cervical ripening and labor induction: a literature review</b> O.R. Baev, D.A. Babich, I.V. Edilberg
44–48	<b>Pelvic floor muscle training using a modern device with biofeedback for the treatment of stress urinary incontinence in women</b> I.A. Apolikhina, A.S. Saidova
<hr/>	
	<b>QUANTUM SATIS</b> TESTED IN PRACTICE
49–53	<b>Therapeutic, diagnostic and prognostic role of CIN in endocervical scraping and the remaining HPV viral load of high carcinogenic risk after loop excision of the transformation/ conization zone of the cervix in patients with CIN3+</b> L.I. Korolenkova
54–67	<b>Prognostic significance of changes in the vaginal microbiome in the persistence of HPV infection and progression of cervical dysplasia</b> M.V. Iurova, A.A. Kordys, G.S. Sultanova, P.R. Abakarova, E.G. Sycheva, V.N. Prilepskaya
<hr/>	
	<b>ACTUAL QUESTION</b> OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS
68–72	<b>Analgesia labor: influence on the condition of the newborn and its adaptation</b> I.I. Bocharova, S.V. Novikova, E.Yu. Upryamova, A.A. Yakubina
73–79	<b>Experience in using machine learning to predict the consequences of ovarian stimulation in patients in the ART program</b> Yu.S. Drapkina, N.P. Makarova, E.V. Kulakova, E.A. Kalinina
<hr/>	
	<b>CLINICAL CHOICE</b> PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS
80–86	<b>Management of patients with vulvar Intraepithelial neoplasia based on international consensus</b> M.V. Iurova, A.A. Kordys, U.O. Aligadzhieva, A.Yu. Shilyaev, V.N. Prilepskaya
87–96	<b>Lactation mastitis. Timely diagnostics and tactics</b> D.A. Boris, D.N. Kokoeva, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik, O.B. Ladodo, S.I. Zhdanova, D.A. Chutkova, Y.V. Bikeev, E.M. Kostycheva

## Уважаемые коллеги!

**С**егодня мы испытываем гордость и радость — наш самый главный национальный Центр страны празднует 80-летний юбилей. Прекрасно сказал директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова академик РАН Геннадий Тихонович Сухих: «Что такое 80 лет — юность!», а значит, время расцвета. Благодаря мудрому профессиональному руководителю и его команде Центр за последние несколько лет вырос и стал опорой всех акушеров-гинекологов России. Такого сосредоточения профессионалов-специалистов, техники и новейших технологий в одном месте не видели многие наши коллеги из развитых стран мира. Цель — помогать, спасать, исследовать и развивать российскую науку — мы поддерживаем всецело. Журнал «Медицинский оппонент» всегда готов идти рядом, транслировать врачам все современные открытия и технологии, помогать находить правильные методы лечения, понимать то, что еще вчера было научными фантазиями. Юбилей совпал с 300-летием Российской академии наук, а также Годом семьи, который провозгласил в 2024-м Президент Владимир Владимирович Путин. Сотрудники Центра были отмечены за несколько последних лет не только общественными, но и государственными наградами, участвовали в награждениях и церемониях в Кремле, о чем мы писали на страницах журнала. Благодаря научно-просветительской миссии Центра и его директора академика РАН Г.Т. Сухих наша медицина идет по пути прогресса к самым высоким целям и рубежам. Коллектив дружный и сплоченный, нацеленный на помощь людям и свершение так нужных нам сейчас новых открытий в лечении вчера еще неизлечимых



заболеваний! Мы от всех наших читателей и редакционного совета журнала пожелаем Центру оставаться флагманом национальной медицины, процветать, а нашим коллегам — сотрудникам Центра имени Кулакова — крепкого здоровья, счастья, успехов и благополучия во всем. Слава вам и вашему делу!

**С уважением,  
главный редактор  
издательства «Оппонент» д.м.н.  
Софья Владимировна Камзолова**

# Успех государственного уровня

## К 80-летию Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

6 января 2024 г. флагман российского акушерства и гинекологии — Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации отметил 80-летие. Об этом значимом событии, о самом Центре и его специалистах мы поговорили с талантливым руководителем, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, кавалером орденов «За заслуги перед Отечеством» II, III и IV степеней, академиком РАН, профессором Геннадием Тихоновичем Сухих.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Сухих Г.Т., Камзолова С.В. Успех государственного уровня. К 80-летию Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 6–18. [Sukhikh G.T., Kamzolova S.V. State-level success. On the 80th anniversary of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 6–18. (In Russ.)].

### State-level success

On the 80th anniversary of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation celebrated its 80th anniversary. We talked about this significant event, about the Center itself and its specialists with a talented head, an honored Scientist of the Russian Federation Of the Russian Federation, holder of the Orders of Merit for the Fatherland of the II, III and IV degrees, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Gennady Tikhonovich Sukhikh.

#### — Немного истории для читателей: как Центр был создан, рос и развивался?

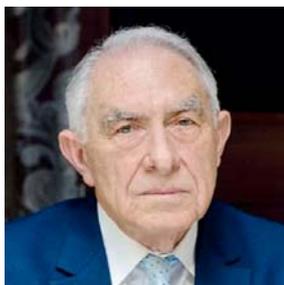
— В соответствии с распоряжением Совета народных комиссаров Союза ССР, по приказу Народного комиссариата здравоохранения СССР № 13 от 6 января 1944 г. 80 лет назад на базе кафедры Первого Московского медицинского института был создан Союзный клинический научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. Тогда часть страны была оккупирована, впереди еще год с лишним войны, которая принесет победу, но тогда ничего не было известно. Настоящие энтузиасты, люди, которые руководили великим Советским Союзом, понимали, что потеряны десятки миллионов и нужно восполнять эти потери, строить новое общество.

С начала его существования Центром руководил Михаил Сергеевич Малиновский, Герой Социалистического Труда СССР, который стал создателем научной школы акушеров-гинекологов, а также много лет руководил Всесоюзным и Московским научными обществами акушеров-гинекологов. В 1944 г. он был избран академиком и одновременно вице-президентом АМН СССР. Его сменил академик АМН СССР Л.С. Персианинов (1967–1978). Леонид Семенович Персианинов, пройдя войну, возглавил институт в тяжелые годы, тогда же институт вошел в Академию медицинских наук СССР. В то время впервые было организовано отделение невынашивания беременности (В.М. Сидельникова), отделение бесплодия (Т.Я. Пшеничникова), детской гинекологии (М.Н. Кузнецова), эндокринологии (М.Л. Крымская). После Центром руководили профессора Н.М. Побединский (1979–1982) и В.И. Ельцов-Стрелков (1982–1985).

Затем более 20 лет (1985–2006) директором Центра был академик РАМН, профессор Владимир Иванович Кулаков, имя которого сейчас носит учреждение. Владимир Иванович был одним из крупнейших организаторов здравоохранения России в области охраны здоровья матери и ребенка, ведущим ученым, работал главным акушером-гинекологом Министерства здравоохранения РФ, акушером-гинекологом — заведующим кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета послевузовского профессионального образования Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова. Хочу особо отметить и заслуженных деятелей науки: Веру Петровну Сметник, новатора в области актуальных проблем гинекологической эндокринологии, Евгения Алексеевича Чернуху.

Невозможно не сказать и о том, какими тесными узами связаны наш Центр и Российское общество акушеров и гинекологов, которым руководит талантливый и чрезвычайно целеустремленный ученый, известный эксперт отрасли, академик РАН В.Н. Серов. Владимир Николаевич в течение многих лет был главным акушером-гинекологом России. Он впервые обосновал систему научных представлений по профилактике материнской смертности, выделил группы особо высокого риска. Академик РАН Серов исследовал такие тяжелые формы послеродовых нейроэндокринных заболеваний, как синдром функциональной аменореи-галактореи, вторичный поликистоз яичников.





## Владимир Николаевич Серов,

академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ, президент РОАГ:

«РОАГ — организация с большой активностью. Это и ежегодный форум “Мать и дитя”, пленумы РОАГ. Под эгидой общества выпущены Национальные руководства по акушерству и гинекологии, подготовлены около 400 модулей, по которым специалисты могут самостоятельно работать онлайн, в год проводятся более 25 научно-практических школ, в рамках которых ведущие специалисты отрасли выезжают в различные регионы и проводят мероприятия по повышению квалификации врачей. Самое важное, что это не просто лекции, но и тесное взаимодействие с врачами на местах, непосредственная помощь в решении сложных задач. Во многом такой формат работы РОАГ продиктован тесной взаимосвязью с Центром им. Кулакова, движением вместе, в одном направлении. Я уже более 50 лет связан с работой РОАГ на различных постах и хорошо понимаю принципы этой работы и значение взаимосвязи двух наших организаций. Особо хочется подчеркнуть уникальность представительства службы неонатологии в Центре».

### — Каких масштабов достиг сегодня Центр и какие ресурсы он имеет?

— В своей истории Центр прошел разные стадии развития, и на каждой из них он, сохраняя лучшие традиции акушерства и гинекологии, приобретал новые черты. Сегодня это ведущее и крупнейшее в России научное и лечебное учреждение в области акушерства, гинекологии и перинатологии. Главными задачами для нас сегодня являются оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам и новорожденным детям, внедрение новых диагностических и лечебных технологий, неонатального скрининга, повышение доступности и качества лечебно-профилактической помощи. В Центре разработаны методы ранней пренатальной диагностики, врожденной патологии, реализована современная тактика ведения беременности и родов высокого риска. Сотрудники ведут научную деятельность.



## Анастасия Владимировна Николаева,

к.м.н., главный врач — акушер-гинеколог:

«В 2017 г. Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации стало одним из трех десятков учреждений, которому по основным профилям деятельности был присвоен статус “Национальный медицинский исследовательский центр” (НМИЦ).

Центр является крупнейшим, современно оснащенным научно-исследовательским, лечебно-диагностическим, образовательным учреждением, которое, объединяя многолетний опыт собственных научных школ, достижения фундаментальной и прикладной науки, используя передовые инновационные медицинские технологии, обеспечивает качественное и эффективное оказание медицинской помощи по укреплению, сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья населения.

В структуре НМИЦ функционируют несколько профильных институтов и департаментов: Институт акушерства; Институт неонатологии и педиатрии; Институт репродуктивной медицины; Институт онкогинекологии и маммологии; Институт анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии; Институт репродуктивной генетики; Институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии; Институт трансляционной медицины; Институт профессионального образования; Департамент регионального сотрудничества и интеграции; Национальный медицинский исследовательский центр по анестезиологии-реаниматологии для беременных, в состав которого входит реанимационный консультативный центр с выездной реанимационной бригадой. Организован сертифицированный по европейским стандартам биобанк, в котором в том числе возможна криоконсервация мужского и женского репродуктивного материала.

В рамках работы референс-центра иммуногистохимических, цитологических, патоморфологических и лучевых методов исследования реализована возможность получения “второго мнения” для пациентов из отдаленных субъектов Российской Федерации. В клинических отделениях Центра в 2023 г. 25 тыс. пациентов прошли стационарное лечение, было принято около 9 тыс. родов, проведена 21 тыс. хирургических операций, выполнено более 7 тыс. программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Приоритетными направлениями деятельности акушерской службы НМИЦ являются большие акушерские синдромы (преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, преждевременные роды), вращание плаценты и акушерские кровотечения, онкологические заболевания и беременность, фетальная хирургия и терапия».

С 15 марта 2007 г., когда я возглавил Центр, моими заместителями стали академик РАН Лейла Вагоевна Адамян и профессор Вера Николаевна Прилепская. Л.В. Адамян — главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения РФ, заведует гинекологическим отделением Центра, в сферу ее научных и практических интересов входят все аспекты репродуктивного здоровья — от эмбриогенеза до постменопаузы. Академик Адамян занимается направлениями минимально

инвазивной хирургии и новых технологий в оперативной гинекологии, реконструктивно-пластических операций в акушерстве и гинекологии. Лейла Вагоевна разработала собственные методики операций, являясь президентом Общества репродуктивной медицины и хирургии и Российской ассоциации эндометриоза, вице-президентом Национальной ассоциации гинекологов-эндоскопистов России. В команду национального центра сегодня входят заместители директора, талантливые люди профессор Д.Н. Дегтярев, профессор Н.В. Долгушина, доцент М.П. Шувалова и сотрудники, о которых я расскажу, если о многих не успею, о них расскажут их дела и свершения.

Я чрезвычайно горд, что с 2007 г. мне доверено управлять этим уникальным не только для нашей страны, но и в мировом масштабе Центром. К настоящему времени организован целый ряд институтов в структуре Центра: сегодня их уже девять. Ни много ни мало, но Центр имени Кулакова — это около 60 подразделений и 28 лабораторий, в которых работают более 2800 высококвалифицированных сотрудников, в том числе четыре академика РАН, четыре член-корреспондента РАН и более 30 профессоров. Ежегодно стационарную и амбулаторную помощь получают более 140 тыс. человек.

Я признателен коллегам, которые вместе со мной в рамках этого интервью поделятся своими мыслями о Центре и своих отделениях.



## Наталья Енкиновна Кан,

д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе:

«Оказание медицинской помощи беременным с тяжелой экстрагенитальной патологией, в том числе онкологическими заболеваниями, вращением плаценты, а также различными осложнениями гестации. В Центре проводятся фундаментальные исследования по изучению патогенеза больших акушерских синдромов: преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов. Результаты научных изысканий внедряются в практическую деятельность. Сотрудники выполняют органосохраняющие операции при вращении пла-

центы, обеспечивающие не только высокое качество жизни пациенток, но и возможность последующего материнства.

Другим разделом деятельности Центра является внутриутробная хирургия, включающая фетоскопию, лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты, амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме и операции по внутриутробной коррекции spina bifida плода. Междисциплинарное взаимодействие перинатального консилиума позволяет оказывать своевременную высокотехнологичную помощь при пороках развития плода. В рамках работы проводятся ежедневные телемедицинские консультации пациенток с критическими акушерскими состояниями, осуществляются выезды в субъекты РФ для непосредственного оказания медицинской помощи и проведения организационно-аналитической работы».

### — Первый ребенок в программе ВРТ в СССР появился в Центре. Как сегодня используется технология?

— Да, это произошло в 1986 г., что очень знаково. Прошли годы, количество таких маленьких пациентов возросло многократно, мы увеличили число отделений подобного профиля. Пять лет назад таких отделений стало уже три, в связи с чем возникла необходимость объединить их в институт под руководством профессора Татьяны Алексеевны Назаренко, которая уверенно ведет свою команду по пути новых технологий. В частности, с очень яркими представителями этого направления, профессорами Н.П. Макаровой и Е.А. Калининой. Мощный научный потенциал и практический опыт специалистов отделения позволяет успешно преодолевать многие формы мужского бесплодия. Так, в отделении андрологии и урологии, возглавляемом профессором С.И. Гамидовым, работают специалисты высочайшего уровня, активно внедряющие в практику робототехнические операции — вмешательства, обеспечивающие максимальный результат, в том числе при лечении онкологических процессов, но при этом щадящие сохранность сосудисто-нервных пучков и функции репродуктивных органов. Я вижу в этом значительное достижение специалистов нашего Центра. Помимо этого, большое внимание уделяется диагностике и лечению различных форм нарушения сперматогенеза. И внедрение этих прогрессивных технологий невозможно было бы представить без эффективного взаимодействия с эмбриологами. О трендах, которые отражают ключевые направления развития репродуктивной медицины в 2024 г. и позволяют прогнозировать возможные изменения и улучшения в этой области, расскажет профессор Н.П. Макарова.



## Наталья Петровна Макарова,

д. б. н., врач-эмбриолог, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия:

«Сегодня можно выделить пять главных трендов в репродуктивной медицине, которые будут иметь значительное влияние в 2024 г. Во-первых, развитие генетических технологий: генетическое тестирование и генетическая диагностика становятся все более доступными и точными. В ближайшее время мы можем ожидать дальнейшего развития методов ПГТ, а также возможное внедрение новых технологий для предотвращения наследственных заболеваний. Второй

тренд — широкое применение искусственного интеллекта (ИИ) в медицине, и в частности в ее репродуктивном сегменте. Алгоритмы машинного обучения могут помочь оптимизировать процессы диагностики, лечения бесплодия и выбора стратегий лечения. Третье направление — развитие методов криоконсервации, важного инструмента в репродуктивной медицине. В 2024 г. мы можем ожидать дальнейшего совершенствования методов криоконсервации эмбрионов, яйцеклеток и сперматозоидов, что позволит увеличить шансы на успешную имплантацию и беременность. Четвертый тренд — персонализированная медицина. С учетом разнообразия факторов, влияющих на репродуктивное здоровье, персонализированный подход к лечению бесплодия становится все более важным. Мы можем ожидать развития индивидуализированных программ лечения, основанных на генетических, эпигенетических и других данных пациентов. Наконец, все более значимым становится акцент на этических вопросах и законодательстве. С ростом возможностей репродуктивной медицины возникают новые этические дилеммы и вопросы. В текущем году мы можем ожидать углубленного обсуждения вопросов, связанных с использованием генетических технологий, правами человека, а также необходимости разработки соответствующего законодательства для регулирования сферы репродуктивной медицины».

**— Как Вы думаете, почему Президент России назвал 2024 г. Годом семьи?**

— Для этого есть все основания. Последние несколько лет в своем обращении к Федеральному Собранию президент очень часто акцентирует внимание на таком понятии, как народонаселение, что потеря количества людей в нашей огромной стране — это потеря самого главного — человеческого ресурса. Все силы должны быть брошены на то, чтобы мы не упали в яму депопуляции, чтобы смертность не превышала фактор деторождения, чтобы образовывались семьи и в них рождались один, два, а то и трое и более детей. Отсюда и системы социальной и финансовой поддержки семей, матерей с детьми. Мы предпринимаем колоссальные усилия по реализации программы поддержки и репродуктивного просвещения молодежи, максимального снижения числа аборт. По нашим данным, в прошлом году удалось предотвратить от 40 до 50 тыс. абортов.



**Олег Радомирович Баев,**

д.м.н., профессор, заведующий 1-м родильным отделением:

«Мне повезло быть приглашенным на работу в Центр академиком Г.Т. Сухих 15 лет назад и оказаться здесь в период стремительного развития учреждения. Получив кредит доверия и помощь директора, родильное отделение Центра вышло на лидирующую позицию в стране, став своеобразным локомотивом отрасли, в котором, сохраняя приверженность отечественной школе акушерства, внедряются современные технологии ведения родов, которые затем тиражируются в регионы через клинические рекомендации, тренинги, обучающие семинары.

Поэтому ежегодно растет количество врачей, приезжающих к нам на обучение на рабочем месте, которые хотят освоить мониторинг состояния плода (кардиотокография, технология STAN, проба Скальп-лактат, определение кислотно-основного состояния крови), технологии ультразвуковой оценки прогресса родов, техники влагалищного оперативного родоразрешения, малотравматичную хирургическую технику кесарева сечения, тактику индукции родов, алгоритмы действий в экстренных состояниях. Работать в национальном Центре, находясь в потоке научной информации, — огромная честь и ответственность».

**— Сегодня для того, чтобы помочь выносить и родить здорового ребенка, нужно обладать технологиями сохранения здоровья женщины. Какие структуры Центра этим сегодня занимаются?**

— На пути к родам женщину могут ждать факторы, с которыми сталкиваемся мы в своем Центре каждый день. Помогают диагностировать и решить проблемы наши профессиональные сотрудники. Прежде всего это, если мы говорим об инфекциях, Институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии под руководством д.м.н. Т.В. Припутневич. Он был создан в июне 2020 г. на базе отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии, ранее — Лаборатории микробиологии, существующей с 1944 г. Специалисты подразделения вносят большой вклад в общегосударственную программу микробиологической безопасности страны, в том числе противостоят развитию антибиотикорезистентности — крупной клинической проблемы современности. Особую роль играет проблема своевременной диагностики отклонений и невынашивания беременности, о чем расскажут коллеги.



## Нана Картлосовна Тетруашвили,

д.м.н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе:

«Невынашивание беременности остается одной из самых актуальных проблем акушерства. Центр обладает уникальными возможностями диагностики, обследования, самыми передовыми технологиями для установления точных причин невынашивания беременности, преэклампсии, задержки роста плода. Наше отделение очень тесно сотрудничает с отделениями оперативной гинекологии и инновационной онкологии, где проводится хирургическое лечение женщин вне беременности, а также с отделением андрологии и урологии, где могут обследовать партнера пациентки и провести коррекцию мужского фактора бесплодия и невынашивания беременности.

В последние 10 лет весь мир повернулся лицом к проблеме привычного выкидыша. Ранее было принято считать, что все беременности, прерывающиеся до 12 недель, обусловлены генетическим фактором, патологиями плода, не подлежащими коррекции. Однако сейчас мы знаем, что у многих женщин при потере беременности вырабатывается своеобразный иммунный ответ, направленный на отторжение плода. И при новой беременности плодное яйцо, вполне здоровое, отторгается, потому что организм уже привык это делать.

Направление «Медицина плода» стало развиваться 15–20 лет назад благодаря новым возможностям функциональной диагностики, хирургической техники, генетических исследований. Очень важно на ранних сроках, уже с первого скрининга, с 12 недель поставить правильный диагноз и вести пациента внутриутробно. В нашем Центре есть возможности ранней пренатальной диагностики. В Центре проводятся внутриутробные переливания крови плоду при резус-изоиммунизации и анемиях другой этиологии; лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме, открытые фетальные операции при менингомиелоцеле плода. Безусловно, это труд многих специалистов нашего учреждения. С приходом в Центр профессора Екатерины Леонидовны Бокерия мы получили возможность больше заниматься перинатальной кардиологией: изучением и коррекцией ритма сердца плода внутриутробно».



## Кирилл Витальевич Костюков,

д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики:

«Формирование научно-практического подхода к плоду как к пациенту обусловлено необходимостью устранения во время беременности патологических состояний, вызывающих значительные или необратимые нарушения, угрожающие жизни ребенка до его рождения, в этих случаях оптимально лечение во время беременности. К таковым осложнениям беременности можно отнести фето-фетальный трансфузионный синдром, пороки развития плода, анемию плода и многое другое. В Национальном медицинском исследовательском центре имени В.И. Кулакова оказывается полный спектр медицинской помощи беременным с вышеперечисленными состояниями, подлежащими

хирургической коррекции на антенатальном этапе. На базе Центра ежедневно проводятся телемедицинские консультации с региональными учреждениями России по вопросам оказания фетальной хирургической помощи.

Телемедицинские консультации позволяют провести демонстрацию УЗИ, обсудить тактику ведения беременности, возможность и целесообразность проведения фетальных хирургических вмешательств. В Центре еженедельно проводится перинатальный консилиум, в работе которого участвуют акушеры-гинекологи, неонатологи, неонатальные хирурги, врачи функциональной диагностики, медицинские генетики, перинатальные кардиологи. Совместное рассмотрение клинических ситуаций позволяет выработать рациональную тактику ведения беременности, принять коллегиальное решение и, что не менее важно, информировать беременную и ее семью о возможных осложнениях и исходах беременности, прогнозе для будущего ребенка».

### — Рост экстрагенитальных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста сказывается на течении и исходах беременности?

— Поэтому не могу не отметить и работу научно-поликлинического отделения под руководством известного не только в России, но и за ее пределами ученого и врача-практика, профессора Веры Николаевны Прилепской — авторитетного национального эксперта, пионера по исследованию вируса папилломы человека и ассоциированной с ним патологии, а также рака шейки матки, изучению контрацепции и заместительной гормональной терапии. Более 25 лет возглавляемое ею научно-поликлиническое учреждение ежегодно осуществляет консультации и лечение более 90 тыс. пациентов с самой сложной акушерско-гинекологической патологией, под ее руководством защищены более 50 докторских и кандидатских диссертаций, организован стационар дневного пребывания и амбулаторно-информационные центры для врачей России.



## Вера Николаевна Прилепская,

заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, президент Российского общества по контрацепции, международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», заведующая научно-поликлиническим отделением:

«Основные направления научно-практической деятельности отделения сконцентрированы на актуальных проблемах акушерства и гинекологии с акцентом на репродуктивное здоровье женщины и повышение рождаемости, профилактику абортов, рациональную контрацепцию, лечение патологии репродуктивной системы женщины и генитальных инфекций. Приоритеты последних лет с 2007 г. — предотвращение предраковых заболеваний, рака шейки матки, вульвы и влагалища, внедрение

новых методов лечения различной патологии органов репродуктивной системы. Сотрудники отделения были участниками более 15 международных многоцентровых клинических исследований в рамках GCP, изданы более 1500 научных работ, в том числе 37 книг. Наибольшей популярностью среди врачей пользуются «Руководство по охране репродуктивного здоровья», «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» и др. Кроме того, изданы монографии «Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерстве и гинекологии», «Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта в акушерско-гинекологической практике», «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний вульвы и влагалища» и др.

В 2023 г. подготовлены и изданы «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции».

На базе Центра, и в частности научно-поликлинического отделения, созданы Российское общество по контрацепции и международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», которые совместно с симуляционным центром участвуют в подготовке врачей России».

### — В Центре берутся оперировать и вести роды у больных с онкологией?

— Верно. Это одно из главных направлений работы нашего Центра. Одна из самых серьезных и пока не решенных проблем современности — борьба с онкологическими заболеваниями. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (40,1%), при этом опухоли половых органов составляют 18,0% всех злокачественных новообразований у женщин. Направлением онкологической помощи женщинам в Центре руководит академик РАН Л.А. Ашрафян. Институт онкогинекологии и маммологии начинался как отделение инновационной онкологии и гинекологии, которым руководит талантливый хирург Г.Н. Хабас. Среди врачей отделения — целая плеяда молодых талантливых специалистов, которые сегодня представляют цвет отечественной онкогинекологии, выведших хирургию молочной железы и других нозологий на новый уровень. Помимо реконструктивных операций, хочу отметить работу врачей отделения противоопухолевой лекарственной терапии под руководством д.м.н. С.В. Хохловой, поддерживающей преемственность профессиональных традиций Национального центра им. Блохина. Полноценная помощь этой категории больных была бы немыслима без работы специалистов отделения хирургических методов лечения, которым руководит к.м.н. К.Ю. Морхов. Нельзя не отметить, что вся команда Института онкогинекологии и маммологии — опытные врачи, реализующие на практике знания и принесшие в наш Центр дух ведущих профильных лечебных учреждений страны — институтов им. Блохина, Герцена, рентгенрадиологии. Мы гордимся этим коллективом, не останавливаемся на достигнутом и постоянно движемся в направлении поиска и внедрения инноваций.



## Лев Андреевич Ашрафян,

заслуженный врач РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии:

«Институту онкогинекологии и маммологии исполнилось семь лет. Идея создания института в составе Центра имени В.И. Кулакова принадлежит его директору академику Г.Т. Сухих. Надо отметить, что понимание проблем онкологической заболеваемости женщин, требующих тесного взаимодействия со специалистами акушерско-гинекологического профиля, стало предпосылкой организации подобного

подразделения. Наши специалисты способны мобильно решать многие задачи, возникающие при сочетании беременности и злокачественного процесса, при принятии решения в отношении репродукции у онкологических больных. Любое междисциплинарное направление в практическом здравоохранении и в медицинской науке сопряжено с объективными предпосылками, итогом которых становятся новые технологии, а зачастую — научные направления. За последние два десятилетия в мире и у нас в стране сформировался ряд тенденций:

- рост и «омоложение» онкологической заболеваемости;
- отсроченное деторождение (на поздний репродуктивный период);
- успехи эффективного долгосрочного излучения онкологического заболевания у молодых пациенток, открывающие перспективу последующей репродукции.

Проблема рака и беременности, онкофертильность как новые направления стали индуктором прогресса в различных биологических и медицинских дисциплинах (генетика, молекулярная биология, эмбриология, фармакология, эндокринология). Именно на стыке специальностей можно развиваться и совершенствоваться в современной медицине. Существует еще много других направлений, которые нашли свое эффективное развитие при создании Института онкогинекологии и маммологии. Нашим специалистам под силу решение столь непростых клинических задач, и в будущее мы смотрим с оптимизмом».

#### — Количество родов и оперативных вмешательств постоянно растет, в каких масштабах?

— В конце 1990-х гг. в Центре было примерно 1,5 тыс. родов и не так много оперативных вмешательств. Эта ситуация была продиктована небольшим числом коечного фонда. В 2000-х гг. Центр стал меняться и постепенно стал ведущим звеном акушерской службы страны. Сегодня здесь уже проходит более 9 тыс. родов, более 30 тыс. операций, мощная консультативная работа.



#### Владимир Дмитриевич Чупрынин,

к. м. н., главный хирург, заведующий хирургическим отделением:

«На протяжении последних 13 лет в отделении общей хирургии наблюдается значительный рост числа оперативных вмешательств — с 600 до 1800 операций. В отделении фокусируются пациентки с тяжелыми формами эндометриоза. Проведено более 3700 операций, из них 920 — по поводу колоректального эндометриоза и эндометриоза дистальных отделов мочевыводящих путей, в том числе роботизированных. Выполнено более 1500 высокотехнологичных вмешательств у пациенток с пролапсом гениталий, в том числе с использованием сетчатых имплантов.

Сотрудниками Центра и отделения, в частности, активно разрабатываются новые хирургические методы лечения эндометриоза и пролапса гениталий, получены патенты более чем на 25 изобретений».

#### — От чего чаще всего умирают женщины в родах?

— Тяжелые пороки сердца, преэклампсия, септические осложнения, причем от таких патогенов, которые не поддаются терапии. Кстати, опыт прошедшей пандемии позволил по-новому взглянуть на лечебные стратегии, в частности использование противовоспалительных средств, а не назначение антибиотиков. Одна из разработок Центра — селективный плазмозферез с целью нейтрализации эндотоксина.



#### Борислав Владимирович Силаев,

к. м. н., доцент, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №1:

«В отделении анестезиологии и реаниматологии в настоящее время внедрены и активно применяются все методики обезболивания самопроизвольных родов, включая регионарные (низкодозная спинальная анестезия, эпидуральная анестезия).

Персоналом отделения внедрены в практику и рутинно применяются ультразвуковая навигация при пункции и катетеризации центральных вен при проведении регионарной анестезии, а также ультразвуковая оценка состояния нижней полой вены для оценки волемического статуса, ультразвуковое исследование легких.

Внедрена оценка системы гемостаза — тромбоэластометрия — как основной метод point-of-care во время анестезии, так и в послеоперационном периоде, что позволяет оптимально применять трансфузионные среды при коррекции нарушений гемостаза.

В клинической практике используются экстракорпоральные методы гемокоррекции: плазмообмен, плазмасорбция, гемодиализация, цитокиновая, селективная сорбция липополисахаридов.

Приоритетом в отношении выработки тактики интенсивной терапии и анестезии является персонифицированный подход с участием мультидисциплинарной бригады врачей. Врачебным персоналом проводится ежедневно около 30 телемедицинских консультаций тяжелых пациентов во всех субъектах РФ, по показаниям больные переводятся из регионов для дальнейшего лечения на базе Центра.

Врачебным составом отделения анестезиологии-реанимации осуществляются запланированные и внеплановые выезды во все субъекты РФ с целью аудита службы анестезиологии-реанимации, проведения учебно-методических мероприятий и консультирования пациентов на месте».



## Татьяна Анатольевна Федорова,

д.м.н., профессор, заместитель директора Института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии:

«Развитие трансфузиологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии началось в 1992 г., когда впервые в стране в Центре акушерства, гинекологии и перинатологии директором НЦ АГиП академиком РАМН, профессором В.И. Кулаковым и профессором А.М. Абубакировой было создано отделение гравитационной хирургии крови. В 1993 г. впервые в России сотрудниками отделения была проведена реинфузия аутоэритроцитов пациентке во время операции кесарева сечения, которая сейчас

используется во всех перинатальных центрах страны.

В 2000 г. коллектив отделения гравитационной хирургии крови, внедривший в практику акушерства и гинекологии методы эфферентной терапии, был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. С 2015 г. отделение гравитационной хирургии крови было реорганизовано в Отдел трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, который впоследствии вошел в структуру Института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии.

Сегодня в отделе работают отделение экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, отделение трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови, отделение репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, а также с 2014 г. открыт центр «Анемия-Стоп».

В работу Центра внедрена концепция менеджмента крови пациента, методы экстракорпоральной гемокоррекции, квантовой гемотерапии, озонотерапии с применением новых аппаратов, сорбентов, фильтров и мембран у акушерских, неонатальных и гинекологических больных с нарушением системы гемостаза, липидного обмена, иммунными нарушениями, воспалительными заболеваниями, бесплодием, невынашиванием беременности. Разработаны и внедрены алгоритмы профилактики и лечения кровотечений в акушерско-гинекологической практике у пациенток высокой группы риска с использованием кровесберегающих технологий, оптимальным лечением предоперационной и предродовой анемии».

### — Центр сегодня уделяет большое внимание наряду с акушерством и гинекологией перинатологии и неонатологии?

— Примерно с середины XX века и в Европе, и у нас вектор сменился: акушерство стало перинатальным, учитывающим особые интересы новорожденных. Тогда возник своего рода спор, кого же считать перинатологом: акушер-гинеколог проводит наблюдение внутриутробно, а педиатр — после рождения. Решением проблемы стало появление службы «педиатров первых семи дней жизни ребенка». И таким образом перинатология, являясь самостоятельной частью медицины, все же больше «тяготеет» к акушерству. Мы сегодня имеем самый современный перинатальный центр, на открытие которого приезжал Владимир Владимирович Путин — это большая гордость и честь для нас. Это очень мощное учреждение родовспоможения с великими потенциальными выхаживания новорожденных: маловесных, с экстремально низкой массой тела, с различными пороками внутриутробного развития.



## Виктор Васильевич Зубков,

д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии:

«Неонатология — это одна из молодых отраслей здравоохранения, которая выделена в самостоятельный профиль несколько лет назад. В настоящее время она занимает одно из ведущих мест в структуре всех медицинских учреждений. Показатель младенческой смертности является индикатором качества жизни любой страны, что позволяет оценивать уровень развития государства и уровень оказания медицинской помощи.

В нашем Центре сначала были просто детские отделения и палаты интенсивной терапии. Первым руководителем направления, заведующим отделением реанимации и интенсивной терапии был профессор Альберт Георгиевич Антонов, которого, к сожалению, уже нет с нами. Создание отделения стало первоосновой для движения вперед. И вот уже сейчас в Центре функционирует полноценный отдел педиатрии и неонатологии. А в 2019 г. благодаря академику Геннадию Тихоновичу Сухих на базе нашего Центра был создан Институт неонатологии и педиатрии, специалисты которого выполняют огромное количество задач по спасению детей, улучшению качества оказания помощи.

Не могу не сказать о современных технологиях, которые у нас разрабатываются. Мы первыми в стране начали внедрять неинвазивную вентиляцию, энтеральное питание и парентеральное питание со своими

особенностями. В настоящее время мы широко применяем стволовые клетки, везикулы. Это позволяет эффективно выхаживать детей, оцененных при рождении всего в 1 балл по шкале Апгар, причем без повреждений центральной нервной системы, снижая показатель инвалидизации недоношенных.

Помимо этого, в Центре был открыт пилотный проект — отделение неонатальной хирургии. И уже несколько лет мы работаем в этой области, имея прекрасные показатели по ведению детей с врожденными пороками развития. Гордость этого отдела — операции пациентам с диафрагмальной грыжей. У нас наблюдаются более 80 детей в год, и процент выживаемости составляет 64%. Это огромная цифра, которой можно гордиться».

#### — Какие основные причины младенческой смертности?

— Проблема младенческой смертности очень непростая. Можно сказать, что сегодня основная причина неблагоприятных исходов для плода — глубокая недоношенность: живорождение в сроке 22 недели, к сожалению, вовсе не означает, что нервная и остальные системы плода уже достаточно сформированы, а это влечет за собой целый ряд клинических проблем. В нашем Центре работают специалисты высочайшего уровня, нацеленные на внедрение передовых технологий помощи матерям и детям.



### Юлия Леонидовна Подуровская,

к.м.н., врач — детский хирург, заведующая отделом неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии:

«Отделом неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России ежегодно оказывается помощь более 500 пациентам с врожденной патологией. Мы работаем со всеми пороками развития новорожденных. В частности, у нас получают помощь дети с таким опасным пороком, как врожденная диафрагмальная грыжа. Помимо этого, операции выполняются в случае выявления врожденных пороков кишечника, легких,

мочевыделительной системы.

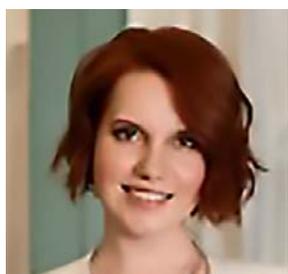
Преимущественное направление работы Центра — оказание медицинской помощи новорожденному там, где он родился. Транспортировка малыша может очень неблагоприятно сказаться на его состоянии и дальнейших результатах лечения.

Ежегодно проводится более 450 операций новорожденным и детям грудного возраста. Мы широко используем методы эндоскопической хирургии. Такое вмешательство предотвращает большую травму тканей, помогает ребенку быстрее восстановиться.

Параллельно с практической деятельностью ведется научная работа. В частности, мы сейчас развиваем научное направление, связанное с лечением диафрагмальной грыжи. Основная проблема таких младенцев — недоразвитие легкого, что обуславливает возможные неудачи лечения. В настоящее время мы ведем активные разработки с коллегами-учеными применения при данной нозологии жидкостного дыхания».

#### — Без гормональной терапии сегодня немыслимо развитие гинекологии, как сегодня развивается это направление?

— В этом году исполняется 67 лет отделению гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Это первое и ключевое отделение в данной области в России, по сути, ставшее школой для многих специалистов. Неоценим вклад ведущих ученых, разрабатывавших данное направление в стране: Е.И. Кватер, С.К. Лесной, М.Л. Крымской, В.П. Сметник, Г.Е. Чернухи. Ранее в отделении также работали профессора В.Е. Балан, Я.З. Зайдиева, Л.Б. Бугарева, Л.А. Марченко. Сегодня у руля этого сложнейшего направления стоит опытный клиницист, исследователь и новатор А.А. Сметник.



### Антонина Александровна Сметник,

к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии:

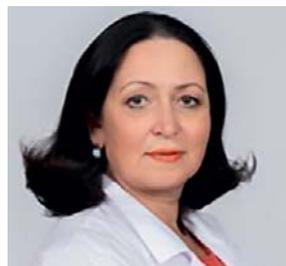
«Отделение гинекологической эндокринологии остается передовым в стране в данной области. На его базе с 1996 г. функционирует Российское общество специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе (РОСГЭМ), это более 20 тыс. специалистов из практически всех регионов России и ряда зарубежных стран. Сотрудники организуют два профильных всероссийских конгресса по гинекологической эндокринологии и менопаузе, циклы трехдневных школ «Гинеко-

логическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений”, циклы школ-тренингов “Жизнь без паузы: вопросы ведения пациенток в пери- и постменопаузе”, завоевавшие признание среди врачей России.

Изданы в соавторстве восемь федеральных клинических рекомендаций по различным гинекологическим заболеваниям, ежегодно оказывается помощь около 12 тыс. пациентам, обучают врачей на местах. На базе отделения образована Клиника менопаузы и антивозрастной медицины, а также создан сайт для пациенток с современной информацией о процессах, происходящих в организме женщины в пери- и постменопаузе “менопауза.рф”.

**— Уделяется ли внимание эстетической стороне родовспоможения и качеству жизни пациенток?**

— Вы правы, сегодня органосохраняющие вмешательства на пике своего развития, равно как и антивозрастные технологии, чрезвычайно востребованные пациентками старшего репродуктивного возраста и менопаузального периода. В нашем Центре для достижения этих целей создано флагманское отделение под руководством профессора И.А. Аполихиной, возглавившей команду единомышленников, талантливых специалистов.



**Инна Анатольевна Аполихина,**

д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации:

«Отделение эстетической гинекологии и реабилитации (ОЭГиР) Центра Кулакова — первое в России инновационное отделение, специализирующееся на лечении и реабилитации женщин с широким спектром заболеваний вульвы, урогинекологическими проблемами, патологией шейки матки, перенесших гинекологический рак и рак молочных желез. Специалисты отделения внедряют в практику последние достижения в области эстетической гинекологии и реабилитации, в частности

лазерные технологии, радиочастотное воздействие, инъекции PRP (плазма, обогащенная тромбоцитами), гиалуроновой кислоты, карбокситерапию, плацентотерапию, урогинекологические пессарии и нитевой лифтинг промежности, инновации в физиотерапии.

Главной целью отделения является повышение качества жизни женщин с различными урогинекологическими заболеваниями, в послеродовом периоде, менопаузе, при синдроме хронической тазовой боли.

На базе отделения внедрено ультразвуковое исследование структур тазового дна, применяющееся для навигации в современной хирургии тазового дна, в акушерстве для оценки степени повреждения мягких тканей промежности, а также для обучения женщин правильным тренировкам мышц тазового дна. С 2017 г. сотрудниками отделения получены восемь патентов. Организован непрерывный процесс обучения врачей со всей страны, сотрудники отделения проводят циклы тематического усовершенствования по эстетической гинекологии, лазерным технологиям, урогинекологические школы, которые посетили уже более 1500 врачей».

**— Как в Центре готовят кадровый состав?**

— Ежегодно в Центр на аспирантуру и ординатуру поступает около 70 человек, причем наиболее конкурентоспособные — талантливые, перспективные — остаются работать у нас и после защиты диссертации. Таких немного — 3–4 человека в год, но это действительно лучшие и достойная смена действующим мастерам профессии. Наши аспирантура и ординатура объединяют более 200 молодых, самых талантливых людей. И конечно, аспирантура — это научные исследования, защита интересных диссертаций, например, сегодня были две очередные, очень интересные по сути, по мыслям, по методам работы. Только в последние годы в аспирантуре и докторантуре прошли обучение более 170 специалистов, в клинической ординатуре подготовлены более 300 врачей акушеров-гинекологов и неонатологов. Ежегодно более 5700 врачей из различных регионов нашей страны проходят обучение на специализированных семинарах и в подразделениях Центра.

**— Расскажите о развитии региональной помощи.**

— Специалисты Центра практически ежедневно мониторят ситуацию в различных родовспомогательных учреждениях страны, выполняя до 400 консультаций в неделю в рамках телемедицины, помогая коллегам в принятии верных клинических решений. Можно сказать, что Центр сегодня работает оптимально. Во многом благодаря тому, что огромный коллектив является передовым звеном акушерского сообщества. В Центре развиваются наиболее прогрессивные и актуальные диагностические и лечебные технологии репродуктивной медицины. Можно смело сказать, что ничего похожего по масштабам работы и концентрации научных достижений в Европе просто нет.



## Марина Петровна Шувалова,

к. м. н., заведующая отделом медико-социальных исследований службы научно-организационного обеспечения:

«Департамент регионального сотрудничества и интеграции, организованный в 2018 г., осуществляет организационно-методическое руководство, проведение аналитических работ и консультационную помощь для всех субъектов Российской Федерации по профилям «акушерство и гинекология» и «неонатология». Функционал широк: координация работы «якорных» учреждений субъектов, мониторинг и анализ пока-

зателей деятельности акушерско-гинекологической и неонатологической служб страны, выезды в регионы с целью оказания организационно-методической помощи учреждениям родовспоможения; внедрение клинических рекомендаций и методических материалов, касающихся совершенствования оказания медицинской помощи женщинам и новорожденным детям.

За период 2019–2021 гг. специалисты департамента побывали во всех уголках страны. С 2022 г. проводятся повторные выездные мероприятия. Всего за последние 5 лет было выполнено 147 выездов в субъекты Российской Федерации, включая и новые территории.

Междисциплинарные команды в составе специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья, акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, онкогинекологии и управления сестринской деятельностью работают над оценкой качества оказания медицинской помощи и анализом организации медицинской деятельности. Основные выводы обсуждаются на совместных заседаниях с участием вице-губернаторов по социальным вопросам, представителей органов исполнительной власти субъектов РФ и экспертов НМИЦ».

### — Международное сотрудничество сегодня продолжается?

— Сейчас мы активно сотрудничаем с коллегами из Китая, Северной Кореи, Кубы, расширяем связи с коллегами из стран Африки, Латинской Америки. Важную роль в поддержании такого рода контактов играет еще одно подразделение — симуляционно-тренинговый центр, который входит в состав нашего внутреннего института непрерывного профессионального образования под руководством профессора Дмитрия Александровича Воронова. Благодаря работе этого направления в нашем Центре побывало колоссальное количество иностранных специалистов и отечественных коллег. При поддержке Министерства здравоохранения на базе Центра регулярно проводятся тренинги по акушерству, гинекологии, неонатологии и другим смежным дисциплинам.

### — В чем перспектива науки в следующие 5 лет?

— Перспектива следующего пятилетия — развитие хирургии плода, фето-фетальный синдром, аномалии строения плода. Плод как пациент. Этим занимаются многие, но у нас есть опыт регенеративной медицины, что, я уверен, позволит нам стать ведущими в этой области. Моя мечта — «зайти» на территорию плода и попробовать исправить пороки развития, врожденные иммунодефициты и др. Директор Института репродуктивной генетики д.б.н. Д.Ю. Трофимов активно внедряет в практику программу «Экзом». Этот вариант диагностики позволяет верифицировать буквально сразу после рождения ребенка наличие моногенных заболеваний. Пока в нашей стране такой скрининг проводим только мы. А в масштабах мира — только США и Великобритания. Это очень важная часть работы акушерско-гинекологической и неонатальной службы, усиливающая ранее освоенные возможности перинатального скрининга. Внедрение исследования экзома расширяет возможности диагностики заболеваний новорожденных на максимально ранних этапах развития, фактически еще во внутриутробный период. В том числе благодаря этому направлению мы совместно с РНИМУ имени Пирогова создали четыре генно-инженерных препарата под индивидуальные запросы маленьких пациентов.



## Дмитрий Юрьевич Трофимов,

д. б. н., член-корреспондент РАН, директор Института репродуктивной генетики:

«Развитие методов молекулярной генетики в последнее десятилетие очень быстро и радикально меняет наши возможности в области диагностики и профилактики генетических заболеваний. Особенно ярко это проявляется на стыке медицинской генетики и репродукции: именно здесь фокусируются основные направления работы института репродуктивной генетики нашего Центра. Это комплекс взаимосвязанных аспектов профилактики и ранней диагностики генетической патологии: преконцепционная генетическая диагностика пар, планирующих бе-

ременность; преимплантационная диагностика в рамках программ ВРТ; пренатальная генетическая диагностика (инвазивная и неинвазивная по крови матери) и, наконец, неонатальный генетический скрининг.

Центр одним из первых внедрил в клиническую практику преимплантационное генетическое тестирование клеток эмбрионов на наличие хромосомных нарушений, находился у истоков становления в нашей стране неинвазивного ДНК-скрининга: в 2016 г. сотрудниками Центра совместно с коллегами были выпущены первые клинические рекомендации. А уже в 2021–2022 гг. в рамках государственного задания Минздрава России был выполнен пилотный проект, направленный на оценку эффективности применения полноэкзомного секвенирования (анализа всей совокупности генов) в качестве неонатального генетического скрининга новорожденных. В рамках этого проекта показано, что около 1–3% новорожденных, в том числе без признаков патологии, имеют генетические нарушения. В настоящее время начат региональный этап данного проекта, основная задача — подготовиться к широкому внедрению методики в практику, что в сочетании с решениями в области преконцепционной генетической диагностики в перспективе может значительно повысить эффективность профилактики и лечения генетических заболеваний».

**— Институт трансляционной медицины — знаменитый на всю Россию центр лабораторной верификации огромного числа нозологий. Что это такое — «трансляция»?**

— То, что вчера было наукой, завтра должно стать практикой. Благодаря специалистам этого подразделения такие понятия, как метаболомика, геномика, эпигеномика, протеомика, становятся доступными практикующим врачам и выводят вопросы диагностики на новый уровень. Поиск РНК-маркеров репродуктивных болезней, оценка прогностической значимости уровня экспрессии малых некодирующих РНК в плазме крови новорожденных первых суток жизни в развитии неонатальных осложнений, прогностическая оценка эффективности индукции родов на основе исследования паттернов экспрессии сигнальных молекул (тканевых и экзосомальных мкРНК), регулирующих механизм запуска родовой деятельности, разработка тест-систем диагностики преэклампсии, вращающаяся плацента, ГСД в первом триместре беременности по профилю экспрессии внеклеточных малых некодирующих РНК. Это лишь небольшая часть возможностей специалистов института.

**— Видим ли мы эволюцию медицины сегодня?**

— Молекулярная биология и генетика, клеточные технологии, регенеративная медицина, эпигенетика, омиксные технологии. Все это позволяет реализовать стратегии опережающей диагностики (чем раньше мы увидим возможные нарушения, тем точнее и раньше можно решить судьбу конкретной беременности и помочь, если есть возможность, будущему ребенку). Выполнение геномного анализа опухоли помогает подобрать наиболее эффективный препарат для терапии. Это и есть эволюция в понимании диагностических подходов и терапии, параллельно рождается совершенно новая фармакогенетика.

**— Цитируя Бердяева, научная утопия все равно превращается в реальность?**

— Чем отличаются гениальные люди от талантливых? Первые не только мечтают, но видят какой-то феномен в его воплощении. Я думаю, что всегда будут неординарные, талантливые люди, которые будут упорно стремиться к воплощению своей цели. Важно придерживаться принципов этики в том числе в формате перспективы редактирования генома. Я считаю, что нужно с уважением относиться к эволюции, живой системе. Мы так многоклеточны и так сложны, но нам не нужно быть высокомерными, ощущать, что мы чрезмерно много знаем о природе человека и о том, что мы можем управлять этим. Процесс познания бесконечен. Работая в системе репродукции, нам нужно быть исключительно этичными, причем не только в законодательных рамках, но и должна быть внутренняя мораль и этика. Мир устроен чрезвычайно сложно.

**— Ваши стремления и цели сегодня?**

— Я хочу, чтобы медицина развивалась. Чтобы мы бережно и уважительно относились к своей истории. Чтобы не теряли голову от успехов, а продолжали движение вперед. Мы должны не только гордиться сделанным, но и понимать, как бесконечно много еще предстоит работать. Очень много вызовов готовит нам этот мир. И журнал «Медицинский оппонент» всегда с нами, вдохновляя сотрудников Центра на дальнейшие научные открытия. Освещая российскую национальную науку, журнал «Медицинский оппонент» делает важное дело для врачей и медицины нашей страны в самые непростые времена!

Большое качество — заканчивать каждый этап и продолжать начатое дело. Я стараюсь применять этот принцип не только в своей работе, но и в жизни. В этот юбилейный для Центра год мне много приходится слышать слово «успех». Да, мы его, несомненно, достигли. Но это не моя личная заслуга. Успех в том, что меня окружают бесконечно талантливые, способные и трудолюбивые люди. Слова большой благодарности всему коллективу! Что такое 80? Юность! И у нас все еще впереди. Я надеюсь, что мы отметим и 100-летний юбилей совместным успехом.

УДК 616-089.5

# Блокады нервов поперечного пространства живота в концепции ускоренного восстановления после операции кесарева сечения

**А.В. Корниенко, П.В. Трошин, Б.В. Силаев**

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

**РЕЗЮМЕ.** Концепция ранней ускоренной реабилитации — fast track surgery, в настоящее время широко известная в хирургии, является мультимодальной программой, направленной на оптимизацию всех этапов хирургического лечения пациентов (предоперационный, интраоперационный и послеоперационный). Блокада TAP остается рутинной блокадой из-за легкости и быстроты ее выполнения, хорошего анальгетического эффекта. НПВП и парацетамол являются критически значимыми препаратами для стартовой терапии обезболивания после операции КС. Перспективными методами регионарного обезболивания после TAP-блока могут стать QL-block и ESP-block.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** FAST TRACK SURGERY, ERAS, TAP (TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE)-БЛОКАДА ПОДВЗДОШНО-ПАХОВОГО НЕРВА, БЛОКАДА ПОДВЗДОШНО-ПОДЧРЕВНОГО НЕРВА, ПОДВЗДОШНО-ПАХОВАЯ/ПОДВЗДОШНО-ПОДЧРЕВНАЯ БЛОКАДА; КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Корниенко А.В., Трошин П.В., Силаев Б.В. Блокады нервов поперечного пространства живота в концепции ускоренного восстановления после операции кесарева сечения. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 19–22. [Kornienko A. V., Troshin P. V., Silaev B. V. Blockade of the nerves of the transverse abdominal space in the concept of accelerated recovery after cesarean section. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 19–22. (In Russ.)].

UDC 616-089.5

## Blockade of the Nerves of the Transverse Abdominal Space in the Concept of Accelerated Recovery after Cesarean Section

**A.V. Kornienko, P.V. Troshin, B.V. Silaev**

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

**SUMMARY.** The concept of early accelerated rehabilitation — fast track surgery, now widely known in surgery, is a multimodal program aimed at optimizing all stages of surgical treatment of patients (preoperative, intraoperative and postoperative). TAP blockade remains a routine blockade due to its ease and speed of implementation and good analgesic effect. NSAIDs and paracetamol are critical drugs for initial therapy for pain relief after CS surgery. QL-block and ESP-block may become promising methods of regional anesthesia after TAP block.

**KEYWORDS:** FAST TRACK SURGERY, ERAS, TAP (TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE) BLOCK ILLIOINGUINAL NERVE, ILLIOHYPOGASTRIC NERVE BLOCK, ILLIOINGUINAL/ILLIOHYPOGASTRIC BLOCK; CAESAREAN SECTION, POSTOPERATIVE PAIN RELIEF

### Введение

**К**онцепция Fast track surgery, в настоящее время широко известная в хирургии, является мультимодальной программой, направленной на оптимизацию всех этапов хирургического лечения пациентов (предоперационный, интраоперационный и послеоперационный), а также определение критериев безопасной выписки пациента из стационара. Ее также называют хирургией быстрого восстановления или ускорением выздоровления после хирургии, но для русскоязычного уха, наверное, более приемлемым термином будет «концепция ранней ускоренной реабилитации». Данную концепцию предложил датский интенсивист Хенрик Келет (Henrik Kehlet) на основе выполненного им системного анализа осложнений в плановой хирургии. Первоначально эта программа с большим успехом была применена в кардиохирургической практике, затем в ортопедии, гинекологии и общехирургической практике, но наибольшее развитие и успех получила в области колопроктологии. Для этой области Хенрик Келет разработал 18 клас-

сических компонентов программы, многие из которых теперь стали рутинной практикой в акушерстве. Аналогичной стратегией FT-хирургии являются программы ускоренной послеоперационной реабилитации — ERAS или RRSP (Enhanced Recovery after Surgery или Rapid Recovery after Surgery programs). Подобный подход позволяет сократить время нахождения пациента в стационаре, потенцировать все составляющие лечебного процесса для быстрой нормализации жизненно важных функций организма, минимизировать последствия хирургической травмы и быстро вернуть пациента к обычной жизни [1, 2].

### Эпидемиология

Операция кесарева сечение (КС) является уникальной мерой сохранения здоровья и жизни матери или плода, но глобальный рост его частоты вызывает тревогу [3].

В 1990–2014 гг. был отмечен скачок частоты КС в мире с 6,7 до 19,1% (в отдельных странах от 3,1 до 45,8%) со среднегодовой частотой прироста 4,4 (от 0,7 до 8,5%) [4].

По данным разных источников, в Российской Федерации частота КС составляет от 24,2 до 67,0% и зависит от уровня и профиля оказания медицинской помощи. В учреждениях I уровня частота оперативного родоразрешения составляет 19,0–24,2%, II — 30–37%, III — 35–40%, а в специализированных научных центрах может достигать до 70% [5, 6].

За последние 10 лет в РФ частота КС по сравнению с 2005 г. увеличилась более чем в 2 раза: 2005 г. — 17,9%, 2016 г. — 28,0%, 2017 г. — 29,2%, 2018 г. — 30,1% [7].

## Боль после операции кесарева сечения

Кесарево сечение стало одной из наиболее часто выполняемых хирургических операций во всем мире. Соматический компонент послеоперационной боли при лапаротомии обусловлен прямой травматизацией тканей передней брюшной стенки. Висцеральный компонент болевого синдрома реализуется развитием патологических стимулов во внутренних органах и проводится симпатическими волокнами.

В работе Hans J. Gerbershagen et al. был проведен анализ показателей боли в первый день после хирургического вмешательства, включавший более 70 тыс. пациентов. Анализу были подвергнуты 40 различных областей хирургии. Оценка интенсивности боли проводилась на основе цифровой рейтинговой шкалы от 0 до 10. Данное исследование показывает, что самую высокую оценку боли отмечали акушерские пациентки после оперативного родоразрешения [8, 37].

Острая и хроническая боль после КС зависит в основном от типа кожного разреза и последующего доступа в полость таза по отношению к соматической иннервации брюшной стенки [9].

В систематическом обзоре S. Gizzo et al. были собраны данные о 4771 пациентке, которые перенесли кесарево сечение, в отношении связи между хирургическими методами и послеоперационными исходами, определяемыми как острая или хроническая боль, а также желанием будущей беременностью. С точки зрения уменьшения послеоперационной острой и хронической боли разрез Misgav-Ladach имел значительное преимущество [10].

Существует много руководств по ускоренному восстановлению пациентов после операции кесарева сечения. И все они сводятся к тому, что пациентам необходимы адекватное обезболивание, тромبوпрофилактика, раннее начало энтерального питания, ранняя мобилизация и перевод из отделения реанимации. При этом одна из основных проблем — возможность обеспечить адекватное обезболивание. Неоптимальная анальгезия является причиной задержки функционального восстановления и мобилизации, что может увеличить риск тромбоэмболических осложнений, отсрочить ранний контакт матери и ребенка и увеличить риск послеродовой депрессии [11].

Современный подход адекватной анальгезии включает в себя принцип мультимодальности, который обеспечивает воздействие на все компоненты ноцицептивного импульса, что достигается применением комбинации различных методов регионарной анестезии и (или) назначением наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола. Традиционно для анальгезии в послеоперационном периоде применяют наркотические анальгетики. При этом использование опиатов приводит к ряду нежелательных побочных эффектов, та-

ких как угнетение сознания, дыхательного центра, развитие пареза желудочно-кишечного тракта, кожный зуд. Применение этих препаратов в высокой дозе обуславливает увеличение частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), а также выраженности посленаркозной депрессии [12].

Применение эпидуральной анестезии, а также блокад нервов нейрофасциального пространства живота (QL- или TAP-block, ESP-block), которые представляют собой разновидность периферической регионарной блокады нервов, участвующих в иннервации передней брюшной стенки, играет уникальную роль в мультимодальных схемах обезболивания после операции кесарева сечения, а также позволяет уменьшить количество опиоидов, что является важным элементом концепции Fast track. Исследования последнего десятилетия эффективности и безопасности данных методов говорят о высоком качестве достигнутого обезболивания и возможности снизить расход наркотических анальгетиков, а следовательно, и связанных с их применением побочных эффектов [13, 38]. Однако применение эпидуральной анальгезии связано с рядом неврологических, травматических и септических осложнений. В связи с этим видится перспективным применение блокад нейрофасциального пространства живота (QL-block, TAP-block, ESP-block), которые обладают меньшим количеством осложнений, обеспечивая при этом более качественную анальгезию и, как следствие, более раннюю вертикализацию пациенток после операции кесарева сечения.

## Виды периферических блокад, используемые после операции кесарева сечения

**Блокада подвздошно-подчревного (Ilio-hypogastric), подвздошно-пахового (Ilioinguinal) нервов.** В исследовании Bunting et al. сообщается о снижении показателей боли и потребности в спасательной анальгезии после операции в условиях общей анестезии у пациентов, которым выполнялась блокада IL/IN [16]. Однако Huffnagle и соавт. не наблюдали различий в уровне послеоперационной боли при использовании аналогичной техники блокады после спинальной анестезии [14].

B. Jones et al. также изучали уровень послеоперационной боли у женщин после операции КС в условиях спинальной анестезии, у которых использовали блокады IL/IN с несколькими инъекциями [15]. Авторы обнаружили, что женщинам, получавшим блокаду IL/IN, требовалось меньше опиоидов после операции. IL/IN, по сравнению с другими блоками, имеет меньшую степень дерматомного распространения и, следовательно, меньший потенциал для облегчения висцеральной боли [16].

**Инфильтрация местного анестетика в рану (CWI).** CWI обеспечивает местную блокаду нервов непосредственно в ране, окружающих катетер, установленный в месте операции. Группа авторов в 2020 г. провела метаанализ, включавший 42 исследования и 2906 пациентов. Они выполнили сравнение блокады поперечного пространства живота с инфильтрацией раны местным анестетиком или его непрерывной инфузией в рану. Авторы приходят к выводу, что при отсутствии интратекального введения морфина однократные блокады TAP и WC являются эффективными опиоидсберегающими стратегиями. Не

было существенных различий в группах TAP, WC и WI в отношении 24-часовой оценки боли, времени до первой анальгезии, ПОТР, седации и зуда. При интратекальном введении морфина добавление этих методов не дает дополнительных преимуществ [17].

**Erector Spinae Plane Block (ESPB).** В 2016 г. появилось описание новой блокады — ESPB. Впервые она была успешно применена у четырех пациентов с болью в грудной клетке различного генеза (посттравматической и послеоперационной) и оказалась достаточно эффективной [18].

P. Kot и P. Rodriguez пришли к выводу, что блокада ESP является эффективной техникой обезболивания на многих уровнях. Ее можно использовать как хорошую альтернативу, особенно в случаях, когда метод первого выбора представляет собой значительный риск или прямо противопоказан [19]. Блокада ESP была описана как эффективная альтернатива, когда паравертебральная или эпидуральная блокада противопоказана из-за отказа пациента [20–22], тромбоцитопении [23, 24], антитромбоцитарной [25], антикоагулянтной терапии [26] или коагулопатии [27]. Другие авторы показали ее эффективность в качестве терапии второй линии после неудачной установки эпидурального катетера [28].

Также M.L. Boules, A.S. Goba отмечают, что ESPB, по сравнению с TAP-block, обеспечивает более эффективное обезболивание, имеет более продолжительное обезболивающее действие, продлевает время до первой потребности в анальгетике, связана с меньшим потреблением трамадола и может использоваться при мультимодальной анальгезии и опиоидсберегающем лечении [28].

**Блокада поперечного пространства живота (TAP-блок).** Это наиболее изученная блокада. Она эффективна после операции кесарева сечения, когда невозможно нейроаксиальное введение морфина или требуется общая анестезия. Данная блокада позволяет эффективно воздействовать на соматическую ноцицептивную афферентацию с передней брюшной стенки, однако она не воздействует на висцеральный компонент боли. В литературе содержатся сведения о том, что во время беременности происходит редукция нервных окончаний в миометрии, а некоторые пациентки после выполнения TAP-блокады отмечают интенсивные боли во время сокращения матки, что приводит к необходимости дополнительного обезболивания [29].

K. El-Boghdady et al. в своем метаанализе, который включал 31 исследование и 2188 пациентов, сравнивают блокады поперечного пространства живота и квадратной мышцы поясницы. Авторы заявляют о том, что QLB и TAPB обеспечивают одинаковый уровень послеоперационной анальгезии и хороший опиоидсберегающий эффект, но не дают дополнительного преимущества на фоне интратекального морфина [30].

Обзорное исследование случаев системной токсичности местных анестетиков с 2014 по 2016 г. выявило 47 случаев. Из них 17% были связаны с инфльтрацией тканей. Лишь некоторые из них были связаны с TAP-блоком, и ни один из них не был связан с QL-блоком. Необходимы дальнейшие исследования для определения риска токсичности при сравнении блокад брюшной стенки [31].

**Quadratus Lumborum Block (QLB).** В 2007 г. первое описание блокады QLB было преподнесено как вариант TAPB, а несколько позже блокада получила

собственное название. Данная блокада выполняется исключительно под ультразвуковым контролем, а техника выполнения минимизирует повреждение органов брюшной полости [32].

QL-блокада имеет несколько методов доступа (передний, латеральный, задний и внутримышечный) [33].

R. Blanco в своей работе пришел к выводу, что блокада квадратной мышцы поясницы была более эффективной в снижении потребности в морфине, чем блокада поперечного пространства живота, после операции кесарева сечения. Этот эффект наблюдался после операции до 48 ч [32].

В исследовании Krohg Anders, Kyrre Ullensvang QLB снижала послеоперационную интенсивность боли как часть мультимодальной схемы обезболивания [34].

Xiancun Liu, Tingting Song провели всесторонний поиск в PubMed, EMBASE, EBSCO, Кокрановской библиотеке, Web of Science и CNKI на предмет рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Они сравнивали QL-блокады и TAP-блокады для купирования боли у пациентов, перенесших абдоминальную операцию, и пришли к выводу, что QL-block обеспечивает лучшее обезболивание при меньшем потреблении опиоидов, чем TAP-block, после абдоминальной хирургии. Кроме того, нет различий между TAP-блоком и QL-блоком в отношении послеоперационной тошноты и рвоты [35].

E.R. Salama приходит к выводу, что QLB и ITM (интарекальное введение морфина) — эффективные режимы обезболивания после КС. Однако QLB обеспечивает более продолжительное обезболивание, снижает общее послеоперационное потребление морфина и повышает удовлетворенность пациентов [36].

**Поясничная паравертебральная блокада (PVB).** Большая часть информации по использованию PVB в качестве метода обезболивания после операции кесарева сечения носит эпизодический характер, а исследований, сравнивающих эффективность PVB с эффективностью других блокад, недостаточно. Однако ключевым преимуществом PVB является использование при противопоказании нейроаксиальной анальгезии [16].

В опубликованной литературе основное внимание уделяется паравертебральной блокаде для обезболивания родов, что может дать некоторое представление о ее потенциальной роли в обезболивании при кесаревом сечении.

## Выводы

НПВП и парацетамол — критические значимые препараты для стартовой терапии обезболивания после операции КС. Блокада TAP остается рутинной блокадой из-за легкости и быстроты ее выполнения, хорошего анальгетического эффекта. Остальные методики требуют более глубокого изучения, чтобы быть рекомендованными для рутинного применения.

Перспективными методами регионарного обезболивания после TAP-блока могут стать QL-block и ESP-block. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования безопасности для определения риска токсичности и эффективности блокад брюшной стенки живота и их влияния на висцеральный компонент боли после операции кесарева сечения.

## Литература/References

- Lassen K. et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg*. 2009; 10 (144): 961–969.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997; 5 (78): 606–617.
- Visser G.H.A. et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *Lancet*. 2018; 10155 (392): 1286–1287.
- Betrán A.P. et al. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS One*. 2016; 2 (11).
- Dobrokhotova Yu.E. et al. Caesarean section: past and future. *Gynecology. MediaMedica*. 2015; 3 (17): 64–67.
- Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей [Электронный ресурс]. Под ред. А.П. Милованова. М., 2008: 228 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12918129> (дата обращения 20.01.2023). [Analysis of the causes of maternal mortality: A guide for doctors [Electronic resource]. Ed. A.P. Milovanov. Moscow, 2008: 228 p. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12918129> (Accessed 20 January 2023)].
- Демографический ежегодник Российской Федерации: статистический сборник [Электронный ресурс]. Государственный комитет Российской Федерации по статистике (Госкомстат России). Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009582218> (дата обращения 20.01.2023). [Demographic Yearbook of the Russian Federation: statistical collection [Electronic resource]. State Committee of the Russian Federation on Statistics (Goskomstat of Russia). URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009582218> (Accessed: 20 January 2023)].
- Gerbershagen H.J. et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013; 4 (118): 934–944.
- Whiteside J.L. et al. Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. *Am J Obstet Gynecol. Mosby Inc*. 2003; 6 (189): 1574–1578.
- Gizzo S. et al. Caesarean Section: Could Different Transverse Abdominal Incision Techniques Influence Postpartum Pain and Subsequent Quality of Life? A Systematic Review. *PLoS One*. 2015; 2 (10).
- Caughey A.B. et al. Guidelines for intraoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 6 (219): 533–544.
- Verma K. et al. Comparison of transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block for post-caesarean section analgesia: A randomised clinical trial. *Indian J Anaesth*. 2019; 10 (63): 820–826.
- Blanco R. et al. Quadratus Lumborum Block Versus Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 6 (41): 757–762.
- Jane Huffnagle H. et al. Ilioinguinal iliohypogastric nerve blocks — before or after cesarean delivery under spinal anesthesia? *Anesth Analg*. 1996; 1 (82): 8–12.
- Bell E.A. et al. Ilioypogastric-ilioinguinal peripheral nerve block for post-Cesarean delivery analgesia decreases morphine use but not opioid-related side effects. *Can J Anaesth*. 2002; 7 (49): 694–700.
- Nair V., Henry R. Bilateral paravertebral block: a satisfactory alternative for labour analgesia. *Can J Anaesth*. 2001; 2 (48): 179–184.
- Sultan P. et al. Transversus abdominis plane block compared with wound infiltration for postoperative analgesia following Cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2020; 12 (67): 1710–1727.
- Forero M. et al. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 5 (41): 621–627.
- Kot P. et al. The erector spinae plane block: a narrative review. *Korean J Anesthesiol*. 2019; 3 (72): 209–220.
- Restrepo-Garcés C.E. et al. Bilateral Continuous Erector Spinae Plane Block Contributes to Effective Postoperative Analgesia After Major Open Abdominal Surgery: A Case Report. *A A Case Rep*. 2017; 11 (9): 319–321.
- das Adhikary S. et al. Erector spinae plane block as an alternative to epidural analgesia for post-operative analgesia following video-assisted thoracoscopic surgery: A case study and a literature review on the spread of local anaesthetic in the erector spinae plane. *Indian J Anaesth*. 2018; 1 (62): 75–78.
- Bonvicini D. et al. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane blocks in breast cancer and reconstruction surgery. *J Clin Anesth*. 2018; 44: 3–4.
- Wilson J.M., Lohser J., Klaibert B. Erector Spinae Plane Block for Postoperative Rescue Analgesia in Thoracoscopic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 6 (32): e5–e7.
- Luis-Navarro J.C. et al. The erector spinae plane block in 4 cases of video-assisted thoracic surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2018; 4 (65): 204–208.
- de Cassai A., Teppariello G., Ori C. Erector spinae plane block and dual antiplatelet therapy. *Minerva Anestesiologica*. 2018; 10 (84): 1230–1231.
- Adhikary S. et al. Continuous Erector Spinae Plane Block as an Effective Analgesic Option in Anticoagulated Patients After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Case Series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 4 (33): 1063–1067.
- Wyatt K., Elattary T. The erector spinae plane block in a high-risk Ehlers-Danlos syndrome pediatric patient for vascular ring repair. *J Clin Anesth*. 2019; 54: 39–40.
- Boules M.L. et al. Comparison of Analgesic Effect Between Erector Spinae Plane Block and Transversus Abdominis Plane Block After Elective Cesarean Section: A Prospective Randomized Single-Blind Controlled Study. *J Pain Res*. 2020; 13: 1073–1080.
- Belavy D. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2009; 5 (103): 726–730.
- El-Boghdady K. et al. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021; 3 (76): 393–403.
- Gitman M., Barrington M.J. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 2 (43): 124–130.
- Akerman M., Pejčić N., Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front Med (Lausanne)*. 2018; FEB (5).
- Ueshima H., Otake H., Lin J.A. Ultrasound-Guided Quadratus Lumborum Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques. *Biomed Res Int*. 2017; 2017.
- Krohng A. et al. The Analgesic Effect of Ultrasound-Guided Quadratus Lumborum Block After Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2018; 2 (126): 559–565.
- Liu X. et al. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2020; 1 (20).
- Blanco R., Ansari T., Girsig E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 11 (32): 812–818.
- Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. Медицинский оппонент. 2018; 2 (2): 70–76. [Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Preterm birth: Updated obstetrics management. *Meditsinskiy opponant = Medical opponant*. 2018; 2 (2): 70–76. (In Russ.)].
- Бабич Д.А., Ваев О.Р., Гайдарова А.Р. и соавт. Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов. Медицинский оппонент. 2023; 2 (7): 31–36. [Babich D.A., Vaev O.R., Gaidarova A.R. et al. The values of cervical angles in predicting outcome of labour induction. *Meditsinskiy opponant = Medical opponant*. 2023; 2 (7): 31–36. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** А.В. Корниенко, П.В. Трошин, Б.В. Силаев: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** A.V. Kornienko, P.V. Troshin, B.V. Silaev: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.03.2024.

**Принята к публикации:** 25.04.2024.

**Accepted for publication:** 25.03.2024.

**Article received:** 25.04.2024.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Корниенко Артем Витальевич**, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии\*. ORCID: 0009-0002-5934-6885.

**Трошин Павел Владимирович**, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии\*. ORCID: 0000-0002-4904-7913.

**Силаев Борислав Владимирович**, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии\*. Доцент кафедры

анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

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

### AUTHORS INFORMATION

**Kornienko Artem Vitalievich**, doctor — anesthesiologist-resuscitator of the Department of anesthesiology and resuscitation\*. ORCID: 0009-0002-5934-6885.

**Troshin Pavel Vladimirovich**, doctor — anesthesiologist-resuscitator of the Department of anesthesiology and resuscitation, assistant of the department of anesthesiology and resuscitation\*. ORCID: 0000-0002-4904-7913.

**Silaev Borislav Vladimirovich**, Head of the Department of anesthesiology and resuscitation\*. Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

УДК 616.15

# Менеджмент крови пациента в акушерстве и гинекологии: достижения и перспективы

**Т.А. Федорова, д.м.н., профессор, О.В. Рогачевский, д.м.н., Е.В. Стрельникова, к.м.н.**

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

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлен обзор литературных и собственных данных по проблеме разработки, внедрения и развития концепции менеджмента крови пациента (МКП) в клинической практике. Реализация МКП предполагает своевременное применение ряда научно обоснованных стратегий, направленных на оптимизацию периоперационного эритропоза, минимизацию хирургической и нехирургической (ятрогенной) кровопотери и коррекцию коагулопатии, включая применение ограничительных порогов для переливания крови. Принципы такого комплексного подхода могут и должны быть применимы во всех медицинских специальностях, в том числе и акушерстве-гинекологии, обеспечивая неоценимый вклад в улучшение исходов лечения пациентов. Именно в акушерстве и гинекологии применение различных методик МКП, включая рациональную терапию предоперационной/предродовой анемии современными препаратами железа с введением высокодозных внутривенных препаратов железа, рациональную хирургическую тактику, оптимальное анестезиологическое обеспечение, интраоперационную аутоотрансфузию эритроцитов, использование современных гемостатических средств и инфузионных сред, своевременную заготовку и переливание качественных компонентов донорской крови, использование для проб крови пробирок уменьшенного объема, контроль системы гемостаза, играет колоссальную роль в улучшении исходов беременности для женщины и новорожденного. Представлены результаты внедрения МКП в клинической практике НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова МЗ РФ при ведении беременных, включая пациенток группы высокого риска массивных кровотечений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТА, АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ, НОВЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭКОНОМИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В. Менеджмент крови пациента в акушерстве и гинекологии: достижения и перспективы. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 23–26. [Fedorova T. A., Rogachevskiy O. V., Strelnikova E. V. Patient blood management in obstetrics and gynecology: achievements and prospects. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 23–26. (In Russ.)].

UDC 616.15

## Patient Blood Management in Obstetrics and Gynecology: Achievements and Prospects

**T. A. Fedorova, O. V. Rogachevskiy, E. V. Strelnikova**

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.** The article presents a review of the literature and our own data on the problem of development and implementation of the concept of patient blood management (PBM) in clinical practice. Implementation of PBM involves the timely application of a number of evidence-based strategies aimed at optimizing perioperative erythropoiesis, minimizing surgical and non-surgical (iatrogenic) blood loss and correction of coagulopathy; including the use of restrictive thresholds for blood transfusions. The principles of such an integrated approach can and should be applied to all medical specialties, including obstetrics and gynecology, providing an invaluable contribution to improving patient outcomes. Especially in obstetrics and gynecology the use of various PBM techniques, including rational therapy of preoperative/prenatal anemia with modern iron preparations, including high-dose intravenous iron preparations, rational surgical tactics, optimal anesthetic management, intraoperative autotransfusion of cell salvage erythrocytes, the use of modern hemostatic agents and infusion solutions, timely preparation and transfusion of high-quality components of donor blood, use of reduced-volume test tubes for blood samples, control of the hemostatic system plays a huge role in improving pregnancy outcomes for women and newborns. The results of the implementation of PBM in clinical practice of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation in the management of pregnant women, including patients with the high risk of massive bleeding.

**KEYWORDS:** PATIENT BLOOD MANAGEMENT, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, NEW STANDARD OF TREATMENT, EFFECTIVENESS, SAFETY, ECONOMIC RESOURCES

### Введение

**Н**а 63-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2010 г. была одобрена Концепция менеджмента крови пациента (МКП), в которой подчеркнута необходимость того, что «перед любой операцией должны быть приняты все разумные меры для оптимизации собственного объема крови пациента, минимизации кровопотери у пациента, а также меры по улучшению и оптимизации индивидуальной физиологической переносимости анемии

пациентом». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала все 194 государства — члена ВОЗ поддержать внедрение концепции МКП в отношении безопасного и рационального использования компонентов крови и внедрение методов, альтернативных гемотрансфузиям, включая при необходимости аутоотрансфузии, методы безопасной трансфузии и менеджмент крови пациента [1]. Быстрорастущее количество клинических доказательств, касающихся МКП, не только обоснованно свидетельствует об улучшении

клинического исхода терапии пациентов, но также сокращает использование ресурсов, в том числе донорских компонентов крови. Сокращение количества гемотрансфузий ведет к повышению безопасности лечения пациентов и улучшению его результатов, поскольку переливание крови представляет собой один из факторов риска возникновения нежелательных исходов [2]. Используя стратегию МКП, можно избежать осложнений, связанных с необоснованным переливанием крови. В 2019 г. был представлен систематический обзор и метаанализ, куда вошли 17 исследований, включающих 235 779 хирургических пациентов (100 886 пациентов с применением мультимодальной программы менеджмента крови пациентов на основе трехкомпонентной стратегии и группа из 134 893 пациентов без МКП) [3], который показал, что в результате внедрения МКП на 39% снизилась частота переливания крови, средняя экономия — 0,43 упаковки эритромаcсы на каждого пациента; уменьшилась продолжительность пребывания в стационаре, общее количество осложнений снизилось на 20% и уровень смертности — на 11%. Аналогичные результаты получены как итог внедрения МКП в лечебные учреждения третьего уровня оказания медицинской помощи на государственном уровне в Западной Австралии. Продемонстрирована значимая клиническая и экономическая эффективность МКП: экономия на закупках компонентов крови составила 18,5 млн долларов и 80–100 млн долларов составила расчетная совокупная экономия затрат [4].

В октябре 2021 г. ВОЗ опубликовала аналитическую записку о срочной необходимости внедрения системы управления кровью пациентов, которая демонстрирует срочность для медицинских учреждений внедрения МКП как систематической, междисциплинарной, многопрофильной концепции, чтобы минимизировать факторы риска и значительно улучшить здоровье и клинические результаты для хирургических и нехирургических пациентов, беременных, новорожденных, детей, подростков, пожилых людей и населения в целом [5]. Согласно последнему глобальному определению МКП — это «ориентированный на пациента, систематический, основанный на фактических данных подход к улучшению результатов лечения пациентов путем управления и сохранения собственной крови пациента, одновременно содействуя безопасности пациентов и расширению их возможностей» [6].

## Основная часть

Реализация МКП предполагает своевременное применение ряда научно обоснованных стратегий, направленных на оптимизацию периоперационного эритропоза, минимизацию хирургической и нехирургической (ятрогенной) кровопотери и коррекцию коагулопатии; включая применение ограничительных порогов для переливания крови [7]. Таким образом, МКП перешел от подхода, ориентированного на продукт, к подходу, ориентированному на пациента. В стратегии МКП входит управление переливанием крови в направлении «нужного компонента, в правильной дозе, правильному пациенту, в нужное время и по правильной причине» [8]. Эта парадигма требует смены культуры восприятия и мультидисциплинарности. Терапевты, хирурги, онкологи, гематологи, гинекологи, акушеры, анестезиологи, специалисты трансфузионной медицины, медсестры и фармакологи должны понять и принять МКП как медицинскую модель и лучшую научно обоснованную клиническую практику, основанную на имеющихся

научно-клинических доказательствах и нацеленную на оптимизацию исходов терапевтического и хирургического лечения пациентов путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента. Принципы этого комплексного подхода могут и должны быть применимы во всех медицинских специальностях, включая и акушерство-гинекологию, обеспечивая неосценимый вклад в улучшение исходов лечения наших пациентов. В Российской Федерации по инициативе специалистов ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России учреждена мультидисциплинарная Национальная ассоциация специалистов менеджмента крови пациента, главной целью которой является разработка и внедрение в клиническую практику концепции управления кровью пациента. Внедрение МКП в акушерско-гинекологическую практику играет особую роль, так как 36% беременных имеют дефицит железа и железодефицитную анемию, все беременные относятся к группе высокого риска по развитию кровотечения [9]. До 60% женщин гинекологического стационара имеют железодефицитную анемию вследствие тяжелых менструальных или аномальных маточных кровотечений. Именно в акушерстве и гинекологии применение различных методик МКП, включая рациональную терапию предоперационной/предродовой анемии современными препаратами железа с введением высокодозных внутривенных препаратов железа, рациональную хирургическую тактику, оптимальное анестезиологическое обеспечение, интраоперационную аутоотрансфузию эритроцитов, использование современных гемостатических средств и инфузионных сред, своевременную заготовку и переливание качественных компонентов донорской крови, контроль системы гемостаза, играет колоссальную роль в улучшении исходов беременности для женщины и новорожденного [10]. Принципы МКП представлены в клинических рекомендациях, которые разработаны Российским обществом акушеров-гинекологов и утверждены Минздрава России, касающихся ведения нормальной беременности [11], беременности при предлежании и вращении плаценты [12], терапии послеродового кровотечения [13]. В клинической практике акушеры-гинекологи НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова Минздрава России используют Краткое руководство по менеджменту крови пациента, в котором представлены алгоритмы применения МКП у беременных [14]. В НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова с 2014 г. функционирует Центр профилактики, диагностики и лечения анемии у амбулаторных и стационарных пациентов. При оперативном вмешательстве, операции кесарева сечения разработаны и внедрены мероприятия, направленные на уменьшение кровопотери, анемии, гипоксии: предложены различные модификации оперативной техники кесарева сечения, хирургического гемостаза, применения современного шовного материала, наложения компрессионных турникетов, применения локальных гемостатических средств (фибриновый клей, гемостатическая губка, гемостатическая матрица с человеческим тромбином и др.). Кроме этого, рассматриваются и стратегии МКП, которые направлены на минимизацию диагностической кровопотери, и в первую очередь использование пробирок уменьшенного объема для взятия образцов крови, что позволяет сократить ненужную кровопотерю у пациента, связанную с диагностикой, примерно до 40% [15, 16]. Исследования по применению мультимодальной программы МКП при ведении беременных с вращением плаценты демонстрируют, что комплексный мультидисциплинарный подход к данной проблеме позволяет уменьшить кровопотерю, минимизировать объемы до-

норских компонентов крови и реализовать органосохраняющую тактику у 91% женщин [17]. В многоцентровом исследовании по оценке социально-экономического ущерба и его монетарного выражения от исходов беременности, протекавших с дефицитом железа / железodefицитной анемией [18], в котором участвовали четыре перинатальных центра РФ, показано, что при комплексном внедрении в акушерство менеджмента крови пациентов (потенциально предупрежденный ущерб и прикладные выгоды здравоохранения рассчитывали в рамках имитационной модели, предполагающей своевременную и адекватную терапевтическую коррекцию дородового железодефицита/анемии как составляющую комплекса мероприятий МКП с учетом вероятных исходов при изменении тактики лечения) социально-экономический ущерб потенциально может уменьшиться в 5,6 раза за счет снижения монетарного эквивалента удельных потерь при самостоятельных родах (на 94,6%) и при кесаревом сечении (на 58,6%). Позитивное влияние своевременной и адекватной коррекции дефицита железа у беременных на финансово-экономическую составляющую здравоохранения выражается в годовой экономии более 2,5 млрд руб. вследствие сокращения избыточных дней пребывания родильниц в стационаре и исключения трансфузий 72 473 л компонентов крови.

В исследовании J. Клока и соавт. [19] проанализированы истории болезни 6 356 046 беременных, госпитализированных в период с 2011 по 2020 г. Из них у 24% была анемия во время беременности, а 1,2% получили переливание донорских эритроцитов (ПДЭ) в сравнении с женщинами без ПДЭ. Оказалось, что пренатальная анемия была у 70% против 23% для группы с ПДЭ и без ПДЭ соответственно; частота послеродового кровотечения (ПРК) составила 41% против 4% соответственно; продолжительность госпитализации — 127 и 87 ч соответственно и частота послеродовых осложнений выше в группе с ПДЭ. Это крупнейшее исследование показало, что пренатальная анемия и ПРК были ведущими факторами для переливания донорских компонентов крови и что материнские послеродовые исходы были хуже у женщин с ПДЭ.

Важным компонентом МКП, конечно, является таргетная трансфузия компонентов донорской крови при развитии кровотечения, чему способствует внедрение методов контроля гемостаза с применением методов тромбоэластометрии, тромбоэластографии. А.Ю. Королев и соавт. [20] исследовали группу пациентов с вращением плаценты и развитием акушерского кровотечения. Использование современных тестов контроля гемостаза позволило оптимизировать трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию акушерских кровотечений путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза, что позволяет построить трансфузионную терапию с переливанием оптимальных объемов свежзамороженной плазмы,

криопреципитата, тромбоконцентрата, эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Доказано, что применение транексамовой кислоты для профилактики и терапии акушерских кровотечений уменьшает объем и длительность кровопотери и снижает потребность в гемотрансфузиях. При рефрактерных кровотечениях назначение рекомбинантного фактора rFVIIa позволяет значительно сократить объемы кровотечения, выполнить органосохраняющую тактику. Говоря о переливании эритроцитсодержащих компонентов крови, следует отметить, что сегодня в восстановлении глобулярного объема при массивном акушерском кровотечении большую позитивную роль играет процедура аппаратной интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, которая позволяет минимизировать применение донорских эритроцитов, а в некоторых случаях полностью их исключить, избежать возможных гемотрансфузионных осложнений [21].

## Выводы

В заключение следует отметить, что появляется все больше данных, указывающих на острую необходимость широкого и эффективного внедрения МКП в акушерстве. Сеть по улучшению управления кровью пациентов, тромбозов и гемостаза (NATA), Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO), Европейский совет и колледж по акушерству и гинекологии (EBCOG) и Европейское общество по анестезиологии (ESA) опубликовали консенсусные рекомендации по внедрению МКП в акушерстве для профилактики и лечения анемии при беременности и в послеродовом периоде, профилактики и лечения послеродового кровотечения, которые в настоящее время используются в практике акушеров-гинекологов [22, 23]. Концепция МКП — это новый стандарт лечения пациентов, и программы МКП способствуют укреплению здоровья населения и положительно влияют на экономику здравоохранения [24, 26]. Для ускорения внедрения МКП в клиническую практику крайне важно выявить препятствия на пути широкого внедрения концепции: это могут быть и системные проблемы, которые присутствуют при оказании медицинской помощи, и непонимание или неправильное восприятие МКП, и старые укоренившиеся медицинские модели лечения. Очевидно, принципы МКП следует включать в программы обучения студентов медицинских вузов, медицинских сестер, в программы непрерывного медицинского образования врачей, организаторов здравоохранения. МКП — это новый стандарт оказания медицинской помощи, приносящий взаимную выгоду всем заинтересованным сторонам лечебного процесса, способствующий повышению эффективности и безопасности оказания медицинской помощи нашим пациенткам [25, 27].

## Литература/References

1. WHO. Available at: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-REC1/WHA63\\_REC1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf) (Accessed 10 February 2022).
2. Seeber P., Döbel K.U., Isbister J.P. et al. Mortality and morbidity in non-transfusable and transfusable patients: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2022; 3 (62): 685–697. DOI: 10.1111/trf.16788
3. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E. et al. Multimodal Patient Blood Management Program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019; 269: 794–804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095
4. Gombotz H., Zacharowski K., Spahn D. The Australian PBM Concept — a Success Story. In book: *Patient Blood Management*. 2015: 280
5. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346655/9789240035744-eng.pdf> (Accessed 1 June 2022).
6. Shander A., Hardy J.-F., Ozawa S. et al. A global definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg*. 2022; 135: 476–488. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005873
7. Spahn D.R., Muñoz M., Klein A.A. et al. Patient Blood Management: effectiveness and future potential. *Anesthesiology*. 2020; 133: 212–222. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003198
8. Frietsch T., Shander A., Faraoni D. et al. Patient blood management is not about blood transfusion: it is about

- patients' outcomes. *Blood Transfus.* 2019; 5 (17): 331–333. DOI: 10.2450/2019.0126-19
9. Здравоохранение в России. Под ред. П.А. Смелова. 2021: Статистический сборник. М., 2021: 171 с. [Healthcare in Russia. Ed. P.A. Smelov. 2021: Statistical collection. Moscow, 2021: 171 (in Russ.).]
  10. Kaserer A., Castellucci C., Henckert D. et al. Patient blood management in pregnancy. *Transfus Med Hemother.* 2023; 3 (50): 245–255. DOI: 10.1159/000528390
  11. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2023 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations). [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Normal pregnancy. 2023. URL: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations). (in Russ.).]
  12. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты). 2021. Режим доступа: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations) [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Pathological attachment of the placenta (placenta previa and accreta). URL: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations). (in Russ.).]
  13. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Послеродовое кровотечение. 2021. Режим доступа: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations). [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Postpartum hemorrhage. 2021. URL: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations). (in Russ.).]
  14. Федорова Т.А., Павлович С.В., Рогачевский О.В. и соавт. Менеджмент крови пациента в акушерстве. Краткое руководство для врачей. НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. М., 2021: 15 с. [Fedorova T.A., Pavlovich S.V., Rogachevskiy O.V. et al. Patient blood management in obstetrics. A short guide for doctors. National Medical Research Center of AGP named after V.I. Kulakov. Moscow, 2021: 15 p. (in Russ.).]
  15. Thavendiranathan P., Bagai A., Ebidia A. et al. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? *J Gen Intern Med.* 2005; 6 (20): 520–4. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.0094.x
  16. Meybohm P., Richards T., Isbister J. et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev.* 2017; 1 (31): 62–71. DOI: 10.1016/j.tnmv.2016.05.012
  17. Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В. и соавт. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при вращении плаценты. Медицинский совет. 2019; 7: 134–141. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-134-141 [Fedorova T.A., Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V. et al. Management of the patient's blood in obstetric practice with placenta accreta. *Medical Council.* 2019; 7: 134–141. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-134-141 (in Russ.).]
  18. Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А. и соавт. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2021; 9: 212–220. DOI: 10.18565/aig.2021.9.212-220 [Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A. et al. Socioeconomic
  - benefits of adequate correction of iron deficiency in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 9: 212–220. DOI: 10.18565/aig.2021.9.212-220 (in Russ.).]
  19. Kloka J.A., Friedrichson B., Jasny T. et al. Anemia, red blood cell transfusion and administration of blood products in obstetrics: a nationwide analysis of more than 6 million cases from 2011–2020. *Blood Transfus.* 2024; 22: 37–45. DOI: 10.2450/BloodTransfus.528
  20. Королев А.Ю., Федорова Т.А., Пырегов А.В. и соавт. Трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза. *Медицинский Совет.* 2020; 13: 29–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38 [Korolev A. Yu., Fedorova T.A., Pyregov A.V. et al. Transfusion support for abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding while controlling hemostasis. *Medical Council.* 2020; 13: 29–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38 (in Russ.).]
  21. Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В. и соавт. Инфузионно-трансфузионное обеспечение при операции кесарева сечения у беременных с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2017; 12: 38–44. DOI: 10.18565/aig.2017.12.38-44 [Fedorova T.A., Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V. et al. Infusion and transfusion provision during cesarean section in pregnant women with placenta accreta. *Obstetrics-gynecol.* 2017; 12: 38–44. DOI: 10.18565/aig.2017.12.38-44 (in Russ.).]
  22. Muñoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S. et al. Patient Blood Management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the postpartum period: NATA consensus statement. *Transfus Med.* 2018; 28: 22–39. DOI: 10.1111/tme.12443
  23. Muñoz M., Stensballe J., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Patient Blood Management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019; 17: 112–136. DOI: 10.2450/2019.0245-18
  24. Goobie S.M. Patient Blood Management Is a New Standard of Care to Optimize Blood Health. *Anesthesia & Analgesia* 2022; 3 (135): 443–446. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000618
  25. Hofman A., Shander A., Blumberg N. et al. Patient blood management: improving outcomes for millions while saving billions. what is holding it up? *Anesth Analg.* 2022; 135: 511–523. DOI: 10.1213/ANE.00000000000006138
  26. Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Медведева А.А. Анестезиологическая тактика при родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения. *Медицинский оппонент.* 2018; 4 (4): 51–57. [Korolev A.Yu., Pyregov A.V., Fyodorova T.A., Medvedeva A.A. Anesthesia tactics for delivery of pregnant women with a high risk of bleeding. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2018; 4 (4): 51–57. (In Russ.).]
  27. Баяв О.Р. Послеродовое кровотечение. Что нового? *Медицинский оппонент.* 2018; 4 (4): 58–64. [Bayev O.R. Postpartum bleeding. What's new? *Meditsinskiy opponent = Medical opponent* 2018; 4 (4): 58–64. (In Russ.).]

**Вклад авторов.** Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский, Е.В. Стрельникова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** T.A. Fedorova, O.V. Rogachevskiy, E.V. Strelnikova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.03.2024.

**Принята к публикации:** 25.04.2024.

**Accepted for publication:** 25.03.2024.

**Article received:** 25.04.2024.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Федорова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии\*. Президент Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациента. ORCID: 0000-0001-6714-6344.

**Рогачевский Олег Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии\*. Исполнительный директор Национальной ассоциации

специалистов менеджмента крови пациента. ORCID: 0000-0002-4332-430X.

**Стрельникова Елена Владимировна**, к.м.н., врач высшей категории отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации\*. ORCID: 0000-0002-6926-8414.

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

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Fedorova Tatyana Anatolyevna**, Ph.D., Professor, Deputy Director of the Institute of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology\*. President of the National Association of Patient Blood Management Specialists. ORCID: 0000-0001-6714-6344.

**Rogachevskiy Oleg Vladimirovich**, Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Extracorporeal methods of treatment and detoxification, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology\*. Executive Director of the National Association of Patient Blood Management Specialists. ORCID: 0000-0002-4332-430X.

**Strelnikova Elena Vladimirovna**, M.D., doctor of the highest category in the department of extracorporeal methods of treatment and detoxification\* ORCID: 0000-0002-6926-8414.

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

УДК 618.177-089.888.11

# Особенности хроматинового статуса сперматозоидов при отборе по мембранному дзета-потенциалу в программах лечения бесплодия методами ВРТ

**П.С. Гамидова<sup>1</sup>, Н.П. Макарова<sup>1</sup>, д.б.н., В.Ю. Смольникова<sup>1</sup>, д.м.н., Н.Н. Лобанова<sup>1</sup>, Е.В. Кулакова<sup>1</sup>, д.м.н., Е.Е. Брагина<sup>2</sup>, д.б.н.**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является серьезной проблемой, с которой сталкиваются многие пары, стремящиеся к рождению здорового ребенка. В программе лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (ВРТ) особое внимание следует уделить мужскому бесплодию, которое оказывает значительное влияние на успешность ВРТ и исход беременности. Согласно исследованиям до 50% случаев ПНБ связаны с мужским фактором бесплодия. Поэтому необходимы методы отбора компетентных сперматозоидов для оплодотворения, чтобы снизить риск прерывания беременности. Одним из таких методов является отбор по мембранному дзета-потенциалу. Показано, что осадок эякулята, в котором сперматозоиды отобраны по мембранному дзета-потенциалу, содержит 16,3% гамет с аномально конденсированным хроматином в отличие от стандартного метода градиента плотностей — 19,38% ( $p < 0,01$ ). Представлены результаты трансмиссионной электронной микроскопии сперматозоидов с различной упаковкой ДНК на протамины. Метод селекции сперматозоидов по мембранному дзета-потенциалу, как показали результаты настоящего исследования, позволяет отобрать мужские гаметы со зрелым хроматином на этапе подготовки эякулята к оплодотворению в программах ВРТ. Необходимо расширение исследований, направленных на селекцию мужских половых клеток на эмбриологическом этапе, чтобы повысить эффективность лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ РЕПРОДУКЦИЯ, БЕСПЛОДИЕ, ОПЛОДОТВОРЕНИЕ, ОТБОР ПО МЕМБРАННОМУ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛУ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Гамидова П.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю. и соавт. Особенности хроматинового статуса сперматозоидов при отборе по мембранному дзета-потенциалу в программах лечения бесплодия методами ВРТ. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 27–31. [Gamidova P.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu. et al. Features of the chromatin status of spermatozoa during selection by membrane zeta potential in infertility treatment programs using ART methods. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 27–31. (In Russ.)].

UDC 618.177-089.888.11

## Features of the Chromatin Status of Spermatozoa During Selection by Membrane Zeta Potential in Infertility Treatment Programs Using ART Methods

**P.S. Gamidova<sup>1</sup>, N.P. Makarova<sup>1</sup>, V. Yu. Smolnikova<sup>1</sup>, N.N. Lobanova<sup>1</sup>, E.V. Kulakova<sup>1</sup>, E.E. Bragina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Research Institute of Physical and Chemical Biology named after A.N. Belozersky Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University named after M.V. Lomonosov», Moscow, Russia

**SUMMARY.** Recurrent pregnancy loss (RPL) is a serious problem faced by many couples seeking to have a healthy baby. In the infertility treatment program using assisted reproduction (ART), special attention should be paid to male infertility, which has a significant impact on the success of ART and pregnancy outcome. According to studies, up to 50% of cases of RPL are associated with male factor infertility. Therefore, methods for selecting competent sperm for fertilization are needed to reduce the risk of miscarriage. One such method is membrane zeta potential selection. It was shown that the ejaculate sediment, in which spermatozoa were selected by membrane zeta potential, contains 16.3% of gametes with abnormally condensed chromatin, in contrast to the standard density gradient method — 19.38% ( $p < 0.01$ ). The results of transmission electron microscopy of spermatozoa with different DNA packaging into protamines are presented. The method of sperm selection by membrane zeta potential, as shown by the results of this study, makes it possible to select male gametes with mature chromatin at the stage of preparing the ejaculate for fertilization in ART programs. It is necessary to expand research aimed at selecting male germ cells at the embryological stage in order to increase the effectiveness of treatment.

**KEYWORDS:** ASSISTED REPRODUCTION, INFERTILITY, FERTILIZATION, SELECTION BY MEMBRANE ZETA POTENTIAL

### Введение

При лечении бесплодия, особенно при привычном невынашивании беременности (ПНБ) после переноса эмбриона хорошего качества

в полость матки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) часто большое внимание уделяют здоровью женщины, при этом не обращая должного внимания на статус мужского репродуктивного здоровья [1]. Мужское бесплодие мо-

жет оказывать значительное влияние на успешность ВРТ и исход беременности. Согласно исследованиям, до 50% случаев ПНБ связаны с мужским фактором бесплодия [2]. Поэтому при планировании программ лечения бесплодия методами ВРТ необходимо учитывать возможное присутствие мужского фактора как одной из основных причин повторных потерь беременности. В литературе описаны различные подходы к диагностике и лечению мужского бесплодия в контексте программ ВРТ при привычном невынашивании беременности, все они направлены на улучшение качества мужских половых клеток. Важную роль в процессе оплодотворения и последующем развитии эмбриона играет хроматин сперматозоидов. Исследования показывают, что его качество может оказывать влияние на успешность беременности и вынашивание [3]. Недостаточно компактное состояние хроматина или его повреждение могут привести к различным патологиям в развитии эмбриона, что может стать причиной привычного невынашивания беременности. В связи с этим анализ статуса хроматина сперматозоидов является важным этапом в оценке мужского фактора бесплодия и планировании лечения [4]. Однако на эмбриологическом этапе программ лечения бесплодия необходима разработка лабораторных методов, которые позволили бы оптимизировать отбор более фертильных мужских гамет, особенно в случае множественных неудачных попыток ВРТ.

Исследования по селекции сперматозоидов с использованием дзета-потенциала — относительно новое и перспективное направление в области репродуктивной медицины [5–7]. Дзета-потенциал представляет собой электрический потенциал, который возникает вокруг частицы в жидкости и может быть использован для разделения частиц по их электрическим свойствам. В контексте селекции сперматозоидов дзета-потенциал может быть применен для отделения сперматозоидов с различными характеристиками, такими как размер, форма, подвижность и электрический заряд. Данный метод позволяет выделить высококачественные сперматозоиды, что может повысить эффективность процесса оплодотворения и улучшить шансы на зачатие. Несмотря на то что исследования по селекции сперматозоидов с использованием дзета-потенциала еще находятся на начальной стадии, результаты предварительных исследований показывают перспективность этого метода для улучшения качества спермы и повышения шансов на успешное зачатие.

На основании вышесказанного цель настоящего исследования — оценить возможность селекции сперматозоида по целостности хроматина с помощью мембранного дзета-потенциала у супружеских пар в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

## Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено на базе ФБГУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России (директор — академик РАН, д.м.н., проф. Г.Т. Сухих) в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (руководитель — д.м.н., проф. Е.А. Калинина). Было отобрано 24 образца нативного эякулята у мужчин, обратившихся для лечения бесплодия методами ВРТ. Критерии включения: возраст мужчин от 18 до 40 лет, у супруги в анамнезе два и более эпизода не-

вынашивания беременности в сроке до 12 недель гестации (от данного полового партнера), нормальные кариотипы супругов, концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл, подвижность в пределах нормальных значений (PR% > 25%). Исследование проходило по типу «случай — контроль». Все мужчины подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Работа была поддержана на заседании комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ АГП имени Кулакова» Минздрава России. Перед включением в программу лечения все мужчины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Эякулят собирали в стерильные одноразовые контейнеры после 2–3 дней полового воздержания. На первом этапе весь эякулят обрабатывали в градиенте плотностей в соответствии с протоколом производителя (Sage, ORIGIO, Дания). Далее образец делился на две части: одну оставляли при комнатной температуре (группа сравнения «градиент плотностей»), вторую часть (исследуемая группа «дзета-потенциал») обрабатывали по мембранному потенциалу согласно методике, которая была описана ранее [8, 9]. К обработанному эякуляту добавляли 3 мл культуральной бессывороточной среды Multipurpose Handling Medium (Irvine Scientific, США) и центрифугировали в течение 10 мин на 300 g (Centrifuge CM-6M, ELMi, Латвия). Образовавшийся осадок смешивали с 5 мл культуральной бессывороточной среды МНМ. Далее пробирке придавали положительный поверхностный заряд и инкубировали в течение 1 мин при температуре 37 °С. Надосадочную жидкость сливали, а мужские гаметы с отрицательным зарядом мембраны на поверхности пробирки разбавляли 0,2 мл среды Sperm Washing Medium (Irvine Scientific, США). Оценку состояния хроматина проводили с помощью набора Sperm Processor (Индия). Анализ сперматозоидов на ядерный белок (зрелость хроматина) выполняли посредством окрашивания анилиновым синим, окрашивающим стойкие гистоны в ядре сперматозоида. Расчет процентного соотношения протаминов и гистонов осуществляли на фиксированном высушенном мазке. Всего в каждом образце подсчитывали 250 сперматозоидов. После окрашивания мужские половые клетки на мазке делили на две группы: окрашенные синим относили к группе с незрелым хроматином; окрашивание красным головки сперматозоида указывало на замену гистонов на протамины, такие клетки относили к группе «зрелый хроматин». Оценку вели на увеличении  $\times 100$  объектив,  $\times 10$  окуляр под иммерсионным маслом. Нормальным значением считали показатели производителя: < 15% сперматозоидов, окрашенных синим, незрелый хроматин. Трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) сперматозоидов проводили описанным ранее методом [10]. После инкубации часть образцов сперматозоидов осаждали центрифугированием при 700 g в течение 5 мин и фиксировали в 2,5%-м глутаровом альдегиде на 0,1 М буфере для анализа с помощью трансмиссионной электронной микроскопии. Образцы предфиксировали 0,5%-м раствором глутарового альдегида в изотоническом растворе NaCl, фиксировали 2,5%-м раствором глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере pH 7,2 и OsO<sub>4</sub>, после дегидратации заливали в эпоксидную смолу по стандартной методике. Ультратонкие срезы получали

## Таблица. Характеристика сперматогенеза мужчин, включенных в исследование

Table. Characteristics of spermatogenesis of men included in the study

Параметр* Parameter*	Мужчины, включенные в исследование Men included in the study (n = 24)
Концентрация сперматозоидов (млн/мл) Sperm concentration (million/ml)	44,5 [32,5–69,1]
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, % Proportion of progressively motile sperm, %	58 [52,5–61,7]
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, % Proportion of morphologically normal sperm, %	2 [2–3]

\*Данные представлены как медиана с интерквартильным размахом.

\*Data are presented as median with interquartile range.

на ультрамикротоме Reichert–Jung Ultracut E, монтировали на медные сетки, покрытые формваровой пленкой, контрастировали 1%-м водным раствором уранилацетата и 0,4%-м раствором цитрата свинца. Образцы исследовали при мощности 80 кВ с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL), оборудованного камерой Orius SC1000 W (Gatan, Inc) [10].

Конечной точкой исследования считали содержание сперматозоидов с незрелым хроматином (%).

Для статистического анализа данных использовался программный пакет SPSS. Для проверки статистической значимости различий по категориальным переменным применялся критерий  $\chi^2$  Мак-Немара. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

В данное исследование были включены мужчины, средний возраст которых составлял  $33,1 \pm 2,9$  года. У двух из 24 была нормозооспермия (8,3%), у остальных 22 пациентов — тератозооспермия (91,7%). Показатели концентрации, подвижности и морфологии представлены в таблице.

При оценке зрелости хроматина сперматозоидов были получены следующие результаты, представленные на рис. 1. У каждого мужчины в мазке было подсчитано по 250 сперматозоидов для каждой группы.

В результате проведенного исследования было показано, что фракция выделенных по мембранному дзета-потенциалу сперматозоидов имеет статистически значимо меньший процент мужских половых клеток с незрелым хроматином (16,3% против 19,38% выделенных в градиенте плотностей гамет,  $*p < 0,01$ ). Это позволяет предположить, что данный метод отбора может быть применен в программах лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с фактором мужского бесплодия.

Следует обратить внимание, что все отобранные мужчины имели повышенное содержание сперматозоидов с незрелым хроматином в нативном эякуляте. Именно этим может объясняться бесплодие, связан-

ное с неразвивающимися беременностями у женщин данных мужчин (основной критерий включения — у супруги в анамнезе два и более эпизода невынашивания беременности в сроке до 12 недель гестации).

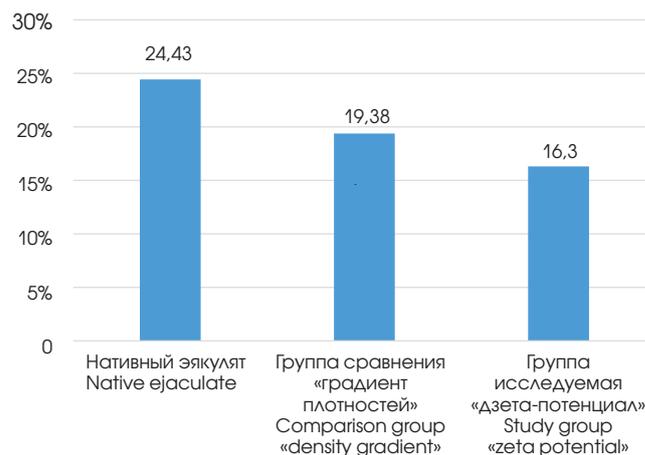
С помощью трансмиссионной электронной микроскопии были получены микрофотографии головок сперматозоидов с нормальным и незрелым хроматином, которые представлены на рис. 2 и 3.

## Обсуждение

В настоящем исследовании была применена технология селекции сперматозоидов по мембранному дзета-потенциалу, показавшая свою эффективность при отборе наиболее качественных гамет. Процент сперматозоидов со зрелым хроматином был достоверно выше именно в группе «дзета-потенциал» по

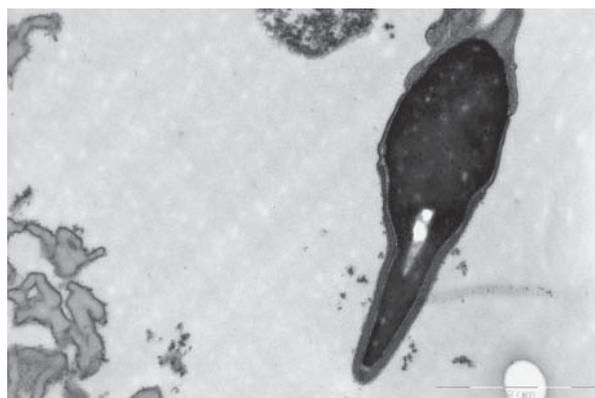
### Рисунок 1. Доля сперматозоидов с незрелым хроматином в осадке эякулята, обработанного по мембранному дзета-потенциалу, и при стандартных методах обработки по сравнению с нативным образцом, $*p < 0,01$

Figure 1. Proportion of sperm with immature chromatin in the ejaculate sediment processed by membrane zeta potential and with standard processing methods compared to the native sample,  $*p < 0.01$



### Рисунок 2. Головка сперматозоида человека с нормальным «зрелым» хроматином. Конденсированный хроматин имеет гомогенную плотную консистенцию

Figure 2. Human sperm head with normal «mature» chromatin. Condensed chromatin has a homogeneous dense consistency



**Рисунок 3. Головка сперматозоида человека с незрелым хроматином. В ядре выявляются фибриллы толщиной 40 нм**

**Figure 3. Human sperm head with immature chromatin. Fibrils 40 nm thick are detected in the nucleus**



сравнению с обработкой спермы в градиенте плотностей и существенно выше по сравнению с нативным эякулятом. Необходимо отметить, что именно состояние хроматина мужских половых клеток оказывает существенное влияние на оплодотворение и последующее развитие эмбриона [11–13].

Согласно современным научным данным о процессах сперматогенеза у человека в постмейотической гаплоидной фазе происходит ремоделирование хроматина, связанное с потерей гистонов и их заменой на специфические транзитные белки [14, 15]. Последние в дальнейшем замещаются на протамины — богатые аргинином белки, связанные дисульфидными связями, что приводит к уплотнению хроматина. Уровень компактизации хроматина сперматозоидов в десятки раз превосходит диффузный хроматин соматических клеток. Важно отметить, что нарушения конденсации хроматина и разрывы ДНК сперматозоидов относят к двум принципиально разным процессам [16]. Как пишет Брагина с соавторами, фрагментация ДНК сперматозоидов и нарушения конденсации хроматина — в высокой степени независимые параметры, которые должны учитываться при выяснении генеза бесплодия [16].

Плотная упаковка ДНК сперматозоидов с помощью протаминов обеспечивает, с одной стороны, метаболическую инактивацию и защиту от внешних повреждающих воздействий — с другой. Именно нормальная компактизация хроматина является маркером фертильного сперматозоида, который может привести к рождению здорового ребенка. Доказано, что наиболее успешна только совместная подготовка супружеской пары к беременности и рождению ребенка, особенно это касается пар с привычным невынашиванием беременности. Согласно клиническим

рекомендациям по диагностике и тактике ведения женщин с выкидышем на ранних сроках беременности одним из факторов, связанных с невынашиванием, является репродуктивное здоровье полового партнера [17, 18]. В современной литературе, посвященной селекции сперматозоидов по мембранному дзета-потенциалу, показано, что такая пробоподготовка эякулята в программах лечения бесплодия позволяет отобрать мужские гаметы с низкой фрагментацией ДНК и приводит к увеличению частоты наступления беременности [19–21].

Также была определена связь между уровнем экспрессии спермальной мРНК протаминов 1-го и 2-го типов (PRM-1 и PRM-2) и исходами лечения бесплодия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [23, 24]. Авторы убедительно показали, что мРНК протаминов сперматозоидов в эякуляте мужчин значительно различались между группами с беременностью и самопроизвольным выкидышем. Была выявлена тенденция к снижению экспрессии PRM-1 и PRM-2 при нарушениях сперматогенеза и при неэффективных программах лечения, тем самым авторы показали важность процесса ремоделирования хроматина на исходы программ ВРТ.

Таким образом, и наши результаты, и данные литературы указывают на важность компактизации хроматина сперматозоида для эффективного лечения бесплодия методами ВРТ, а предлагаемый метод селекции по мембранному дзета-потенциалу из миллионов мужских половых клеток в эякуляте выделяет фракцию наиболее компетентных.

## Заключение

На современном этапе развития вспомогательных репродуктивных технологий все более очевидным становится важность мужского фактора бесплодия для успешного лечения. Грамотный отбор сперматозоидов, выбор гамет с максимальным потенциалом фертильности — главная задача клинической эмбриологии сегодня. Рассмотренный метод отбора мужских половых клеток по мембранному дзета-потенциалу, как показали результаты, позволяет выделить фракцию с большим числом зрелых клеток. Конденсация хроматина сперматозоида является важным этапом сперматогенеза млекопитающих, позволяющим защитить отцовскую ДНК от внешних повреждающих факторов и обеспечить фертильность. Однако для более широкого применения этого метода необходимо провести дополнительные исследования, оптимизировать технологию и стандартизировать процессы селекции сперматозоидов на основе дзета-потенциала. Также важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и его репродуктивного здоровья при применении этого метода.

## Литература/References

- Zhang M., Ji X., Hu X. et al. Development and validation of a visualized prediction model for early miscarriage risk in patients undergoing IVF/ICSI procedures: a real-world multi-center study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14: 1280145. DOI: 10.3389/fendo.2023.1280145
- Liao Z., Cai L., Liu C. et al. Nomogram for predicting the risk of preterm delivery after IVF/ICSI treatment: an analysis of 11513 singleton births. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1065291. DOI: 10.3389/fendo.2023.1065291
- Vallet-Buisan M., Mecca R., Jones C. et al. Contribution of semen to early embryo development: fertilization and beyond. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (4): 395–433. DOI: 10.1093/humupd/dmad006. PMID: 36882116
- Лебедев Е.И., Яворская С.Д., Неймарк А.И. и соавт. Роль мужского фактора в реализации повторных ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции*. 2022; 3 (28): 96–104. [Lebedev E.I., Yavorskaya S.D., Neimark A.I. et al. The role of the male factor in the implementation of repeated early reproductive losses. *Reproduction problems*. 2022; 3 (28): 96–104. (In Russ.)]
- Chan P.J., Jacobson J.D., Corselli J.U. et al. A simple zeta method for sperm selection based on membrane charge. *Fertil. Steril.* 2006; 85 (2): 481–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1302
- Zarei-Kheirabadi M., Shayegan Nia E., Tavalaee M. et al. Evaluation of ubiquitin and annexin V in sperm population selected based on density

- gradient centrifugation and zeta potential (DGCZeta). *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012; 29 (4): 365–71. DOI: 10.1007/s10815-011-9689-3
7. Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M. et al. Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10 (2): 253–60. DOI: 10.22074/ijfs.2016.4917
  8. Гамидова П.С.К., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. и соавт. Успешный исход экстракорпорального оплодотворения при абсолютной тератозооспермии после отбора сперматозоида по дзета-потенциалу. *Акушерство и гинекология.* 2023; 6: 155–159. [Gamidova P.S.K., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P. et al. Successful outcome of in vitro fertilization in absolute teratozoospermia after sperm selection by zeta potential. *Obstetrics and gynecology.* 2023; 6: 155–159. (In Russ.)].
  9. Ionov M., Gontarek W., Bryszewska M. Zeta potential technique for analyzing semen quality. *Methods X.* 2020; 7 (18). DOI: 10.1016/j.mex.2020.100895
  10. Сысоева А.П., Непша О.С., Макарова Н.П. и соавт. Влияние внеклеточных везикул фолликулярной жидкости с различным профилем мРНК на функциональные свойства сперматозоидов человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2022; 2: 117–126. [Sysoeva A.P., Nepsha O.S., Makarova N.P. et al. The influence of extracellular vesicles of follicular fluid with different mRNA profiles on the functional properties of human spermatozoa. *Cell technologies in biology and medicine.* 2022; 2: 117–126. (In Russ.)].
  11. Lee S.C., Adams D.W., Irsaro J.J. et al. Chromatin remodeling of histone H3 variants by DDM1 underlies epigenetic inheritance of DNA methylation. *Cell.* 2023; 186 (19): 4100–4116.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.001
  12. Trautman A. Effects of Alcohol Use on Sperm Chromatin Structure. *S D Med.* 2023; 9 (76): 408.
  13. Schlegel P.N. Can sperm quality affect reproductive outcomes? *Fertil Steril.* 2023; 4 (120): 707–708. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.007
  14. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кызласов П.С. и соавт. Структурные нарушения хроматина сперматозоидов. Патологические аспекты. *Клиническая значимость. Вестник урологии.* 2021; 1 (9): 95–104. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104 [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kyzlasov P.S. et al. Structural disorders of sperm chromatin. Pathophysiological aspects. *Clinical relevance. Journal of Urology.* 2021; 1 (9): 95–104. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104 (In Russ.)].
  15. Fuentes-Mascorro G., Serrano H., Rosado A. Sperm chromatin. *Arch Androl.* 2000; 45 (3): 215–25. DOI: 10.1080/01485010050193995
  16. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Лазарева Е.М. и соавт. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? *Андрология и генитальная хирургия.* 2017; 1. [Bragina E.E., Arifulin E.A., Lazareva E.M. et al. Impaired sperm chromatin condensation and sperm DNA fragmentation: is there a correlation? *Andrology and genital surgery.* 2017; 1. (In Russ.)].
  17. Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Неймарк А.И. и соавт. Роль мужского фактора в реализации повторных ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2022; 3 (28): 96–104. [Lebedeva E.I., Yavorskaya S.D., Neimark A.I. et al. The role of the male factor in the implementation of repeated early reproductive losses. *Reproduction problems.* 2022; 3 (28): 96–104. (In Russ.)].
  18. Клинические рекомендации (протокол лечения). Привычный выкидыш. Дата пересмотра 2022. [Clinical recommendations (treatment protocol). *Habitual miscarriage.* Revision date 2022. (In Russ.)].
  19. Tehrani M., Amirian M., Jalali M. et al. Role of the Zeta Method in Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes in High Sperm DNA Fragmentation in Oligoasthenozoospermic Men. *Galen Med J.* 2018; 6 (12).
  20. Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M. et al. Zeta Sperm Selection Improves Pregnancy Rate and Alters Sex Ratio in Male Factor Infertility Patients: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril.* 2016; 2 (10): 253–60. DOI: 10.22074/ijfs.2016.4917
  21. Ghorbani-Sini R., Izadi T., Tavalae M. et al. Comparison of sperm telomere length between two sperm selection procedures: Density gradient centrifugation and zeta potential. *Int J Fertil Steril.* 2020; 14: 51–56. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5981
  22. Vahidi S., Narimani N., Dehghan Marvast L. et al. Comparison of zeta potential and physiological intracytoplasmic sperm injection in obtaining sperms with a lower DNA fragmentation index: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2022; 5 (20): 357–364. DOI: 10.18502/ijrm.v20i5.11050
  23. Смольникова В.Ю., Краснощюка О.Е., Бурменская О.В. и соавт. Возможности прогнозирования исходов вспомогательных репродуктивных технологий по уровню спермальных мРНК. *Акушерство и гинекология.* 2012; 2: 36–40. [Smolnikova V.Yu., Krasnoschchoka O.E., Burmenskaya O.V. et al. Possibilities of predicting the outcomes of assisted reproductive technologies based on the level of sperm mRNA. *Obstetrics and gynecology.* 2012; 2: 36–40. (In Russ.)].
  24. Бирюкова А.М., Мартиросян Я.О., Ковальчик А.И., Хубаева Д.Г. Диагностика и лечение бесплодия. *Клиническая лекция. Медицинский оппонент.* 2021; 2 (14): 41–45. [Birukova A.M., Martirosyan Ya.O., Kovalchuk A.I., Khubaeva D.G. Infertility diagnosis and treatment. *Clinical lecture. Meditsinskiy opponnet = Medical opponnet.* 2021; 2 (14): 41–45. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** П.С. Гамидова, Н.П. Макарова, В.Ю. Смольникова, Н.Н. Лобанова, Е.В. Кулакова, Е.Е. Брагина: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** P.S. Gamidova, N.P. Makarova, V. Yu. Smolnikova, N.N. Lobanova, E.V. Kulakova, E.E. Bragina: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.03.2024.

**Принята к публикации:** 25.04.2024.

**Accepted for publication:** 25.03.2024.

**Article received:** 25.04.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гамидова Парвин Сафаил кызы**, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова\*.

**Макарова Наталья Петровна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова\*.

**Смольникова Вероника Юрьевна**, д.м.н., акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова\*.

**Лобанова Наталия Николаевна**, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова\*.

**Кулакова Елена Владимировна**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова\*.

**Брагина Елизавета Ефимовна**, д.б.н., старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Адрес: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40.

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

#### AUTHORS INFORMATION

**Gamidova Parvin Safail kyzy**, graduate student of the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov\*.

**Makarova Natalya Petrovna**, Doctor of B. D., leading researcher at the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov\*.

**Smolnikova Veronika Yuryevna**, MD, obstetrician-gynecologist, leading researcher at the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonova\*.

**Lobanova Natalia Nikolaevna**, embryologist of the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov\*.

**Kulakova Elena Vladimirovna**, MD, Senior Researcher, Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov\*.

**Bragina Elizaveta Efimovna**, Doctor of B. Sc., senior researcher at the Research Institute of Physical and Chemical Biology named after A.N. Belozersky Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University named after M.V. Lomonosov». Address: 119234, Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1, building 40.

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

УДК 612.2

# Обоснование стратегии вскармливания детей, рожденных путем кесарева сечения

М.В. Нароган<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, В.В. Зубков, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлен обзор научной литературы, посвященной изучению последствий операции кесарева сечения для здоровья ребенка. Анализируются нарушения формирования кишечной микробиоты у детей, родившихся путем кесарева сечения, и их возможная связь с риском развития различных заболеваний. В статье обсуждаются стратегии, направленные на минимизацию неблагоприятного влияния кесарева сечения, включая особое внимание на грудное вскармливание и применение пре- и пробиотиков в питании детей первых месяцев жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НОВОРОЖДЕННЫЙ, МЛАДЕНЕЦ, КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ, КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, ОЛИГОСАХАРИДЫ, LACTOBACILLUS FERMENTUM, LIMOSILACTOBACILLUS FERMENTUM

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Нароган М.В., Зубков В.В. Обоснование стратегии вскармливания детей, рожденных путем кесарева сечения. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 32–38. [Narogan M.V., Zubkov V.V. Rationale for feeding strategies for children born by Caesarean section. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 32–38. (In Russ.)].

UDC 612.2

## Rationale for Feeding Strategies for Children Born by Caesarean Section

M.V. Narogan<sup>1,2</sup>, V.V. Zubkov

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

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

**SUMMARY.** The article provides an overview of the scientific literature devoted to the study of the consequences of the Caesarean section for the health of the child. Disorders of the formation of intestinal microbiota in children born by Caesarean section and their possible relationship with the risk of developing various diseases are analyzed. The article discusses strategies to minimize the adverse effects of Caesarean section, including special attention to breastfeeding and the use of pre- and probiotics in infant nutrition.

**KEYWORDS:** NEWBORN, INFANT, CAESAREAN SECTION, INTESTINAL MICROBIOTA, PROBIOTICS, PREBIOTICS, OLIGOSACCHARIDES, LACTOBACILLUS FERMENTUM, LIMOSILACTOBACILLUS FERMENTUM

### Введение

К настоящему времени кесарево сечение (КС) является самой часто выполняемой абдоминальной хирургической операцией, которая позволяет решить многие проблемы, связанные с осложненным течением беременности и родов [1].

Увеличение частоты КС отмечается с прошлого столетия. В Европе в 1940–1958 гг. родоразрешение путем КС проводилось с частотой около 3,5%. К середине 1980-х гг. частота КС в развитых странах возросла в 3–4 раза, а в настоящее время во многих странах находится в диапазоне от 17 до 52% [1, 2]. В СССР в период 1942–1960 гг. КС выполнялось примерно в 1% случаев. К настоящему времени частота КС в России продолжает повышаться, в 2022 г. она составила 31,2% [1, 3, 4].

Наблюдающаяся высокая частота хирургического родоразрешения в современном мире связана со многими причинами: расширением показаний к КС в интересах плода, выполнением КС при малейшем отклонении от нормального течения родов, замена им акушерских пособий (наложения акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода, классических акушерских пособий при не-

правильных положениях плода), кроме того, КС стало осуществляться по желанию женщины. За последние 30 лет сложился определенный стереотип мышления, что КС в любой ситуации является оптимальным методом родоразрешения для плода. Таким образом, в ближайшие годы не следует ожидать значительного снижения частоты КС [1, 5–8].

Безусловно, КС — это операция, которая при определенных осложнениях во время беременности и родов спасает жизни матери и ребенка. Однако, не умаляя значения КС как жизнеспасющей операции, многочисленные исследования обращают внимание на существование краткосрочных и отдаленных ее последствий для здоровья как матери, так и ребенка [9, 10].

Дети, рожденные путем КС, подвергаются другим физическим, гормональным, бактериальным и медицинским воздействиям в интранатальном и раннем постнатальном периоде, чем дети, рожденные естественным путем. Во время КС отсутствуют воздействия механических сил и гормонов стресса, наблюдающиеся при естественных родах и дающие важные сигналы ребенку для подготовки и приспособления к внеутробной жизни. Повы-

шение концентрации гормонов стресса во время рождения необходимо для развития гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковой оси ребенка, иммунной системы, созревания легких и других органов, а также нейрогенеза. У младенцев, рожденных путем КС, отсутствие необходимых триггеров во время рождения может дополнительно усугубляться более короткой беременностью, связанной с плановым КС ранее 40 недель. Известно, что у детей, рожденных путем КС, снижен уровень кортизола в пуповинной крови, в неонатальном периоде у них чаще наблюдаются нарушения процессов адаптации, транзитное тахипноэ новорожденных, респираторный дистресс-синдром и легочная гипертензия, в результате чего они чаще требуют госпитализации после рождения в неонатальные отделения [9, 11].

## Аналитический обзор

В литературе можно встретить данные о различных отдаленных неблагоприятных последствиях КС. В исследованиях представляется связь между рождением путем КС и желудочно-кишечными болезнями, ожирением, повышением артериального давления, метаболическим синдромом, астмой, инфекциями дыхательных путей, изменениями функции печени, аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом I типа и неврологическими отклонениями [9, 12]. Однако в метаанализах 2018 и 2020 гг. пока только удалось подтвердить взаимосвязь КС с повышенным риском инфекций дыхательных путей, ожирения и астмы. Противоречивые выводы различных исследований могут быть вызваны существованием слишком многочисленных влияний на здоровье человека, в связи с чем необходимы дальнейшие и более масштабные исследования [9, 11, 12].

Между тем продолжается уточнение долгосрочных последствий и механизмов неблагоприятного влияния КС на здоровье ребенка является гипотеза нарушенного становления микробиома. Многочисленные исследования показали, что способ рождения оказывает глубокое влияние на формирование микробиоты кишечника у младенцев.

Самый густонаселенный микроорганизмами орган у человека — желудочно-кишечный тракт. У взрослого человека обитает около 100 трлн кишечных бактерий, которые превосходят количество соматических клеток в соотношении 1,3 : 1. Кишечный микробиом обладает огромным разнообразием, включая более 1000 различных видов и около 160 видов на образец кала. Человеческий микробиом является предметом особого интереса: за последние два десятилетия многочисленные исследования показали его влияние как на наше настоящее здоровье, так и на формирование будущего здоровья у детей [13–15].

Защита от колонизации патогенами — хорошо известная функция микробиоты, опосредованная несколькими механизмами, включая производство бактерицидов, конкуренцию за питательные вещества, стимуляцию врожденного иммунитета человека путем распознавания микроб-ассоциированных молекулярных паттернов через Toll-подобные рецепторы. Микробиота кишечника важна для метаболических функций, ферментации неперева-

риваемых углеводов, трофического эффекта на слизистую оболочку кишечника, а также для системных эффектов через производство короткоцепочечных жирных кислот. Микробиота кишечника взаимодействует с иммунными клетками, обеспечивающими основные иммунные функции с модуляцией врожденного иммунитета и развитием клеточного иммунитета [13, 16, 17].

Нарушение микробного баланса может вызывать широкий спектр иммуноопосредованных нарушений: воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Также имеются данные, свидетельствующие о влиянии микробиоты кишечника на поведение, связанное со стрессом, включая тревогу и депрессию, и на развитие психоневрологических расстройств. Учитывая то, что микробиота кишечника имеет большое значение в развитии метаболизма и иммунной системы детей, в настоящее время растет доказательство важности правильного становления ранней микробиоты кишечника для формирования здоровья ребенка в будущем [13, 16–18].

Известно, что внутриматочная среда нестерильна. Микробная ДНК обнаруживается в плаценте, околоплодных водах и меконии. Но количество микроорганизмов, полученных ребенком внутриматочно, невелико, и, по-видимому, обнаруженные бактерии не имеют первостепенного значения для создания микробиоты кишечника ребенка. Кроме того, важные для первоначального заселения кишечника бактерии (лакто- и бифидобактерии) в пренатальных нишах встречаются редко. Поэтому большую важность для становления кишечного микробиоценоза приобретает вертикальная передача микрофлоры от матери ребенку в процессе родов [15, 16, 19].

Состав бактерий, с которыми первоначально сталкивается младенец, родившийся естественным путем, сильно отличается от такового при КС. При этом ситуация еще может ухудшаться из-за более частого применения антибиотиков при КС [9, 13]. Дети, рожденные естественным путем, преимущественно получают бактерии из влагалища и перианальной зоны матери. При КС дети заселяются преимущественно бактериями материнской кожи и окружающей среды больницы [13, 16, 17, 20, 21].

Многочисленные работы посвящены сравнительному изучению состава микробиоты кишечника детей, родившихся вагинально или с помощью КС. Также многие исследователи пытались ответить на вопрос о длительности существования выявленных различий. По некоторым позициям получены схожие результаты, однако имеется еще и достаточно много неопределенных и противоречивых данных.

Все авторы сходятся во мнении, что микробиота кишечника у детей, рожденных путем КС, имеет существенные отличия от микробиоты детей, родившихся через естественные родовые пути, не только по составу, но и по разнообразию. Всеми авторами обращается внимание на общее снижение разнообразия кишечного микробиома и на меньшее количество *Bacteroides* у детей, родившихся путем КС [9, 12, 16, 17, 21–28]. Также в подавляющем большинстве исследований было обнаружено доминирование и значительно большее разнообразие *Actinobacteria*, таких как *Bifidobacteria*,

у детей, рожденных естественным путем, и лишь единичные работы не смогли это продемонстрировать [12, 17, 21–27, 29].

Противоречивые результаты получены в отношении количества *Lactobacillus* и *Enterobacteriaceae* при разных способах родоразрешения [17, 27, 28]. Имеются исследования, показавшие, что у детей, родившихся через естественные родовые пути, большее количество *Lactobacillus*, *Pectobacterium* и *Prevotella* по сравнению с детьми, родившимися с помощью КС [12, 17, 23, 25, 27–29]. Однако есть работы, в которых не удалось установить зависимость состава *Firmicutes* (таких как *Clostridium perfringens*, *Enterococcus*-подобных, *Lactobacillus*-подобных бактерий) от способа родоразрешения [22, 27, 30, 31]. Напротив, проведенное в трех европейских странах, а также в Индии когортное исследование новорожденных подтвердило высокую распространенность *Clostridia* у детей, рожденных путем КС, по сравнению с родившимися естественным путем [27, 32, 33]. В работе японских авторов обнаружено, что дети, рожденные с помощью КС, имеют значительно более высокое носительство альфа-токсигенных *Clostridium perfringens*, а кишечное представительство группы *B. Fragilis* и бифидобактерий у них снижено. При этом обращается внимание, что эти изменения проявляются не ранее чем через одну неделю после рождения [34]. Другие авторы также подчеркивают, что различия микробиоты могут недостаточно проявляться на мекониевой стадии, а становятся более заметными впоследствии [16].

S. Akagawa et al. отмечают большее количество *Bacteroides* и *Enterobacteriales* у детей после рождения через естественные родовые пути, в то время как у детей после КС преобладают *Streptococcus*. Стрептококки в основном относятся к микрофлоре кожи, носовой и ротовой полости, что подтверждает факт формирования микробиоты кишечника детей, рожденных путем КС, из этих локусов тела и из окружающей среды [28].

Некоторые противоречивые результаты, полученные в различных исследованиях, могут зависеть как от условий среды, так и от техники методов исследования. Помимо способа родоразрешения, на микробиоту кишечника младенца влияют другие факторы, такие как место рождения, микробиота влагалища и кожи матери, характер вскармливания ребенка, гестационный возраст, госпитализация после рождения, назначение антибиотиков во время родов и после рождения [9, 25, 27].

В целом проведенные исследования показывают, что в микробиоме кишечника детей, родившихся путем КС, отмечается меньшее видовое разнообразие и преобладание кожных и ротовых бактерий человека, в том числе *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacteria*, *Veillonella* и *Propionibacterium*, кроме того, возможно также большее заселение *Haemophilus*, *Clostridiaceae*, *Klebsilla* и *Enterococcus* [17, 13, 21, 23, 27].

В настоящее время точно не известно, как долго сохраняются изменения микробиоты кишечника у детей, родившихся путем КС. В одних работах обнаружили дисбаланс микрофлоры, связанный с КС, у 6-месячных младенцев [16, 34], в других сообщалось о наличии недостаточного количества *Bacteroides* в течение первого года жизни у детей,

рожденных путем КС [25–27]. Более низкое общее микробное разнообразие у детей после КС находили в течение первых двух лет жизни. Ряд авторов свидетельствует, что различия в кишечной микробиоте постепенно исчезают к трем годам, в то время как в других работах выявлено персистирование нарушений микробиоты до семи лет [16, 35, 36]. А японские авторы обнаружили, что как у младенцев, так и у молодых взрослых субъектов в группе КС наблюдается значительно более низкая частота носительства *B. fragilis* и *L. Sakei* по сравнению с группой родившихся естественным путем [16].

По-видимому, достаточно длительные изменения ранней микрофлоры кишечника у детей, рожденных КС, могут играть свою отрицательную роль в развитии ряда заболеваний в будущем. Известно, что бактерии участвуют в созревании и регуляции иммунной системы, влияя на уровень естественных киллеров, популяцию Т-лимфоцитов, секрецию IgA и синтез провоспалительных цитокинов. Например, *B. fragilis* имеет значимое воздействие на иммунную систему, и ее низкое представительство в микробиоте детей после КС может неблагоприятно сказываться на формировании иммунной защиты. Виды *Bifidobacterium* способны профилактировать некротизирующий энтероколит, участвовать в регуляции массы тела младенцев, а *Lactobacillus* уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, ограничивая присутствие воспалительных клеток в перибронхиальной ткани [9, 12, 16, 37]. У детей, рожденных путем КС, в совокупности отмечены отложенная колонизация бактерий типа *Bacteroides*, низкое бактериальное разнообразие и снижение ответов Th1 в течение первых двух лет жизни, что может иметь связь с повышенным риском развития аллергических заболеваний [23, 35, 38].

Снижение видового состава микроорганизмов приводит к изменению содержания метаболитов в сыворотке и стуле у младенцев после КС [17]. Дети, рожденные путем КС, имеют значительно более низкий уровень короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и, следовательно, более высокий pH стула, это связано с более низким содержанием *B. fragilis*, лактобацилл и бифидобактерий, которые вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты и поддерживают более низкий уровень pH в кишечнике, что в конечном итоге сдерживает рост условно-патогенных микроорганизмов, в том числе токсигенных *C. Perfringens*. Таким образом, нарушение становления кишечной микрофлоры у детей, рожденных путем КС, может приводить к повышенному риску кишечных инфекций [16, 34]. Также отмечены относительно более низкие уровни пропионата в кале у младенцев и у молодых взрослых субъектов, рожденных путем КС, что может быть связано со снижением распространенности *Bacteroides*, продуцирующих пропионат [39]. Интересно, что и бактериоиды, и пропионат могут быть вовлечены в риск развития ожирения [16].

В настоящее время широко известна концепция существования оси кишечник — мозг, т.е. двустороннего канала коммуникаций между центральной нервной системой и кишечником. Этот комплекс коммуникаций обеспечивает как координацию желудочно-кишечных функций, так и обратное влияние последних на центральную нерв-

ную систему. Микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как неотъемлемый участник этих связей, влияющий на обе системы [40].

Учитывая значимое влияние ранней микробиоты на здоровье будущего поколения, обсуждаются различные технологии, которые могли бы нивелировать неблагоприятные эффекты КС на микробиоту кишечника младенцев. Одним из предложенных методов является вагинальный посев, который предполагает обеспечение контакта новорожденного с материнской вагинальной микробиотой сразу после рождения. Для этого может использоваться накожное нанесение марли, предварительно инкубированной во влагалище матери, или пероральное введение материнской микробиоты, полученной перед рождением ребенка [23, 41, 42]. Эффективность влагалищного посева еще недостаточно изучена, и высказываются опасения в отношении возможности ятрогенного инфицирования ребенка, поэтому применение данного метода требует исключения заражения ребенка инфекциями, передающимися интранатально (стрептококком группы В, вирусом простого герпеса и др.) [41]. В одном из недавних исследований пероральное введение материнской вагинальной микробиоты не оказало существенного влияния на структуру микробиома кишечника у детей, рожденных с помощью КС, как в возрасте одного, так и трех месяцев. Эти результаты подразумевают, что польза вагинального посева для снижения риска последствий КС у детей ограничена и необходим поиск альтернативных стратегий [43, 44].

Важнейший способ улучшения микробиома кишечника новорожденных после КС — организация правильного вскармливания. Питание новорожденных и детей грудного возраста является первостепенным фактором, влияющим на микробиоту, а прекращение грудного вскармливания вносит вклад в наиболее фундаментальный сдвиг в составе бактерий [44, 45].

В женском молоке насчитывается более 200 различных видов бактерий с большими индивидуальными вариациями, при этом в 1 л молока содержится  $10^9$  микроорганизмов. В период грудного вскармливания кишечник ребенка колонизируется представителями *Actinobacteria* и *Firmicutes*. Актинобактерии представлены в основном *Bifidobacterium* (B.): *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. Infantis* и *B. Pseudocatenulatum*; к основным лактобациллам относятся *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. lactis* и *L. reuteri*. В образцах грудного молока из Германии и у австрийских матерей лактобактерии обнаруживались чаще, чем бифидобактерии, при этом одним из наиболее распространенных видов являлась *L. fermentum*. Помимо бактерий, грудное молоко характеризуется уникальным составом олигосахаридов, а также многими антимикробными факторами, такими как лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А, которые обеспечивают дополнительную селекцию кишечного микробиома младенцев [23, 46].

Точно неизвестно, насколько грудное вскармливание может исправить микробный дисбаланс после КС. С одной стороны, обнаружено, что в возрасте одного месяца дети, рожденные вагинальным путем, все еще имеют более высокую долю *Bacteroides*, независимо от типа кормления [28, 34]. С другой стороны, показано, что даже непол-

ное кормление грудным молоком уменьшает выраженность дисбиотических изменений кишечника у новорожденных [15, 28]. Авторы еще одной работы обращают внимание на то, что введение смеси, в отличие от исключительно грудного вскармливания, приводит к сохранению изменений микробиома в возрасте шести недель, что, с точки зрения исследователей, дает новые доказательства в поддержку исключительно грудного вскармливания и необходимости применения докорма детскими молочными смесями исключительно по медицинским показаниям [25].

Возможным и потенциально эффективным способом улучшения микробиоты кишечника ребенка после КС является использование добавок пребиотиков и пробиотиков, что особенно актуально при искусственном вскармливании [13, 17, 27, 44].

Пребиотики определяются как неперевариваемые пищевые вещества, приносящие пользу макроорганизму, способствуя росту полезных кишечных бактерий. Они включают олигосахариды, пищевые волокна и другие неперевариваемые углеводы [15].

В настоящее время многие молочные смеси дополняются пребиотиками — олигосахаридами, которые увеличивают общее представительство *Bifidobacterium* в микробиоме младенцев и, подобно грудному молоку, способствуют преобладанию лактата и короткоцепочечных жирных кислот

## Хорошая переносимость с первой бутылочки



**Благодаря живой лактобактерии *L. Fermentum* и пребиотикам молочная смесь «HiPP 2 Combiotic»\*:**

- ✓ Способствует естественному росу полезных бактерий
- ✓ Предотвращает колики и диарею
- ✓ Хорошо переносится малышами

Подробнее на [hipp.ru](http://hipp.ru)



Сухая адаптированная последующая молочная смесь «HiPP 2 Combiotic» 600 г для детей с 6 месяцев.  
\* Ben XM et al. World J Gastroenterol 2008 | Nentwich I et al. Klin. Pediatr 2009 | Fanaro S et al. JPGN 2009 | Maldonado J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012 | Ashley C et al. Nutrition Journal 2012 | Sierra S et al. Eur J Nutr 2015. Горячая линия HiPP: 8-800-200-20-17 (звонок бесплатный на территории РФ).

в кишечнике [25, 47, 48]. В исследованиях отмечено увеличение мягкости стула, улучшение состава микробиоты кишечника, усиление иммунной защиты, снижение частоты кишечных и респираторных инфекций при использовании молочных смесей с пребиотиками [20, 23, 29].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, способствующие улучшению микробиоты кишечника и приносящие пользу здоровью макроорганизма. Как можно более раннее назначение пробиотиков для коррекции дисбиоза может дать детям большее преимущество в формировании адекватной кишечной микробиоты. Доказаны многочисленные положительные эффекты применения пробиотиков: улучшение состава кишечной микрофлоры, конкуренция с патогенами за питательные вещества и адгезию, укрепление барьера слизистой оболочки кишечника, противовоспалительное действие и модуляция иммунной системы [15, 23, 49]. В работе K. Korpela et al. (2018) было обнаружено, что применение добавок пробиотиков и хотя бы частичное грудное вскармливание позволяют устранить дисбаланс микрофлоры кишечника у младенцев, рожденных путем КС, к 3-месячному возрасту. Авторы полагают, что для восстановления микрофлоры важно совместное поступление пробиотиков и пребиотиков-олигосахаридов на самом раннем этапе после рождения ребенка [50].

Одним из используемых пробиотических штаммов в питании как детей, так и взрослых является *Lactobacillus Fermentum*, которая недавно была переименована в *Limosilactobacillus Fermentum*. Эта бактерия остается в семействе *Lactobacillaceae* (отряд: *Lactobacillales*, класс: бациллы, тип: *Bacillota* (ранее *Firmicutes*)). *L. Fermentum* является нормальным представителем желудочно-кишечного тракта человека. Первоначально (2003 г.) эта грамположительная бактерия была выделена из грудного молока [51, 52]. *L. fermentum* СЕСТ5716, по сравнению с другими штаммами, продемонстрировала превосходные пробиотические свойства, в том числе высокую выживаемость, поэтому данный штамм был выбран для дальнейших исследований. Последующие многочисленные доклинические и клинические исследования продемонстрировали благоприятные для здоровья эффекты и безопасность *L. Fermentum*. Добавки с *L. Fermentum* способствуют повышению иммунной защиты организма и используются для разработки новых функциональных продуктов питания с полезными для здоровья человека свойствами [51, 53]. Компании HiPP удалось включить *L. Fermentum* в состав детских молочных смесей. Безопасность и пробиотический потенциал данной бактерии был продемонстрирован как в эксперименте, так и в клинических исследованиях, в том числе с участием детей в возрасте от 1 до 12 мес. Использование обогащенной *L. Fermentum* молочной смеси безопасно и хорошо переносится, при этом отмечено улучшение здоровья младенцев за счет снижения частоты желудочно-кишечных и респираторных инфекций. Также продемонстрировано, что бактерии *L. Fermentum*, введенные в молочную смесь, способны выживать в условиях желудочно-кишечного тракта младенцев и обнаруживаться живыми в кале [47, 48]. Недавно опубликованный метаанализ применения *L. Fermentum* в детских молочных смесях подтвердил благоприятные защитные эффекты включен-

У детей, рожденных путем КС, в совокупности отмечены отложенная колонизация бактерий типа *Bacteroides*, низкое бактериальное разнообразие и снижение ответов Th1 в течение первых двух лет жизни, что может иметь связь с повышенным риском развития аллергических заболеваний



ния данного штамма, которые являются особенно важными для детей, рожденных путем КС и находящихся на искусственном вскармливании [54].

С учетом синергизма благоприятного влияния пребиотиков и пробиотиков они называются синбиотиками, и применение их в комбинации увеличивает выживаемость полезных бактерий, улучшает состояние микробиоты и функций желудочно-кишечного тракта [15]. Наличие в детских молочных смесях комбинации олигосахаридов и *L. Fermentum* будет усиливать положительные эффекты обеих добавок [47, 48]. В исследовании I. Lagkouvardos et al. (2023) изучалось влияние молочной смеси с галактоолигосахаридами и *L. Fermentum* на фекальную микробиоту детей, рожденных КС. Результаты показали, что использование данной молочной смеси привело к более выраженным благоприятным изменениям к четырем месяцам жизни в виде увеличения бифидо- и лактобактерий, снижения *Blautia* spp. и *Ruminococcus gnavus*, снижения pH стула и концентрации бутирата по сравнению с применением контрольной стандартной молочной смеси без данных добавок. Характеристики стула и фекальной микробиоты в группе интервенции были ближе к референсным профилям детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с контрольной группой детей, получавшей стандартную молочную смесь без данных добавок [55].

## Выводы

Для развития ребенка наилучшими являются рождение через естественные родовые пути и последующее грудное вскармливание, которые в самом раннем возрасте обеспечивают формирование оптимального микробиома. Важность именно этого раннего периода формирования здоровья подчеркивается широко известной «концепцией первых 1000 дней» — периода от зачатия до двух лет. Первые 1000 дней представляют собой уникальное окно чувствительности, в котором окружающая среда во всех ее формах (питательных, экологических, социально-экономических, бытовых) создает отметки в геноме, программируя здоровье и будущий риск забо-

леваний человека на всю жизнь. Поэтому понимание, как формируется кишечное микробное сообщество в это время, имеет большое значение. И именно первая 1000 дней жизни может представлять собой окно возможностей для использования эффективных интервенций, направленных на улучшение состояния здоровья детей в будущем [13, 23, 44, 56].

Улучшение кишечной микробиоты детей, родившихся путем КС, является очень важной стратегией, которая будет определять формирование будущего здоровья ребенка. Безусловно всеми мерами необходимо поддерживать исключительно грудное

вскармливание в этой группе младенцев. К сожалению, по ряду причин исключительно грудное вскармливание не всегда возможно, и в этих случаях, как показывают существующие научные исследования, приоритет будет иметь применение детских молочных смесей, содержащих комбинацию пребиотиков и пробиотиков. Потенциал ранних — с первых дней жизни — благоприятных синбиотических воздействий на состав кишечного микробиома детей, по-видимому, будет иметь крайне важное значение для профилактики заболеваний и укрепления здоровья в случаях рождения путем КС.

## Литература/References

1. Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семикова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19 (4): 5–10. [Zharkin N.A., Logutova L.S., Semikhova T.G. Caesarean section: medical, social and moral-ethical problems. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19 (4): 5–10. (In Russ.)].
2. Miseljc N., Basic E., Miseljc S. Causes of an Increased Rate of Caesarean Section. Mater Sociomed. 2018; 4 (30): 287–289.
3. Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение. Л.: Медицина, 1986: 190. [Slepykh A.S. Abdominal delivery. Leningrad: Medicine, 1986: 190. (In Russ.)].
4. Здравоохранение в России 2023: Стат. сб. Росстат. М., 2023: 179. [Healthcare in Russia 2023: Statistical collection. Rosstat. Moscow, 2023: 179. (In Russ.)].
5. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization, 2015 (WHO/RHR/15.02). Available at: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/cs-statement/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/)
6. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Беспалая А.В. и соавт. Кесарево сечение — мировые тенденции (обзор литературы). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2021; 1 (8): 20–25. [Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., Bepalaya A.V. et al. Caesarean section — global trends (literature review). Archive of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegireva. 2021; 1 (8): 20–25. (In Russ.)].
7. Macfarlane A., Blondel B., Mohangoo A. et al. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. BJOG. 2016; 4 (123): 559–568.
8. Boyle A., Reddy U.M., Landy H.J. et al. Primary Cesarean Delivery in the United States. Obstet Gynecol. 2013; 1 (122): 33–40.
9. Sandall J., Tribe R.M., Avery L. et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children Lancet 2018; 392 (10155): 1349–1357.
10. Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения. Педиатрия. 2010; 1 (89): 22–25. [Ippolitova L.I. Features of hormonal adaptation of newborns delivered by caesarean section. Pediatrics. 2010; 1 (89): 22–25. (In Russ.)].
11. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2018; 15: e1002494.
12. Słabuszewska-Józwiak A., Szymanski J.K., Ciebiera M. et al. Pediatrics Consequences of Caesarean Section — A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17: 8031.
13. Butel M.-J., Waligora-Dupriet A.-J., Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2018. 1–8.
14. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. Cell. 2016; 164: 337–340.
15. Akagawa S., Akagawa Y., Yamanouchi S. et al. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children Bioscience of Microbiota, Food and Health Vol. 2021; 1 (40): 12–18.
16. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. Ann Nutr Metab. 2018; 73 (suppl 3): 4–11.
17. Garcia M.C.S., Yee A.L., Gilbert J.A. et al. Dysbiosis in Children Born by Caesarean Section. Ann Nutr Metab. 2018; 73 (suppl 3): 24–32.
18. Rieder R., Wisniewski P.J., Alderman B.L. et al. Microbes and mental health: a review. Brain Behav Immun. 2017; 66: 9–17.
19. Rackaityte E., Halkias J., Fukui E.M. et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. Nat Med. 2020; 26: 599–607.
20. Puccio G., Alliet P., Cajazzo C. et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64: 624–631.
21. Lista G., Meneghin F., Bresesti I. et al. Functional nutrients in infants born by vaginal delivery or Cesarean section. La Pediatria Medica e Chirurgica — Medical and Surgical Pediatrics. 2017; 39: 184.
22. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. Nature. 2019; 574: 117–121.
23. Francavilla R., Cristofori F., Tripaldi M.E. et al. Intervention for Dysbiosis in Children Born by C-Section. Ann Nutr Metab. 2018; 73 (suppl 3): 33–39.
24. Yang B., Chen Y., Stanton C. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus Composition at Species Level and Gut Microbiota Diversity in Infants before 6 Weeks Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 3306.
25. Madan J.C., Hoen A.G., Lundgren S.N. et al. Effects of Cesarean delivery and formula supplementation on the intestinal microbiome of six-week old infants. JAMA Pediatr. 2016; 3 (170): 212–219.
26. Azad M.B., Konya T., Maughan H. et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ. 2013; 185: 385–394.
27. Rutayisire E., Huang K., Liu Y. et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. BMC Gastroenterology. 2016. 16: 86.
28. Akagawa S., Tsuji S., Onuma C. et al. Effect of Delivery Mode and Nutrition on Gut Microbiota in Neonates. Ann Nutr Metab. 2019; 74: 132–139.
29. Skorka A., Piescik-Lech M., Kolodziej M. et al. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. Br J Nutr. 2018; 119: 810–825.
30. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou Y. et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 34 (111): 12522–7.
31. Kabeerdoss J., Ferdous S., Balamurugan R. et al. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. J Nutr Sci. 2013; 2: e18.
32. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M. et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J Allergy Clin Immunol. 2007; 2 (120): 343–50.
33. Pandey P.K., Verma P., Kumar H. et al. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): Acinetobacter sp prevalence in vaginally born infants. J Biosci. 2012; 6 (37): 989–98.
34. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic Clostridium perfringens in infants. Benef Microbes 2017; 8: 353–365.

35. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014; 63: 559–566.
36. Azad M.B., Konya T., Maughan H. et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013; 5 (185): 385–394.
37. Alfaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD005496.
38. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014; 6 (44): 842–50.
39. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016. 16: 90.
40. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017; 7: 124–136.
41. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N. et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016; 22: 250–253.
42. Butler É.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B. et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine* 2020; 99: 30 (e21315).
43. Wilson B.C., Butler É.M., Grigg C.P. et al. Oral Administration of Maternal Vaginal Microbes at Birth to Restore Gut Microbiome Development in Infants Born by Caesarean Section: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Trial. *eBioMedicine*. 2021; 69: 103443. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103443
44. Inchingolo F., Inchingolo A.D., Palumbo I. et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives—A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 2 (25): 1055. DOI: 10.3390/ijms25021055
45. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*. 2015; 5 (17): 690–703.
46. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 78–88.
47. Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V. et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial Pharmacological Research. 2012; 65: 231–238.
48. Maldonado J., Gil-Campos M., Maldonado-Lobón J.A. et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2019; 19: 361.
49. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506–514.
50. Korpela K., Salonen A., Vepsäläinen O. et al. Probiotic Supplementation Restores Normal Microbiota Composition and Function in Antibiotic-Treated and in Caesarean-Born Infants. *Microbiome*. 2018; 6: 182. DOI: 10.1186/s40168-018-0567-4
51. Ozen M., Piloquet H., Schaubeck M. Limosilactobacillus fermentum CECT5716: Clinical Potential of a Probiotic Strain Isolated from Human Milk. *Nutrients*. 2023; 9 (15): 2207. DOI: 10.3390/nu15092207
52. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr*. 2003; 143: 754–758.
53. Naghmouchia K., Belguesmiac Y., Bendalid F. et al. Lactobacillus fermentum: a bacterial species with potential for food preservation and biomedical applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 20 (60): 3387–3399.
54. Blanco-Rojo R., Maldonado J., Schaubeck M. et al. Beneficial Effects of Limosilactobacillus fermentum CECT 5716 Administration to Infants Delivered by Cesarean Section. *Front Pediatr*. 2022; 10: 906924. DOI: 10.3389/fped.2022.906924
55. Lagkouvardos I., Intze E., Schaubeck M. et al. Early Life Gut Microbiota Profiles Linked to Synbiotic Formula Effects: A Randomized Clinical Trial in European Infants. *Am. J. Clin. Nutr*. 2023; 117: 326–339.
56. Руднева О.Д., Юдина А.Е., Оробинская Я.В. Практические аспекты организации грудного вскармливания недоношенных детей. *Медицинский оппонент*. 2023; 3 (23): 65–72. [Rudneva O.D., Yudina A.E., Orobinskaya Y.V. Practical aspects of the organization of breastfeeding of premature babies. *Meditinskiiy opponenent = Medical Opponent*. 2023; 3 (23): 65–72. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** М.В. Нароган, В.В. Зубков: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.  
**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Authors contributions.** M.V. Narogan: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.  
**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.  
**Financing.** The study was performed without external funding.  
**Статья поступила:** 25.03.2024.  
**Принята к публикации:** 25.04.2024.  
**Accepted for publication:** 25.03.2024.  
**Article received:** 25.04.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нароган Марина Викторовна**, д.м.н., профессор; ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии\* Профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
 ORCID 0000-0002-3160-905X.  
**Зубков Виктор Васильевич**, д.м.н., профессор; директор института неонатологии и педиатрии  
 \*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Телефон: +7 (495) 438-26-00.  
 E-mail: med@oparina4.ru.

#### AUTHORS INFORMATION

**Narogan Marina Victorovna**, MD, leading Researcher of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies\*. Professor of the Department of Neonatology, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID 0000-0002-3160-905X.  
**Zubkov Viktor Vasilyevich**, MD, Professor; Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution\*.  
 \* National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

УДК 618.5-089.888.14

# Подготовка шейки матки и родовозбуждение с помощью динопростона в форме вагинальной системы. Обзор литературы

**О.Р. Баев**<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, **Д.А. Бабич**<sup>1</sup>, к.м.н., **И.В. Эдильберг**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Цель исследования — обзор литературы по применению динопростона в форме вагинальной терапевтической системы для подготовки шейки матки к родам. В обзор включены результаты исследований и метаанализов, представленных в PubMed по данной теме. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов. Динопростон в форме вагинальной системы сопоставим с другими фармакологическими и механическими методами преиндукции и индукции родов по эффективности и безопасности, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек. В отличие от мизопростола при применении динопростона реже отмечается тахисистолия и гиперстимуляция матки, которые могут приводить к нарушению сердечного ритма плода. По сравнению с механическими методами отмечается меньшая потребность в амниотомии и инфузии окситоцина, а также ниже риск инфекционных осложнений. Применение динопростона в форме вагинальной системы эффективно и безопасно при преиндукции родов, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПОДГОТОВКА ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ, ПРЕИНДУКЦИЯ РОДОВ, РОДОВОЗБУЖДЕНИЕ, ИНДУКЦИЯ РОДОВ, ДИНОПРОСТОН, ВАГИНАЛЬНЫЙ ДИНОПРОСТОН, ПРОСТАГЛАНДИН E2, ШЕЙКА МАТКИ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Баев О.Р., Бабич Д.А., Эдильберг И.В. Подготовка шейки матки и родовозбуждение с помощью динопростона в форме вагинальной системы. Обзор литературы. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 39–43. [Baev O.R., Babich D.A., Edilberg I.V. Vaginal dinoprostone in cervical ripening and labor induction: a literature review. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 39–43. (In Russ.)].

UDC 618.5-089.888.14

## Vaginal Dinoprostone in Cervical Ripening and Labor Induction: a Literature Review

**O.R. Baev<sup>1</sup>, D.A. Babich<sup>1</sup>, I.V. Edilberg<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**SUMMARY.** Objective: to perform a review of data of vaginal dinoprostone system for cervical ripening and labor induction. Available results of original trials and meta-analyses from PubMed were included in this paper. A low probability of excessive uterine activity leading to fetal heart rate abnormalities is the main advantages of vaginal dinoprostone insert compared to misoprostol. And mechanical methods for labor induction may increase the risk of infection, and subsequent amniotomy and augmentation with oxytocin compared to dinoprostone vaginal insert. The literature data shows a good overall safety and efficacy profile of vaginal dinoprostone for cervical ripening and labor induction. And this method can be used in case of unripe cervix and prelabor rupture of membranes.

**KEYWORDS:** CERVICAL RIPENING, PREINDUCTION AND INDUCTION OF LABOR, DINOPROSTONE, VAGINAL DINOPROSTONE INSERT, PROSTAGLANDIN E2, UTERINE CERVIX

### Введение

Подготовка шейки матки к родам (преиндукция родов) (ПИР) и индукция родов (родовозбуждение) (ИР) — это комплекс мероприятий по ускорению «созревания» шейки матки (ШМ) и последующего инициирования маточных сокращений (схваток) с целью родоразрешения через естественные родовые пути (ЕРП) с целью улучшения материнских и перинатальных исходов. Показанием к ПИР и ИР являются такие состояния и условия, при которых дальнейшее пролонгирование беременности нецелесообразно и представляет высокий риск неблагоприятных последствий для беременной и/или плода, но при этом нет противопоказаний к родам че-

рез ЕРП [1, 2]. За последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост частоты ПИР и ИР в акушерстве, и на сегодняшний день частота, по различным данным, составляет 25–35%. Это обусловлено увеличением возраста первородящих, ростом частоты соматической патологии, осложнений беременности, а также внедрением различных методов ПИР и ИР в клиническую практику [3]. Также в настоящее время возрастает интерес к селективной индукции родов. Основанием для этого послужили опубликованные результаты исследования ARRIVE, в котором сравнили ожидание спонтанного развития родовой деятельности и проведение ПИР и ИР у первородящих пациенток низкого риска в сроке 39 недель. Авторы обна-

ружили значимо меньшую частоту кесарева сечения и гипертензивных осложнений при ИР [4].

Известно, что успешный исход ИР прогнозирует состояние шейки матки — степень ее готовности к родам через ЕРП, т.е. так называемой зрелости, для достижения которой используют ПИР [5]. На сегодняшний день известны фармакологические, механические и комбинированные методы ПИР, различающиеся механизмом действия, способом применения, частотой побочных эффектов, противопоказаниями к применению, условиями использования. Поскольку ПИР и ИР не всегда бывают успешными, а также отсутствуют предпосылки к снижению частоты ИР, поиск оптимальных способов ПИР остается актуальной задачей [6, 7].

## Аналитическая часть

Механическими методами ПИР являются гиргоскопические расширители цервикального канала или баллонные катетеры, ИР — амниотомия. К фармакологическим методам ПИР относятся синтетические аналоги простагландинов Е1 и Е2, синтетические антагонисты прогестерона (мифепристон), а к методам ИР — окситоцин. По доступным данным, руководства (консенсусы) профессиональных сообществ ряда стран, признавая сопоставимую эффективность механических и фармакологических препаратов для ПИР, рекомендуют отдавать предпочтение последним, в том числе ввиду более высокого риска инфекционных осложнений и возможных трудностей при использовании механических методов [8, 9]. По мнению некоторых авторов, синтетические аналоги простагландинов являются препаратами выбора для ПИР при отсутствии зрелости шейки матки [1].

Простагландины — группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь. Эндогенный простагландин Е2 (ПГЕ2) в низких концентрациях присутствует в большинстве органов человека. ПГЕ2 играет ключевую роль в процессе «созревания» шейки матки (ШМ) и развитии родовой деятельности [10]. Рецепторы к ПГЕ2 обнаружены в ШМ и миометрии, плаценте и плодных оболочках. Местные эффекты ПГЕ2 заключаются в изменении консистенции ШМ, ее сглаживании и раскрытии, а также в стимулировании продукции ПГF2 $\alpha$  и повышении чувствительности миометрия к эндогенному и экзогенному окситоцину [8]. Из препаратов простагландинов с целью ПИР в клинической практике в настоящее время используют фармакологические аналоги Е1 (мизопростол) и Е2 (динопростон) [11]. В Российской Федерации для ПИР и ИР сертифицирован только препарат — синтетический аналог ПГЕ2 динопростон, который выпускают в форме геля (интрацервикального и вагинального), влагалитического суппозитория и вставки-вкладыша (вагинальной системы — ВС) [12].

Вагинальная система с динопростонем (ВСД) содержит 10 мг активного вещества и состоит из тканого полиэфирного чехла в виде длинной ленты петельчатой структуры, предназначенного для извлечения системы, внутрь которого помещена одна тонкая плоская полимерная пластина прямоугольной формы с закругленными углами. Динопростон диспергирован по всей матрице тонкого плоского полимера и обладает постоянной скоростью высво-

К преимуществам препарата в виде ВСД можно отнести удобство применения, комфортность для пациентки и возможность быстрого удаления при начале схваток, возникновении каких-либо осложнений или нежелательных реакций



ждения (при интактных плодных оболочках примерно 0,3 мг/ч, при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) скорость может быть выше). К преимуществам препарата в виде ВСД можно отнести удобство применения, комфортность для пациентки и возможность быстрого удаления при начале схваток, возникновении каких-либо осложнений или нежелательных реакций [8].

Проведенный анализ литературных данных показал высокую эффективность ВСД при ПИР и ИР, в том числе и при ПРПО. По сравнению с плацебо при установке ВСД отмечается значимое увеличение оценки ШМ по шкале Бишоп и роды в течение 12 ч от момента установки (65–73% ( $p < 0,01$ )) [8]. В работе L. Zhao и соавт. (2019) из 1656 беременных после установки ВСД роды через ЕРП произошли в 76,09% наблюдений, причем рождение детей в течение первых суток отмечено у 55,61% женщин [6]. В работе N.D. Anh и соавт. (2022) отмечается, что частота родов через ЕРП составила 67,6%, а тахисистолия матки зарегистрирована в 3,9% наблюдений [13]. Не вызывает сомнений, что наличие влагалитических родов в анамнезе повышает вероятность успешного исхода ПИР и ИР. Так, при применении ВСД частота родов через ЕРП у повторнородящих может достигать 100%, что было продемонстрировано в работе J.Y. Tseng и соавт. (2020) [14]. В связи с этим примечательным является результат работы C. De Bonrosto Torralba и соавт. (2019), где у первородящих пациенток на 41-й неделе беременности при оценке ШМ по шкале Бишоп менее четырех баллов была отмечена более высокая частота родов через ЕРП в течение 12 ч от момента установки ВСД по сравнению с мизопростолом (17,8%, против 4%;  $p = 0,012$ ) [14].

ВСД, в отличие от других препаратов простагландинов, характеризуется обратимостью и меньшей частотой развития маточной тахисистолии ( $p < 0,01$ ) [15], которая может привести к нарушению сердечного ритма плода и экстренному кесареву сечению ( $p = 0,02$ ) [17]. Но при этом, по данным нескольких последних метаанализов M. Patabendige и соавт. (2024) и C. Taliento и соавт. (2023), ВСД и мизопростол продемонстрировали сопоставимую эффективность и отсутствие значимых различий в материнских и перинатальных исходах [18, 19].

По данным литературы, ПРПО осложняет течение 3–4% всех беременностей. В доношенном сроке беременности наибольшую опасность ПРПО

представляет как причина развития инфекционных осложнений при увеличении продолжительности безводного промежутка [20]. При установке ВСД при ПРПО отмечается лучшая динамика «созревания» ШМ (прирост оценки по шкале Бишоп) (ОШ 2,73; 95% ДИ 1,50–4,99,  $p = 0,001$ ) и короче интервал от начала ПИР до рождения ребенка ( $p < 0,001$ ), значительно короче безводный промежуток и ниже риск гнойно-септических осложнений и неблагоприятных исходов для матери и новорожденного [21].

Большой интерес вызывают работы по сравнению фармакологических и механических методов ПИР. В исследовании J.K. Gupta и соавт. (2022) было проведено сравнение ПИР и ИР с помощью ВСД и путем установки гигроскопических расширителей цервикального канала. Авторы выяснили, что при использовании ВСД ниже риск неудачного исхода ПИР и ИР (ОР 0,02; 95% ДИ 0,05–0,10), реже возникала потребность в ИР путем амниотомии и назначении окситоцина, а прирост оценки по шкале Бишоп был выше, больше женщин рожали в течение 24 ч после начала мероприятий по подготовке ШМ к родам [22].

Метаанализ Y.R. Liu и соавт. (2019), который посвящен сравнению двухбаллонных катетеров и ВСД, не показал значимых различий в частоте родов в течение суток от момента установки (ОР 1,21; 95% ДИ 0,93–1,59) и частоте кесарева сечения (ОР 0,99; 95% ДИ 0,77–1,27). Однако при ПИР с помощью ВСД реже возникала потребность в назначении окситоцина с целью ИР (ОР 1,95; 95% ДИ 1,45–2,62) [23]. Проведенный позднее метаанализ A.M. Elhusein и соавт. (2023) также не показал значимых различий в исходах между баллонными катетерами и ВСД, но подтвердил меньшую частоту окситоцина в группе системы с динопростомом (ОР 1,77; 95% ДИ 1,41–2,32,  $p < 0,01$ ) [24].

Надо отметить, что J. Yap и соавт. (2022) сообщают о значимо меньшей частоте хориоамнионита и более высокой частоте родов через ЕРП при ПРПО и подготовке шейки матки вагинальной формой динопростона 10 мг по сравнению с двухбаллонным катетером ( $p < 0,01$ ) [25].

Распространенность сахарного диабета, в том числе среди беременных, с каждым годом приобретает все более угрожающие размеры, несмотря на то, что этому вопросу уделяется пристальное внимание. Индукция родов является профилактикой осложнений этой патологии, и, как показывает практика, ВСД эффективна в этой группе и хорошо переносится беременными [26, 27].

Все более актуальной становится проблема избыточного веса и ожирения, начиная представлять социальную угрозу для жизни людей, независимо от их социальной и профессиональной принадлежности, возраста и пола. Известно, что ожирение оказывает влияние на эффективность подготовки ШМ. R. Lauterbach и соавт. (2022) при сравнении ПИР ВСД и двухбаллонным катетером у беременных с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> обнаружили значимые различия в частоте родов в течение 24 ч от начала подготовки шейки матки к родам (45% против 71%,  $p = 0,017$ ) [28]. L. Sarno и соавт. (2022) пришли к выводу, что пациентками с высоким ИМТ ( $p < 0,05$ ) и патологической прибавкой массы тела во время беременности

( $p < 0,05$ ) может быть недостаточно однократного применения ВСД, в таких ситуациях возможна повторная установка влагаллищного препарата для «созревания» ШМ перед этапом родовозбуждения [29]. Но в клинической практике отсутствие эффекта от ПИР одной дозой динопростона 10 мг вагинально отмечается и при нормальной массе тела беременной. А переход к родовозбуждению при «незрелой» ШМ может повышать риск кесарева сечения и других неблагоприятных исходов для матери и плода. О более высокой эффективности повторного цикла ПИР ВСД по сравнению с инфузией окситоцина ранее заявляли P. Antonazzo и соавт. [30]. Исходя из результатов работы D. Sun и соавт. (2022), при повторном применении ВСД по сравнению с подготовкой ШМ баллонным катетером значимо короче интервал до родоразрешения через 12, 24, 36, 48 ч после установки ( $p < 0,05$ ) [31]. В то же время A. Mohr-Sasson и соавт. показали, что применение баллонного катетера на втором этапе подготовки шейки матки эффективно после установки динопростона 10 мг вагинально [32].

Доступны работы по подготовке ШМ ВСД в амбулаторных условиях. Метаанализ I. Mazzoli и соавт. (2023) показал, при амбулаторной преиндукции родов значительно реже отмечалась маточная тахисистолия по сравнению с применением вставки с динопростомом в стационарных усло-

# ДИНОПРОСТОН Цервидил

СИСТЕМА ВАГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ

ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ И ИНДУКЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.** Цервидил, 10 мг, система вагинальная терапевтическая.  
**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.** Действующее вещество: динопростон. Каждая система вагинальная терапевтическая содержит 10 мг динопростона. Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.  
**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Система вагинальная терапевтическая.  
**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**  
**4.1. Показания к применению**  
Стимуляция созревания шейки матки у беременных в возрасте от 18 лет и старше при сроке гестации ≤ 37 недель, при наличии медицинских или акушерских показаний для индукции родовой деятельности.  
**4.2. Режим дозирования и способ применения**  
Препарат Цервидил следует применять только под контролем квалифицированного медицинского персонала в медицинских учреждениях, имеющих специализированные акушерские отделения с необходимым оборудованием для непрерывного мониторинга состояния плода и матери.  
**Важное замечание**  
Систему вагинальную терапевтическую (СВТ) вводят в верхнюю часть заднего свода влагалища. Систему следует извлекать через 24 ч независимо от степени созревания шейки матки. Не ранее чем через 30 минут после введения СВТ рекомендуется вводить окситоцин. СВТ Цервидил рекомендуется применять только однократно.  
**Способ применения.** СВТ Цервидил необходимо достать из морозильной камеры непосредственно перед применением. Перед применением препарата не требуется предварительного размораживания. СВТ рекомендуется вводить в задний свод влагалища, для облегчения введения можно использовать небольшое количество водорастворимого смазывающего вещества (например, глицерина). После введения системы женщина должна оставаться в лежачем положении на спине в течение 20–30 минут. Поскольку динопростон непрерывно высвобождается из системы в течение 24 ч, важно проводить регулярный мониторинг сокращений матки и состояния плода.  
**Извлечение препарата.** Устройство СВТ позволяет быстро и легко извлекать ее, потянув за хвостовую часть (ленту для извлечения). Необходимо извлечь СВТ для прекращения поступления динопростона, когда созревание шейки матки считается полным или по следующим причинам:

1. Начало родовой деятельности.  
2. Соматологический разрыв плодных оболочек или амниотомия.  
3. Признаки гиперстимуляции или гипертензивных сокращений матки.  
4. Признаки дистресса плода.  
5. Признаки системных нежелательных реакций динопростона у матери (головная боль, рвота, артериальная гипотензия или тахикардия).  
6. Не менее чем за 30 минут до начала внутривенной инфузии окситоцина, поскольку при продолжающемся высвобождении динопростона увеличивается риск гиперстимуляции матки.

**4.3. Противопоказания**  
Гиперчувствительность к динопростону или/или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1; начало родовой деятельности;  
если ранее был введен окситоцин или другие стимуляторы родовой деятельности;  
предлежание плаценты или вагинальное кровотечение неясной этиологии во время настоящей беременности;  
длительные сильные сокращения матки (подробно описать в полной версии ФМО);  
воспалительные заболевания органов малого таза (без соответствующего лечения).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**  
Перед применением СВТ Цервидил необходимо тщательно оценить состояние шейки матки. После ее введения следует проводить тщательный и регулярный мониторинг активности матки и состояния плода.  
**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**  
Исследования лекарственных взаимодействий СВТ Цервидил не проводились. Известно, что простагландины усиливают утеротонический эффект окситоцина. Поэтому не следует применять СВТ Цервидил одновременно с окситоцином.

**4.6. Нежелательные реакции**  
Резкие нежелательные реакции. При применении препарата Цервидил в placebo-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях эффективности с применением активного препарата сравнения ( $N = 1116$ ) наиболее часто возникающими нежелательными реакциями были нарушения сердечного ритма у плода (6,3%), аномальные маточные сокращения (6,2%) и нарушения родовой деятельности, влияющие на плод (2,6%).

**6.3. Срок годности (срок хранения):** 3 года.  
**6.4. Особые меры предосторожности при хранении.**  
Хранить в морозильной камере при температуре от -25 °C до -10 °C в оригинальной упаковке (саше в пакете картонной).

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**  
**Претензии потребителя направлять по адресу:**  
Российская Федерация ООО «Ферринг Фармасьютикалз»  
115054, г. Москва, Космодамианская наб. д. 52, стр. 4.  
Тел.: + 7 (495) 287-0343. Факс: + 7 (495) 287-0342.  
Адрес электронной почты: SafetyMailboxRussia@ferring.com

Общая характеристика лекарственного препарата Цервидил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://esc.edunion.org/>.

## КОНТРОЛЬ НА КОНЧИКАХ ВАШИХ ПАЛЬЦЕВ

Литература: Инструкция по применению препарата Цервидил Рег. Уд. №ЛП-000106 от 19.12.2022  
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

На правах рекламы



виях (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,45–0,82) и выше уровень удовлетворенности пациенток от процесса оказания медицинской помощи (ОР 1,42; 95% ДИ 1,11–1,81) [11].

Данные литературы свидетельствуют, что ВСД сопоставима по эффективности и безопасности с другими препаратами простагландинов при ПИР у женщин с беременностью двойней [33].

Метаанализ Т.А. Chang и соавт. (2024) показал, что при готовности родовых путей, возможно использовать влагалитную ВСД с целью индукции родов, и ее эффективность при этом сопоставима с инфузией окситоцина [34, 38]. Интерес представляет сопоставление двух форм динопростона для подготовки ШМ у первородящих: ВСД и вагинальной таблетки. ПИР с помощью ВСД значительно сокращало интервал от начала мероприятий по подготовке до рождения ребенка ( $p = 0,002$ ) и сочеталось с более высокой частотой родов в течение 24 ч ( $p = 0,004$ ) [35]. А. Bhatia и соавт. (2021) сравнили преиндукцию родов динопростомом 10 мг ва-

гинально с и без предварительного отслоения нижнего полюса плодного яйца — значимых различий обнаружено не было [36]. М.Л. Verma и соавт. (2024) сравнили исходы ПИР ВСД в зависимости от проведения предварительного промывания влагалитом 20 мл физиологического раствора, а также определяли уровень вагинального рН. Значимых различий в исходах обнаружено не было, но средний уровень рН влагалитом перед введением ВСД был значительно выше у женщин, родивших через естественные родовые пути (5,10 против 4,63,  $p < 0,001$ ) [37, 39].

## Выводы

Таким образом, динопростон 10 мг в форме вагинальной системы с длительным высвобождением активного вещества (ВСД) показывает высокую эффективность и хороший профиль безопасности при подготовке шейки матки к родам в различных клинических ситуациях.

## Литература/References

1. Marconi A.M. Recent advances in the induction of labor. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1829. DOI: 10.12688/f1000research.17587
2. Wheeler V., Hoffman A., Bybel M. Cervical Ripening and Induction of Labor. *Am Fam Physician*. 2022; 2 (105): 177–186. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2022; 2 (106): 121.
3. Carlson N., Ellis J., Page K. et al. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction. *J Midwifery Womens Health*. 2021; 4 (66): 459–469. DOI: 10.1111/jmwh.13238
4. Grobman W., Rice M.M., Reddy U.M., et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*. 2018; 6 (379): 513–23.
5. Sanchez-Ramos L., Levine L.D., Sciscione A.C. et al. Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 3S (230): S669–S695. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.02.009
6. Zhao L., Lin Y., Jiang T.T. et al. Vaginal delivery among women who underwent labor induction with vaginal dinoprostone (PGE2) insert: a retrospective study of 1656 women in China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 10 (32): 1721–1727. DOI: 10.1080/14767058.2017.1416351
7. Freret T.S., Woods G.T., James K.E. et al. Incidence of and Risk Factors for Failed Induction of Labor Using a Contemporary Definition. *Obstet Gynecol*. 2021; 3 (137): 497–504. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004257
8. Shirley M. Dinoprostone Vaginal Insert: A Review in Cervical Ripening. *Drugs*. 2018; 15 (78): 1615–1624. DOI: 10.1007/s40265-018-0995-2
9. de Vaan M.D., Ten Eikelder M.L., Jozwiak M. et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 3 (3): CD001233. DOI: 10.1002/14651858
10. Bakker R., Pierce S., Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 2 (296): 167–79.
11. Mazzoli I., O'Malley D. Outpatient versus inpatient cervical ripening with a slow-release dinoprostone vaginal insert in term pregnancies on maternal, neonatal, and birth outcomes: A systematic review. *Birth*. 2023; 3 (50): 473–485. DOI: 10.1111/birt.12687
12. Xi M., Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone). 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31424863.
13. Anh N.D., Duc T.A., Ha N.T. et al. Dinoprostone Vaginal Insert for Induction of Labor in Women with Low-Risk Pregnancies: A Prospective Study. *Med Arch*. 2022; 76 (1): 39–44. DOI: 10.5455/medarh.2022.76.39-44
14. Tseng J.Y., Lin I.C., Chang W.H. et al. Using dinoprostone vaginal insert for induction of labor: A single institute experience. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020; 5 (59): 723–727. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.017
15. De Bonrostro Torralba C., Tejero Cabrejas E.L., Envid Lázaro B.M. et al. Low-dose vaginal misoprostol vs vaginal dinoprostone insert for induction of labor beyond 41st week: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 7 (98): 913–919. DOI: 10.1111/aogs.13556
16. Maggi C., Mazzoni G., Gerosa V. et al. Labor induction with misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 10 (98): 1268–1273. DOI: 10.1111/aogs.13667
17. Mlodawski J., Mlodawska M., Armanska J. et al. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. *Sci Rep*. 2021; 1 (11): 9077. DOI: 10.1038/s41598-021-88723-5
18. Patabendige M., Chan F., Vayssiere C. et al. Vaginal misoprostol versus vaginal dinoprostone for cervical ripening and induction of labour: An individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2024. DOI: 10.1111/1471-0528.17794
19. Taliento C., Manservigi M., Tormen M. et al. Safety of misoprostol vs dinoprostone for induction of labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 289: 108–128. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.382
20. Баев О.Р., Бабич Д.А., Гайдарова А.Р. Сравнительная оценка тест-систем для определения преждевременного разрыва плодных оболочек. *Медицинский Совет*. 2023; 5: 130–135. DOI: 10.21518/ms2023-103 [Baev O.R., Babich D.A., Gaydarova A.R. Comparative evaluation of test systems for determining premature rupture of membranes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023; 5: 130–135. (In Russ.) DOI: 10.21518/ms2023-103].
21. López-Jiménez N., García-Sánchez F., Pailos R.H. et al. Use of Vaginal Dinoprostone (PGE2) in Patients with Premature Rupture of Membranes (PROM) Undergoing Induction of Labor: A Comparative Study. *J Clin Med*. 2022; 8 (11): 2217. DOI: 10.3390/jcm11082217
22. Gupta J.K., Maher A., Stubbs C. et al; Synthetic Osmotic Cervical Dilator for Induction of Labor in Comparison to Dinoprostone Vaginal insert (SOLVE) collaborative group. A randomized trial of synthetic osmotic cervical dilator for induction of labor vs dinoprostone vaginal insert. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4 (4): 100628. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100628
23. Liu Y.R., Pu C.X., Wang X.Y. et al. Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-

- analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019; 1 (299): 7–12. DOI: 10.1007/s00404-018-4929-8
24. Elhusein A.M., Fadlalmola H.A., Ebrahim R.A. et al. Double-balloon catheter vs dinoprostone (PGE-2) insert for labour induction: A meta-analysis of 2493 pregnancies. Afr J Reprod Health. 2023; 4 (27): 84–95. DOI: 10.29063/ajrh2023/v27i4.10
  25. Yan J., Yin B., Lv H. Comparing the effectiveness and safety of Dinoprostone vaginal insert and double-balloon catheter as cervical ripening treatments in Chinese patients. Front Med (Lausanne). 2022; 9; (9): 976983. DOI: 10.3389/fmed.2022.976983
  26. Duffy J.Y., Chau C., Raymond K. et al. The Influence of Diabetes on Labor Induction with Dinoprostone Vaginal Inserts. Am J Perinatol. 2023; 40 (15): 1665–1671. DOI: 10.1055/s-0041-1740178
  27. Kolak M., Skibinska K., Rybak-Krzyszowska K. et al. Influence of gestational diabetes mellitus on outcomes of preinduced labour with dinoprostone vaginal insert. Ginekol Pol. 2023. DOI: 10.5603/GP.a2023.0030.
  28. Lauterbach R., Ben Zvi D., Dabaja H. et al. Vaginal Dinoprostone Insert versus Cervical Ripening Balloon for Term Induction of Labor in Obese Nulliparas-A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2022; 8 (11): 2138. DOI: 10.3390/jcm11082138
  29. Sarno L., Tesauro M., Carlea A. et al. Single versus double application of vaginal dinoprostone: maternal factors affecting responsiveness. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022; 24 (35): 4763–4767. DOI: 10.1080/14767058.2020.1863367
  30. Antonazzo P., Laoreti A., Personeni C. et al. Vaginal Dinoprostone Versus Intravenous Oxytocin for Labor Induction in Patients Not Responsive to a First Dose of Dinoprostone: A Randomized Prospective Study. Reprod Sci. 2016; 23 (6): 779–84. DOI: 10.1177/1933719115618272
  31. Sun D., Wu Q., Wang X. et al. The efficacy and safety of second dinoprostone pessary or balloon catheter after unsuccessful primary ripening with dinoprostone pessary. J Obstet Gynaecol. 2022; 5 (42): 883–887. DOI: 10.1080/01443615.2021.1948510
  32. Mohr-Sasson A., Schiff E., Sindel O. S et al. Second dose of PGE2 vaginal insert versus Foley transcervical balloon for induction of labor after failure of cervical ripening with PGE2 vaginal insert. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 2017; 17 (30): 2074–2077. DOI: 10.1080/14767058.2016.1236252
  33. Gent J., Oliver E., Quigley H. et al. Effectiveness of dinoprostone gel, misoprostol vaginal insert and dinoprostone vaginal insert for induction of labour in twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023; 286: 23–27. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.04.024
  34. Chang T.A., Li Y.R., Ding D.C. Oxytocin and vaginal dinoprostone in labor induction: A systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2024 Feb 25. DOI: 10.1002/ijgo.15443
  35. Ting N.S., Ding D.C., Wei Y.C. Comparison of the Dinoprostone Vaginal Insert and Dinoprostone Tablet for the Induction of Labor in Primipara: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2022; 12 (11): 3519. DOI: 10.3390/jcm11123519
  36. Bhatia A., Teo P.L., Li M. et al. Dinoprostone vaginal insert (DVI) versus adjunctive sweeping of membranes and DVI for term induction of labor. J Obstet Gynaecol Res. 2021; 9 (47): 3171–3178. DOI: 10.1111/jog.14907
  37. Verma M.L., Pandey M., Singh U. et al. Effect of vaginal douching with normal saline before insertion of dinoprostone vaginal insert for labor induction. J Family Med Prim Care. 2024; 1 (13): 265–270. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1108\_23
  38. 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 (7): 31–36. [Babich D.A., Baev O.R., Gaidarova A.R. et al. The values of cervical angles in predicting outcome of labour induction. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2023; 2 (7): 31–36. (In Russ.)].
  39. Бабич Д.А., Баев О.Р., Шмаков Р.Г. Применение баллонных катетеров для подготовки шейки матки к родам. Медицинский оппонент. 2018; 1 (2): 24–30. [Babich D.A., Baev O.R., Shmakov R.G. Balloon catheters for cervical ripening and labor induction. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2018; 2 (2): 24–30. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** О.Р. Баев, Д.А. Бабич, И.В. Эдильберг: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** O.R. Baev, D.A. Babich, I.V. Edilberg: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 29.03.2024.

**Принята к публикации:** 20.04.2024.

**Accepted for publication:** 29.03.2024.

**Article received:** 20.04.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Баев Олег Радомирович**, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения\*; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии\*\*. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

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

**Эдильберг Ирина Викторовна**, аспирант\*\*.

ORCID: 0000-0003-4194-8730.

\* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика

В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44.

E-mail: med@oparina4.ru.

\*\* Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: +7 (495) 609-14-00.

E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru.

#### AUTHORS INFORMATION

**Baev Oleg Radomirovich**, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor, the Head of the 1-st maternity department\*; Professor of Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians\*\*. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

**Babich Dmitry Alexandrovich**, MD, Ph.D. (Medicine), obstetrician gynecologist of the 1-st maternity department\*. ORCID: 0000-0002-3264-2038.

**Edilberg Irina Viktorovna**, Postgraduate student\*\*. ORCID: 0000-0003-4194-8730.

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

\*\* Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russian Federation. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru.

УДК 616.62-008.222

# Тренировка мышц тазового дна с помощью современного аппарата с биологической обратной связью для лечения стрессового недержания мочи у женщин

И.А. Аполихина<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, А.С. Саидова<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Стрессовое недержание мочи (СНМ) — урогинекологическая проблема, широко распространенная среди женщин, существенно снижающая качество их жизни. С учетом тенденции к возрастанию количества женщин в постменопаузе проблема с каждым годом будет становиться все актуальнее. Для коррекции СНМ рекомендуются прежде всего консервативные методы, среди которых широкое распространение получили тренировки мышц тазового дна (ТМДТ), доказавшие свою эффективность. В данной статье приводятся результаты ТМДТ в режиме БОС при СНМ с помощью специального медицинского оборудования и устройства биологической обратной связи. Показано, что в результате 10 процедур у пациенток с легким и средним СНМ симптомы купируются вплоть до полного исчезновения с сохранением эффекта в течение 6 мес.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ, ПОСТМЕНОПАУЗА, МЕНОПАУЗА, ТРЕНИРОВКА МЫШЦ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ, НЕПРОИЗВОЛЬНОЕ МОЧЕИСПУСКАНИЕ, ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Аполихина И.А., Саидова А.С. Тренировка мышц тазового дна с помощью современного аппарата с биологической обратной связью для лечения стрессового недержания мочи у женщин. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 44–48. [Apolikhina I. A., Saidova A. S. Pelvic floor muscle training using a modern device with biofeedback for the treatment of stress urinary incontinence in women. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 44–48. (In Russ.)].

UDC 616.62-008.222

## Pelvic Floor Muscle Training Using a Modern Device with Biofeedback for the Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women

I. A. Apolikhina<sup>1,2</sup>, A. S. Saidova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**SUMMARY.** Stress urinary incontinence (SUI) is a urogynecological problem that is widespread among women significantly reducing their quality of life. Taking into account the trend towards an increase in the number of postmenopausal women, the problem will become more pressing every year. To manage SUI, primarily conservative methods are recommended, among which pelvic floor muscle training (PFMT), which has proven its effectiveness, has become widespread. This article presents the results of PFMT for SUI using a biofeedback device and special medical equipment. It has been shown that as a result of 10 procedures in patients with moderate and mild SUI, symptoms are relieved until complete disappearance, with the effect maintaining for 6 months.

**KEYWORDS:** URINARY INCONTINENCE, POSTMENOPAUSE, MENOPAUSE, MUSCLE TRAINING, BIOFEEDBACK, INVOLUNTARY URINATION, PELVIC ORGAN PROLAPSE

### Введение

Недержание мочи (НМ) у женщин — широко распространенная урогинекологическая проблема, с которой, по различным оценкам, сталкиваются около 20% всех женщин и 45–75% женщин в менопаузе и постменопаузе [1], однако многие авторы считают, что данное расстройство встречается гораздо чаще, но женщины сообщают о нем медицинскому специалисту менее чем в половине случаев [2]. Недержание мочи может иметь разную природу, этиологию и степень тяжести, при этом причина его возникновения, как правило, комплексная, обусловленная целым рядом взаимосвязанных факторов и индивидуальных особенностей пациентки. Стрессовое недержание мочи (СНМ), возникающее вследствие физической нагрузки, — один из наиболее часто встречающихся типов недержания, которым страдает примерно 40–46% взрослых женщин, причем встречаемость увеличивается

с возрастом [3]. Как справедливо замечают авторы исследования, посвященного терминологии, используемой в описании дисфункций тазовых органов у женщин, при определении СНМ следует разделять психологический стресс и физическую нагрузку [4]. В соответствии с общепринятой русскоязычной и международной терминологией в данном исследовании авторы не обращаются к проблеме НМ, вызванной психологическим стрессом, а определяют СНМ как непроизвольное мочеиспускание, вызванное физической нагрузкой (в том числе спортом), чиханием или кашлем [5, 16]. Не являясь жизнеугрожающим, это расстройство весьма существенно снижает качество жизни женщины, ухудшает ее психоэмоциональное состояние и затрудняет многие виды социальной активности. С учетом демографических тенденций в современных развитых странах и увеличения встречаемости СНМ с возрастом несложно предсказать, что проблема медицинской

помощи пациенткам, страдающим СНМ, в дальнейшем будет становиться все более актуальной.

Для коррекции СНМ применяются в основном консервативные методы, включая физиотерапию, снижение массы тела, упражнения для укрепления мышц тазового дна, пессарии, и только в случае полного отсутствия ответа на эти методы рассматривается хирургическое лечение [3, 6]. Тренировка мышц тазового дна (ТМДТ) дает очень хорошие результаты у пациенток с СНМ [7, 8], при этом данные мета-анализа показывают, что ни один альтернативный вид физических упражнений не обладает доказанной эффективностью в коррекции СНМ [9]. Цель упражнений — укрепление мышц тазового дна, повышение их выносливости и координации, что в свою очередь положительно влияет на мышечный аппарат сфинктера уретры и приводит к улучшению симптомов СНМ.

Успешность применения ТМТД в качестве терапевтического метода напрямую и непосредственно зависит от регулярности и тщательности выполнения предписанного комплекса упражнений. Пациенткам далеко не всегда удается произвольно осуществлять сокращение мышц тазового дна, учитывая их скрытый характер, более того, при попытке самостоятельного выполнения упражнений пациентки могут сокращать другие группы мышц, что может привести к увеличению внутрибрюшного давления, т.е. прямо противоположному результату. Для предотвращения подобных ситуаций применяются методики биологической обратной связи (БОС). В ходе выполнения упражнений с помощью различных приспособлений измеряется тонус мышц тазового дна, данные отображаются на мониторе, и врач или специально обученная данному методу медсестра в режиме реального времени обращает внимание пациентки на то, какие ее действия приводят к желаемым результатам и в какой степе-

ни. Тем самым повышается эффективность упражнений и мотивация пациентки, в результате чего общая эффективность ТМДТ с применением БОС по сравнению с тренировками без обратной связи в отношении СНМ оказывается выше, что и подтверждается многочисленными исследованиями [10, 11].

Таким образом, очевидно, что методы, которые одновременно обеспечивают обратную связь и способствуют правильному и комфортному выполнению упражнений, повышают приверженность пациентки к тренировкам. Современные медицинские технологии предлагают довольно широкий спектр устройств, направленных на решение данной задачи, поэтому для реальной клинической практики весьма актуально изучение их эффективности и восприятия пациентками. Один из таких медицинских стационарных приборов был использован в исследовании эффективности ТМДТ для лечения СНМ с использованием биологической обратной связи, проведенном на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России в 2023 г. на 26 пациентках.

## Материалы и методы

Целью исследования являлось изучение эффективности ТМДМ с БОС на основе электромиографического датчика у пациенток с СНМ. В исследование было включено 26 женщин с диагнозом СНМ в возрасте от 43 до 76 лет, средний возраст — 52,6 года. Все пациентки заполняли опросник ICIQ-SF для оценки влияния СНМ на качество жизни. По данным опросника, у трех пациенток была тяжелая степень НМ, у остальных — легкая и средняя. Среднее значение ICIQ-SF среди пациенток исследуемой группы составляло 12,1 балла. До начала тренировок проводилось



### Уникальные неинвазивные системы реабилитации мышц тазового дна методом БОС-терапии VOLEM®



Система тренировки мышц тазового дна VOLEM® HnJ-1000M

Датчик регистрации активности тазовых мышц

Система тренировки мышц тазового дна VOLEM® HnJ-7000



#### ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- УРОЛОГИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ
- АНДРОЛОГИЯ
- ПРОКТОЛОГИЯ

#### ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Полностью неинвазивная система – не требуется введения вагинального или ректального датчиков
- Уникальная система активной тренировки мышц тазового дна методом БОС-терапии
- Контроль за активностью мышц тазового дна и мышц брюшного пресса проходит в режиме реального времени
- Нет расходных материалов



ООО «УРОМЕД М»  
117342, г. Москва, ул. Введенского, д.1, стр.1  
Тел./факс: +7 (495) 783-68-11, 783-68-13  
E-mail: info@uromed-m.ru • www.uromed-m.ru, www.uromag.ru

первичное обследование, которое включало прием врача-гинеколога, оценку степени пролапса тазовых органов по системе POP-Q (The Pelvic Organ Prolapse Quantifications System), пробу Вальсальвы, кашлевую пробу. Также определялась исходная сила максимального волевого сокращения МТД, которая оценивалась при вагинальной пальпации по Оксфордской шкале и методом перинеометрии на приборе XFT Pneumatic Pelvic Muscle Trainer. Критериями исключения из исследования являлись смешанное НМ с преобладанием urgentных позывов, urgentное НМ, пролапс тазовых органов III степени и более, инфекция мочевыводящих путей, острые инфекционные, онкологические, неврологические или психиатрические заболевания, беременность, сердечно-сосудистые заболевания, перенесенные травмы промежности, геморрой, перенесенное оперативное вмешательство (менее 2 мес.).

Все пациентки прошли курс ТМДТ с БОС в течение 10 дней по одному сеансу ежедневно, длительность — 30 мин. В качестве прибора для тренировки МТД и обеспечения БОС использовалось кресло VOLEM HNJ-7000 со встроенным электромиографическим датчиком. Данный аппарат позволяет выполнять упражнения и измерения в одежде, способствуя комфорту пациентки и сокращая время на проведение процедуры. В зависимости от исходной силы МДТ пациенткам индивидуально подбирали программу тренировок, которая затем могла быть скорректирована в зависимости от того, насколько легко проходит адаптация к упражнениям. После курса лечения всем участницам были даны рекомендации по самостоятельному продолжению ТМДТ в домашних условиях. После завершения курса тренировок (10-й процедуры) проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. Обследование включало повторное заполнение опросника ICIQ-SF, оценку степени тяжести СНМ, измерение силы МТД. Через 6 мес. после начала лечения для оценки долгосрочного эффекта ТМДТ был проведен телефонный опрос всех пациенток. Было выяснено, продолжали ли они тренировки после проведенных 10 процедур, и заданы вопросы для оценки степени тяжести СНМ. Клинический эффект считался полностью достигнутым при купировании случаев СНМ сразу после курса ТМДТ из 10 процедур, при уменьшении эпизодов потери мочи относительно исходных жалоб клинический эффект расценивался как частичный. Также оценивалось изменение силы МТД и качество жизни по опроснику ICIQ-SF.

## Результаты

На момент начала исследований у трех пациенток из 26 отмечалась тяжелая степень СНМ, у 14 — СНМ средней степени тяжести, у девяти — СНМ легкой степени. У 17 пациенток присутствовала II степень ПТО по системе POP-Q, у девяти — ПТО I степени.

При оценке силы МТД среднее давление, регистрируемое датчиком перинеометра у одной пациентки составило 55 мм рт. ст., что соответствует 0 баллов по Оксфордской шкале, у шести пациенток — 56–60 мм рт. ст. (1 балл), у 15 — 61–65 мм рт. ст. (2 балла), у четырех — 66–75 мм рт. ст. (3 балла), соответствующие данные приведены в **табл. 1**. Ни у одной пациентки сокращение МТД не было охарактеризовано как хорошее или сильное (от 76 до 85 мм рт. ст. или более 85 мм рт. ст., т.е. 4 или 5 баллов соответственно).

Все 26 пациенток завершили курс из 10 тренировок. Сразу после окончания 10-й процедуры повторно была оценена сила МТД по Оксфордской шкале, результаты приведены в **табл. 2**.

У пациенток с отсутствующим или очень слабым сокращением МТД (0–1 балл) изменения отсутствовали или были незначительные, у остальных пациенток сила сокращения МТД увеличилась и могла характеризоваться как умеренная или хорошая, тогда как число пациенток со слабым сокращением значительно уменьшилось. Динамика распределения результатов оценки силы МТД по Оксфордской шкале представлена на **рис. 1**.

По данным объективных инструментальных обследований, после курса тренировок в среднем наблюдалось увеличение силы МТД в 2,16 раза относительно исходных значений. Среди 18 пациенток, у которых симптомы СНМ были полностью купированы или сократились до 1 раза в неделю, сила МТД, регистрируемая встроенным электромиографическим датчиком, с  $3,94 \pm 0,31$  достигла  $12,7 \pm 0,54$  кгс.

У 18 женщин из 26 на фоне укрепления МТД отмечалось значительное уменьшение количества эпизодов потери мочи и улучшение качества жизни. При этом пациентки с симптомами СНМ легкой степени ( $n = 9$ ) отметили положительную динамику в 100% случаев. У шести из девяти пациенток отмечалось полное купирование симптомов НМ, у трех количество случаев потери мочи с 2–3 раз в неделю снизилось до 1 раза в неделю. Таким образом, из 18 пациенток, оценивших лечение как эффективное, более чем у 30% симптомы и жалобы исчезли полностью.

**Таблица 1. Результаты измерения силы МТД с помощью перинеометра XFT-0010 у пациенток исследуемой группы ( $n = 26$ ) на момент начала исследования**

**Table 1. Results of measuring the strength of the pelvic floor muscles using the XFT-0010 perineometer in patients of the study group ( $n = 26$ ) at the start of the study**

Количество пациенток Number of patients	Оценка силы МТД по Оксфордской шкале, баллы Assessment of pelvic floor muscle strength using the Oxford scale, points	Среднее давление, регистрируемое датчиком перинеометра, мм рт. ст. The average pressure recorded by the perineometer sensor	Сокращение мышц Muscle contraction
1	0	55	Отсутствие Absence
6	1	56–60	Очень слабое Very weak
15	2	61–65	Слабое Weak
4	3	66–75	Умеренное Moderate

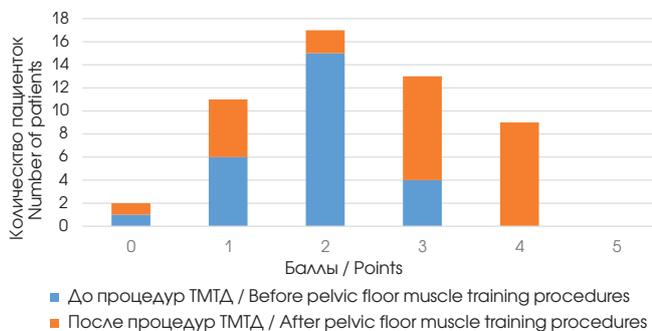
**Таблица 2. Результаты измерения силы МТД с помощью перинеометра XFT-0010 у пациенток исследуемой группы (n = 26) после 10 процедур ТМТД с БОС**

**Table 2. Results of measuring the strength of the pelvic floor muscles using the XFT-0010 perineometer in patients of the study group (n = 26) after 10 procedures of training the pelvic floor muscles with biofeedback**

Количество пациенток Number of patients	Оценка силы МТД по Оксфордской шкале, баллы Assessment of pelvic floor muscle strength using the Oxford scale, points	Среднее давление, регистрируемое датчиком перинеометра, мм рт. ст. The average pressure recorded by the perineometer sensor	Сокращение мышц Muscle contraction
1	0	55	Отсутствие Absence
5	1	56–60	Очень слабое Very weak
2	2	61–65	Слабое Weak
9	3	66–75	Умеренное Moderate
9	4	76–85	Хорошее

**Рисунок 1. Динамика сокращения МТД по Оксфордской шкале**

**Figure 1. Dynamics of contraction of the pelvic floor muscles according to the Oxford scale**



Среди 14 пациенток с СНМ средней степени тяжести, предъявлявших жалобы на потерю мочи как минимум 1 раз в день при незначительных физических нагрузках, после курса тренировок девять участниц отметили, что случаи потери мочи сократились до 1–3 раз в неделю. У восьми пациенток после тренировок положительной динамики не возникло, при этом у трех из них исходно отмечалась тяжелая степень СНМ. Динамика степени тяжести СНМ отражена на **рис. 2**.

Долгосрочные эффекты ТМТД в режиме БОС-терапии были оценены у 21 пациентки с помощью телефонного интервью через 6 мес. после лечения. Восемь участниц ответили, что в настоящее время у них нет СНМ, в то время как 13 участниц имели симптомы СНМ через 6 мес. Из них пять испытывали СНМ реже одного раза в неделю, семь — 2–3 раза в неделю и одна испытывала недержание ежедневно. Из 21 участницы, с которыми состоялся телефонный разговор, семь ответили, что выполняли ТМТД дома, в то время как 14 не выполняли ТМТД с момента прохождения первых 10 тренировок. Таким образом, можно говорить о том, что приверженность к выполнению упражнений сохраняется примерно у одной трети пациенток.

## Обсуждение

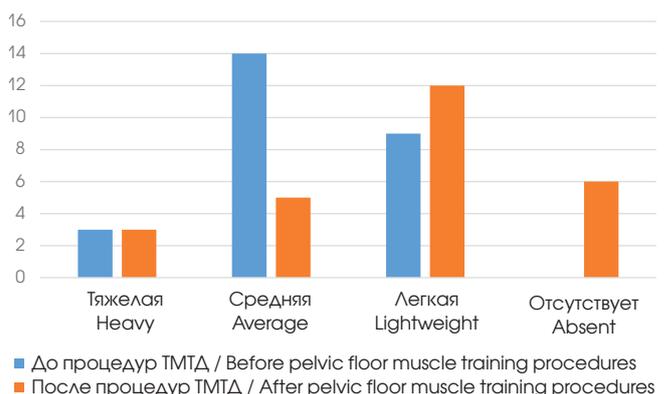
Результаты исследования показывают, что применение ТМТД с БОС в качестве метода купирования симптомов СНМ весьма эффективно при средней и легкой степени тяжести заболевания. Однако при тяжелом СНМ, которое сопровождается выра-

женным ПТО, эффективность ТМТД минимальна или отсутствует. При анализе этих результатов необходимо учитывать, что они были получены после 10 процедур ТМТД, в то время как при продолжительном периоде тренировок результаты для разных категорий пациенток могут различаться. Ранее на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» проводились исследования, в которых пациентки для устранения симптомов СНМ выполняли ТМТД без обратной связи и использования специального оборудования. В одном из таких исследований было показано, что при средней степени СНМ ТМТД без обратной связи в течение 3 мес. в 50% случаев не привели к улучшениям [12], тогда как в ходе настоящего исследования уже после 10 тренировок только 28% пациенток со средней тяжестью СНМ не отмечали никакой позитивной динамики. Однако данные результаты требуют подтверждения в ходе более обширных исследований и наблюдательных программ.

Приверженность пациенток к выполнению упражнений в долгосрочной перспективе в целом согласуется с данными других исследований [13]. Около трети пациенток заявляли о самостоятельном продолжении упражнений в течение 6 мес., хотя оценить этот параметр объективно не представляется возможным. Вероятно, периодические консультации с врачом или медицинской сестрой, специализирующейся на лечебной физкультуре и/или физиотерапии, помогают повысить степень заинтересован-

**Рисунок 2. Динамика степени тяжести СНМ**

**Figure 2. Dynamics of severity of stress urinary incontinence**



ности пациенток в продолжении тренировок [14, 15] и более точно оценить влияние данного параметра на эффективность лечения, для чего в дальнейших исследованиях целесообразно включить подобную опцию в план наблюдения пациенток по окончании исследования.

## Выводы

1. Купирование симптомов НМ после курса ТМТД в сочетании с методом экстракорпоральной БОС-терапии наблюдалось у 18 из 26 пациенток, что составило 69% от общего числа участниц, у шести из них симптомы исчезли полностью.

2. По данным объективных инструментальных обследований, после курса тренировок наблюдалось увеличение силы МТД в 2,16 раза относительно ис-

ходных значений. У 16 из 26 женщин на фоне ТМТД сила сокращений мышц со «слабой» и «очень слабой» достигла параметра «хорошей» по данным перинеометрии. Среди 18 пациенток, у которых проявления СНИМ были полностью купированы или проявлялись не чаще 1 раза в неделю, сила МТД, регистрируемая встроенным электромиографическим датчиком, с  $3,94 \pm 0,31$  достигла  $12,7 \pm 0,54$  кгс.

3. Наиболее эффективными ТМТД с БОС оказываются для пациенток с легкой и средней степенью тяжести СНМ, приводя в более чем 30% случаев к полному исчезновению симптомов СНМ.

4. Требуется проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для оптимизации режима тренировок и улучшения приверженности пациенток к ТМТД в долгосрочном периоде.

## Литература/References

- Koroknai E., Rátonyi D., Pákozdy K. et al. Correlation between the female pelvic floor biomechanical parameters and the severity of stress urinary incontinence. *BMC Urol.* 2023; 1 (23): 198.
- Fultz N.H., Burgio K., Diokno A.C. et al. Burden of stress urinary incontinence for community-dwelling women. *J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1275–1282.
- Wu J.M. Stress incontinence in women. *N. Engl. J. Med.* 2021; 25 (384): 2428–2436.
- Haylen B.T., de Ridder D. et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010; 1 (21): 5–26.
- Doumouchtsis S., de Tayrac R. et al. An International Continence Society (ICS)/International Urogynecological Association (IUGA) joint report on the terminology for the assessment and management of obstetric pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J.* 2023; 1 (34): 1–42.
- Rautenberg O., Zivanovic I., Kociszewski J. et al. Current Treatment Concepts for Stress Urinary Incontinence. *Praxis (Bern 1994).* 2017; 15 (106): 829e–836e.
- García-Sánchez E., Ávila-Gandía V., López-Román J. et al. What Pelvic Floor Muscle Training Load is Optimal in Minimizing Urine Loss in Women with Stress Urinary Incontinence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16: 4358.
- Denisenko A.A., Clark C.B., D'Amico M. et al. Evaluation and management of female urinary incontinence. *Can J Urol.* 2021; S2 (28): 27–32.
- Вø K., Herbert R.D. There is not yet strong evidence that exercise regimens other than pelvic floor muscle training can reduce stress urinary incontinence in women: a systematic review. *J Physiother.* 2013; 3 (59): 159–68.
- Wu X., Zheng X., Yi X. et al. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021; 8 (38): 4163–4177.
- Alouini S., Memic S., Couillandre A. Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence with or without Biofeedback or Electrostimulation in Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 5 (19): 2789.
- Аполихина И.А., Кубицкая Ю.В., Стеньяева Н.Н. и соавт. Тренировка мышц тазового дна как один из важных аспектов лечения недержания мочи у женщин. *Гинекология.* 2012; 2 (14): 7–10. [Apolikhina I.A., Kubitskaya Yu.V., Stenyaeva N.N. et al. Pelvic floor muscle training is one of the important aspects of treating urinary incontinence in women. *Gynecology.* 2012; 2 (14): 7–10. (In Russ.)].
- Torres-Lacomba M., Navarro-Brazález B., Yuste-Sánchez M.J. et al. Women's Experiences with Compliance with Pelvic Floor Home Exercise Therapy and Lifestyle Changes for Pelvic Organ Prolapse Symptoms: A Qualitative Study. *J Pers Med.* 2022; 3 (12): 498.
- Araujo C.C., Marques A.A., Juliato C.R.T. The Adherence of Home Pelvic Floor Muscles Training Using a Mobile Device Application for Women With Urinary Incontinence: A Randomized Controlled Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020; 11 (26): 697–703.
- Аполихина И.А., Малышкина Д.А., Саидова А.С. Тренировки мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи — новый тренд в эстетической гинекологии. *Медицинский оппонент.* 2020; 2 (10): 52–57. [Apolikhina I.A., Malyschkina D.A., Saidova A.S. Training pelvic floor muscles in biofeedback mode is a new trend in aesthetic gynecology. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2020; 2 (10): 52–57. (In Russ.)].
- Рамазанова М.О., Аполихина И.А. Эффективность применения Nd: YAG-лазера (неодимового) при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи. *Медицинский оппонент.* 2022; 2 (18): 61–64. [Ramazanova M.O., Apolikhina I.A. Efficacy of the Nd: YAG laser (neodymium laser) in the treatment of patients with stress urinary incontinence. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2022; 2 (18): 61–64. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** И.А. Аполихина, А.С. Саидова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** I.A. Apolikhina, A.S. Saidova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 29.03.2024.

**Принята к публикации:** 20.04.2024.

**Accepted for publication:** 20.04.2024.

**Article received:** 20.04.2024.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аполихина Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации\*; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-4581-6295.

**Саидова Айна Салавдиновна**, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации\*. ORCID: 0000-0003-3473-3109.

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

### AUTHORS INFORMATION

**Apolikhina Inna Anatolievna**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation\*; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4581-6295.

**Saidova Ayna Salavdinovna**, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation\*. ORCID: 0000-0003-3473-3109.

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

# Лечебно-диагностическая и прогностическая роль CIN в эндоцервикальном соскобе и сохранившейся вирусной нагрузке ВПЧ высокого канцерогенного риска после петлевой эксцизии зоны трансформации/конизации шейки у больных CIN3+

Л.И. Короленкова<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНКИ имени М.Ф. Владимирского), г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России), г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Петлевые эксцизии зоны трансформации и конизации шейки матки (эксцизионные вмешательства разной глубины) дополняются выскабливанием цервикального канала и являются главным лечебно-диагностическим мероприятием при CIN2–3. При полиморфности неопластических поражений на одной шейке матки эксцизии позволяют обнаружить максимальную степень неоплазии, выявить очаги микроинвазии и излечить большинство больных. Из-за неверной последовательности манипуляций информация о неоплазиях может быть неполноценной. Целью исследования является улучшение лечебно-диагностической эффективности конизаций по поводу CIN2–3 и микроинвазивного рака шейки матки 1a1 стадии, оценка прогностической значимости наличия CIN в соскобе эндоцервикса и сохранившейся после конизации вирусной нагрузки. Для определения различий в информативности выскабливания канала в ретроспективное исследование вошли 98 пациенток фертильного возраста с CIN2–3 и МРШМ 1a1 стадии (глубина инвазии 1–2 мм), которым была выполнена электрорадиохирургическая конизация шейки матки с выскабливанием канала в разной последовательности — до или после извлечения конуса. Отмечена ассоциация заболевания с ВПЧ у всех пациенток до лечения и сохранение вирусной нагрузки у 22 пациенток, явившейся предиктором неизлеченности лишь у девяти больных. Показано значительное снижение диагностической эффективности и прогностической ценности выскабливания эндоцервикса для выявления неизлеченности в группе с предварительным выскабливанием канала до извлечения конуса. Продемонстрирована противовирусная активность аллоферона в снижении и исчезновении сохранившейся после конизации вирусной нагрузки и предложено применение препарата для дифференциальной диагностики неизлеченности CIN (с ростом вирусной нагрузки) и простой персистенции ВПЧ (с падением вирусной нагрузки). Эксцизионные вмешательства должны быть дополнены выскабливанием остатка цервикального канала после изъятия конуса для оценки возможного высокого расположения очагов неоплазии по ходу складок эндоцервикса за пределами зоны трансформации. При сохранившейся вирусной нагрузке и отсутствии цитологических и кольпоскопических аномалий возможно применение аллоферона с лечебной и дифференциально-диагностической целью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** CIN2, CIN3, ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЕ, КОНИЗАЦИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СОСКОБ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МАНИПУЛЯЦИЙ ПРИ КОНИЗАЦИИ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КРАЯ РЕЗЕКЦИИ, ПРОГНОЗ, МИКРОИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Короленкова Л.И. Лечебно-диагностическая и прогностическая роль CIN в эндоцервикальном соскобе и сохранившейся вирусной нагрузке ВПЧ высокого канцерогенного риска после петлевой эксцизии зоны трансформации/конизации шейки у больных CIN3+. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 49–53. [Korolenkova L.I. Therapeutic, diagnostic and prognostic role of CIN in endocervical scraping and the remaining HPV viral load of high carcinogenic risk after loop excision of the transformation/conization zone of the cervix in patients with CIN3+. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 49–53. (In Russ.)].

## Therapeutic, Diagnostic and Prognostic Role of CIN in Endocervical Scraping and the Remaining HPV Viral load of High Carcinogenic Risk after Loop Excision of the Transformation/Conization Zone of the Cervix in Patients with CIN3+

L.I. Korolenkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), Moscow, Russia

**SUMMARY.** Loop excision of the zone of transformation and conization of the cervix (excisional interventions of varying depths) is supplemented by curettage of the cervical canal and is the main therapeutic and diagnostic measure for CIN2–3. With the polymorphism of neoplastic lesions on one cervix, excision makes it possible to detect the maximum degree of neoplasia, identify foci of microinvasion and cure most patients. Due to the incorrect sequence of manipulations, information about neoplasia may be incomplete. The purpose of the study is to improve the therapeutic and diagnostic effectiveness of conizations for CIN2–3 and stage 1a1 microinvasive cervical cancer, to assess the prognostic significance of the presence of CIN in endocervical scrapings and the viral load remaining after conization. To determine differences in the information content of canal curettage, a retrospective study included 98 fertile patients with CIN2–3 and stage 1a1 cervical cancer (invasion depth 1–2 mm), who underwent electroradiosurgical conization of the cervix with canal curettage in different sequences — before or after extraction cone. There was an association of the disease with HPV in all patients before treatment and persistence of the viral load in 22 patients, which was a predictor of non-cure in only 9 patients. A significant decrease in the diagnostic efficiency and prognostic value of endocervical curettage for identifying uncure in the group with preliminary curettage of the canal before removal of the cone was shown. The antiviral activity of alloferon has been demonstrated in the reduction and disappearance of the viral load remaining after conization, and the use of the drug has been proposed for the differential diagnosis of incurable CIN (with an increase in the viral load) and simple persistence of HPV (with a decrease in the viral load). Excisional interventions should be supplemented by curettage of the remainder of the cervical canal after removal of the cone to assess the possible high location of foci of neoplasia along the folds of the endocervix outside the transformation zone. If the viral load is preserved and there are no cytological and colposcopic abnormalities, it is possible to use alloferon for therapeutic and differential diagnostic purposes.

**KEYWORDS:** CIN2, CIN3, HPV TESTING, CERVICAL CONIZATION, ENDOCERVICAL SCRAPING, SEQUENCE OF MANIPULATIONS DURING CONIZATION, POSITIVE RESECTION MARGINS, PROGNOSIS, MICROINVASIVE CERVICAL CANCER

## Введение



бщепризнанно, что главным диагностическим и лечебным мероприятием для пациенток с тяжелыми CIN являются эксцизионные хирургические вмешательства с извлечением зоны трансформации и части вышерасположенных эндоцервикальных крипт с очагами неоплазии. В зависимости от формы электрода процедура петлевой эксцизии имеет разные названия. В случае использования полукруглой петли разной величины она определяется как петлевая эксцизия зоны трансформации. В случае применения электрода в форме паруса, который также бывает разного диаметра, она определяется как конизация шейки матки. Во всех случаях извлекается зона трансформации с меньшей или большей частью вышерасположенных крипт. Процедура обычно дополняется выскабливанием цервикального канала, которое носит диагностический характер.

Изучение клинико-морфологических основ формирования неопластического процесса как облигатного предрака шейки матки показало, что на фоне персистенции папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска неоплазии разной степени часто сочетаются в эпителиальной выстилке одной шейки матки и располагаются не только в зоне трансформации с ее верхней границей — переходной зоной, но и выше зоны стыка — по складкам цервикального канала с неглубоким вращением в крипты [1]. Тяжесть поражений увеличивается с увеличением возраста больных. При этом самые тяжелые поражения могут располагаться в скрытой части зоны трансформации, с чем связано снижение информативности кольпоскопии при втором и тем более третьем типе зоны трансформации, когда зона стыка не видна и скрыта в канале. При этом третий тип зоны трансформации при CIN3 наблюдается более чем у 80% больных [2]

Морфологическое исследование удаленной ткани шейки матки — конуса или зоны трансформации полукруглой петлей — позволяет уточнить степень поражений, присутствие сочетания неоплазий разной степени, наличие или отсутствие микроинвазии, оценить состояние краев резекции для построения прогноза и оценки эффективности выполненной эксцизии. В РФ в процедуру конизации или петлевой эксцизии входит выскабливание цервикального канала.

Многие исследователи изучали прогностическое значение выскабливания цервикального канала в дополнение к биопсиям в предварительной диагностике неоплазий до выполнения эксцизии. Ими было показано, что наличие CIN в соскобе канала является неблагоприятным прогностическим фактором повышенного риска рецидива наряду с большой площадью поражения эктоцервикса, вовлечением двух и более квадрантов шейки, постменопаузой, HSIL в препаратах выскабливания канала, HSIL в мазках [3, 4].

После выполненной эксцизии наличие дисплазии в верхушке удаленного конуса и последующего соскоба трактуются как положительный эндоцервикальный край. Многие авторы указывают на наличие очагов CIN в материалах эксцизий, когда морфолог описывает присутствие неоплазии в латеральном и эндоцервикальном крае удаленного материала или соскоба канала, так называемый положительный край резекции.

Крупный метаанализ 97 исследований, проведенный на эту тему M. Arbyn с соавт. (2017) показал высокую частоту положительного края резекции (в среднем 23,1%) и увеличение риска неизлеченности или рецидива в 4,8 раза при положительных краях резекции [5, 23]. Результаты метаанализа подтверждает последующее исследование A. Cho (2024) [6].

Большинством авторов наличие неоплазии в соскобе цервикального канала признается важнейшим фактором неблагоприятного прогноза остаточных поражений и рецидива неоплазии. Предсказательная ценность положительного результата соскоба канала в отношении неизлеченности дисплазии достаточно высока. Исследование M.A. Cuello с соавт. (2018) показало, что CIN в соскобе — более значимый прогностический фактор неизлеченности, чем наличие CIN в латеральном крае резекции [7–12]. C. Feng с соавт. показали увеличение риска неизлеченности или рецидива при наличии в CIN в соскобе и при сохранившемся через 12 мес. после операции положительном ВПЧ-тесте [8]. При этом у пациенток с положительным краем резекции после выполнения дополнительного хирургического вмешательства в течение года неопластический процесс обнаруживается только у части — от 26,2 [13] до 31,1% [14].

Многие клиницисты не задумываются о том, что выскабливание канала носит преимущественно диагностический, а не лечебный характер и осуществляют его до иссечения конуса. Необходимо дополнитель-

## Таблица. Распределение больных по степеням поражения неопластическим процессом шейки матки

Table. Distribution of patients according to the degree of damage to the neoplastic process of the cervix

Степень поражения Degree of damage	Группа с выскабливанием канала до конизации Group with canal curettage before conization	Группа с выскабливанием канала после конизации Group with canal curettage after conization	Всего Total
CIN2	4	4	8
CIN3/CIS	36	42	88
MPИИМ Microinvasive cervical cancer	0	2	2
Всего Total	40	48	98

но подчеркнуть важность выполнения конизации на первом этапе с последующим выскабливанием остатка канала и оценить риски неизлеченности при наличии CIN в соскобе.

Цель исследования — улучшение диагностической и лечебной эффективности эксцизионных вмешательств, диагностической и прогностической информативности выскабливания канала при эксцизионных вмешательствах у больных CIN2–3 и микроинвазивным раком шейки матки (МРИИМ) 1a1 ст.

## Материалы и методы

В нашем учреждении последовательность манипуляций всегда соблюдалась — после изъятия ткани конуса или петлевой эксцизии выполняется выскабливание остатка цервикального канала. В связи с вышесказанным в ретроспективное исследование вошли 98 пациенток после эксцизионных вмешательств в других учреждениях, обратившихся в НМИЦО за консультацией онколога с готовыми гистологическими препаратами. У 40 из 98 (40,8%) пациенток выскабливание предварило конизацию. Пациентки предоставили данные анамнеза и обследования перед конизацией с результатами кольпоскопии, цитологического исследования, ВПЧ-тестирования, ультразвукового исследования малого таза [15, 16]. Готовые стеклопрепараты гистологического исследования удаленных тканей шейки матки были пересмотрены для экспертного подтверждения морфологического диагноза. Основную

группу составили пациентки с тяжелой дисплазией и карциномой *in situ* — 88 больных, микроинвазивным раком 1a1 стадии с инвазией в 1 и 2 мм — две больные, восемь пациенток с умеренной дисплазией — CIN2, что связано с приоритетным направлением этой категории больных на консультацию к онкологу (см. таблицу).

Средний возраст пациенток составил  $34 \pm 7,3$  года. Все пациентки имели ассоциацию с ВПЧ ВКР со значимой вирусной нагрузкой, определенной ранее, до эксцизии, с использованием теста Амплисенс. Преимущественным типом ВПЧ был 16-й тип. Пациентки были оперированы по поводу выявленных ранее цитологических аномалий, соответствующих тяжелым интраэпителиальным поражениям — CIN2–3 [17]. В зависимости от последовательности манипуляций были выделены две группы — выскабливание цервикального канала до или после конизации. По глубине иссечения ткани шейки матки выполнено шесть петлевых эксцизий и 92 конизации.

Пациентки в НМИЦО были обследованы с помощью кольпоскопии, цитологического исследования мазков, ВПЧ-тестирования на вирусы высокого канцерогенного риска (ВКР) методом двойного гибридного захвата [18, 22]. После эксцизии вирусная нагрузка ВПЧ ВКР, которую определяли методом двойного гибридного захвата, сохранилась у 22 больных. При сохранившейся вирусной нагрузке и аномалиях в мазках выполнялась реконизация, была подтверждена неизлеченность. Затем пациентки динамически наблюдались в течение не менее двух лет по стандарту клинических рекомендаций 2020 г. «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия, эктропион», утвержденных Минздравом России.

Критерии исключения: неподтвердившийся диагноз тяжелых CIN по результатам пересмотра готовых гистологических препаратов, а также исчезновение пациенток из-под наблюдения.

При сохранившейся вирусной нагрузке более 20 единиц и нормальных результатах цитологического и кольпоскопического исследований проводился курс лечения аллофероном (аллокином-альфа) — по 1 мг на одном миллилитре физраствора через день 6 инъекций с последующим определением динамики вирусной нагрузки с целью оценки противовирусного эффекта, попытки элиминации ВПЧ ВКР и дифференциального диагноза между неизлеченностью и персистенцией ВПЧ без неизлеченности CIN. Критерии исключения: возраст старше 44 лет, наличие сопутствующих иммунокомпрометирующих заболеваний или состояний (ВИЧ, ге-

Предсказательная ценность положительного результата последующего соскоба для прогнозирования неизлеченности составила 33,3% и была в 4,4 раза выше, чем соскоба, предвещающего конизацию



Из-за топографически-морфологических особенностей расположения неопластического процесса в шейке матки при CIN2–3 и МРШМ обнаружение очагов неоплазии в соскобе, предваряющем конизацию, не позволяет уточнить состояние эндоцервикса, расположенного выше эксцизии



патиты В и С, иммуносупрессивная терапия), сопровождающихся более высокими независимыми рисками неизлеченности.

## Результаты и обсуждение

40 пациенток имели предварительное выскабливание цервикального канала с наличием CIN2–3 в соскобе. В дальнейшем только у семи сохранился позитивным ВПЧ-тест со значимой вирусной нагрузкой, а неизлеченность в виде CIN1–3 была диагностирована только у трех из 40. Таким образом, предсказательная ценность положительного результата предварительного эндоцервикального соскоба для прогнозирования неизлеченности составила 7,5%.

Из 58 пациенток с правильной последовательностью манипуляций (эксцизия/конизация, затем выскабливание канала) 18 (31%) имели положительный последующий соскоб, трактованный как положительный эндоцервикальный край резекции. В дальнейшем у 15 из 18 сохранился положительный ВПЧ-тест с клинически значимой вирусной нагрузкой. При отсутствии аномалий по данным цитологии и кольпоскопии пациентки получили один курс инъекций аллоферона. В результате отмечено снижение и исчезновение вирусной нагрузки у девяти пациенток из 15, что скорее свидетельствовало о персистенции ВПЧ ВКР при отсутствии остаточных поражений. Только у шести из 18 пациенток при обследовании в течение года выявлена и подтверж-

дена неизлеченность CIN1–3. Таким образом, предсказательная ценность положительного результата последующего соскоба для прогнозирования неизлеченности составила 33,3% и была в 4,4 раза выше, чем соскоба, предваряющего конизацию.

При положительном эндоцервикальном крае по результатам последующего соскоба неизлеченность обнаруживается не у всех, а только у каждой третьей больной.

## Выводы

Из-за топографически-морфологических особенностей расположения неопластического процесса в шейке матки при CIN2–3 и МРШМ обнаружение очагов неоплазии в соскобе, предваряющем конизацию, не позволяет уточнить состояние эндоцервикса, расположенного выше эксцизии [16, 19–21]. При выполнении предварительного выскабливания канала до конизации в значительной мере утрачивается диагностическая ценность соскоба. Обнаруженные в ней обрывки неоплазированного эпителия не имеют однозначной трактовки в отношении высокого распространения неоплазии из-за их возможного расположения в пределах затем удаленного конуса.

Предсказательная ценность положительного результата предварительного соскоба для прогнозирования неизлеченности, которая составила всего 7,5%, практически утрачена. В результате неправильной последовательности манипуляций в случаях предварительного выскабливания канала, бывает невозможно оценить, поднялся ли неопластический процесс выше изъятых конуса. Практическим врачам при выполнении лечебно-диагностической эксцизионной процедуры (конизации электродом в форме парус или петлевой эксцизии полукруглой петлей) необходимо соблюдать последовательность манипуляций для оценки эндоцервикального края и предсказания вероятности неизлеченности — выскабливание канала должно осуществляться после удаления эксцизионного материала ткани шейки матки.

Наши данные о рисках неизлеченности после конизации при положительном эндоцервикальном крае, который оценивался по результатам выскабливания остатка цервикального канала, совпали с данными литературы, ссылки на которые приведены во введении. При сохранившейся вирусной нагрузке у пациенток с наличием CIN в эндоцервикальном соскобе лишь в 31% случаев имеются остаточные поражения, что делает возможным наблюдение с контрольным обследованием и с отсрочкой решения вопроса о целесообразности повторной конизации.

## Литература/References

1. Hashim D., Engesæter B., Baadstrand Skare G. et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. *Br J Cancer*. 2020; 11 (122): 1715–1723. DOI: 10.1038/s41416-020-0790-1
2. Korolenkova L.I., Stilidi I.S., Lazareva I.N. Diagnostic value of colposcopy for cervical intraepithelial neoplasia 2–3/carcinoma in situ and microinvasive cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2021; 5 (42): 909–916.
3. Lang L., Jia Y., Duan Z. et al. The role of endocervical curettage in detection and treatment of cervical canal lesions. *Histol Histopathol*. 2022; 1 (37): 63–68. DOI: 10.14670/HH-18-394
4. Durmuş Y., Karalök A., Başaran D. et al. Can we predict surgical margin positivity while performing cervical excisional procedures? *J Obstet Gynaecol*. 2020; 5 (40): 666–672. DOI: 10.1080/01443615.2019.1645101
5. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoordt F. et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 12 (18): 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
6. Cho A., Kim M.Y., Park I.S. et al. A retrospective study for long-term oncologic and obstetric outcomes in cervical intraepithelial neoplasia treated with loop electro-surgical excision procedure:

- focus on surgical margin and human papillomavirus. *BMC Womens Health*. 2024; 1 (24): 116. DOI: 10.1186/s12905-024-02923-5
7. Cuello M.A., Espinosa M.E., Orlandini E.J. et al. The value of endocervical curettage during loop electrosurgical excision procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 3 (141): 337–343. DOI: 10.1002/ijgo.12480
  8. Wu Q., Jiang Y., Ding J. et al. Clinical predictors of residual disease in hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 1 (22): 971. DOI: 10.1186/s12884-022-05281-y
  9. Zhu M., Yu M., Chen Z. et al. Construction and Evaluation of a Clinical Prediction Scoring System for Positive Cervical Margins Under Colposcopy. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 807849. DOI: 10.3389/fmed.2022.807849
  10. Wang X., Xu J., Gao Y., et al. Necessity for subsequent surgery in women of child-bearing age with positive margins after conization. *BMC Womens Health*. 2021; 1 (21): 191. DOI: 10.1186/s12905-021-01329-x.
  11. Feng C., Gu L., Wei Y. et al. Analysis of outcomes following loop electrosurgical excision and clinical features of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions with abnormal preoperative endocervical curettage. *World J Surg Oncol*. 2023; 1 (21): 237. DOI: 10.1186/s12957-023-03088-5
  12. Kim N.R., Baek Z.H., Lee A.J. et al. Clinical Outcomes Associated with Endocervical Glandular Involvement in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia III. *J Clin Med*. 2022; 11 (11): 2996. DOI: 10.3390/jcm11112996
  13. Peng H., Liu W., Jiang J. et al. Extensive lesions and a positive cone margin are strong predictors of residual disease in subsequent hysterectomy following conization for squamous intraepithelial lesion grade 2 or 3 study design. *BMC Womens Health*. 2023; 1 (23): 454. DOI: 10.1186/s12905-023-02568-w
  14. Jing L., Dan W., Zhunan L. et al. Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 4 (298): 805–812. DOI: 10.1007/s00404-018-4881-7
  15. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. М., 2020. [Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T. Diagnosis, treatment and prevention of cervical intraepithelial neoplasia. Moscow, 2020. (In Russ.)].
  16. Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В. и соавт. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 1 (LX): 109–113. [Minkina G.N., Kalinina V.S., Gavrikova M.V. et al. Post-treatment monitoring of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011; 1 (LX): 109–113. (In Russ.)].
  17. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 2 (19): 68–77. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia after excision treatment. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2020; 2 (19): 68–77. (In Russ.)].
  18. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 256. [Rogovskaya S.I. Practical colposcopy. М.: GEOTAR-Media, 2022: 256. (In Russ.)].
  19. Назарова Н.М., Павлович С.В., Аттоева Д.И. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики. Медицинский совет. 2019; 7: 82–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-82-86 [Nazarova N.M., Pavlovich S.V., Attoeva D.I. HPV-associated diseases in women and men: principles of diagnosis, treatment, prevention. *Medical advice*. 2019; 7: 82–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-82-86 (In Russ.)].
  20. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки. Клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.: ООО «Ай-Пи», 2017: 300. [Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer. Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. М.: IP LLC, 2017: 300. (In Russ.)].
  21. An J., Lei H., Xie X. et al. An Abnormal Precone Endocervical Curettage Result Is an Independent Risk Factor for Positive Margins in Conization Specimens. *Oncol Res Treat*. 2020; 10 (43): 518–525. DOI: 10.1159/000509254
  22. Короленкова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года). Медицинский оппонент. 2020; 3 (11): 12–18 [Korolenkova L.I., Zavolskaya Zh.A., Leshkina G.V. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of CIN and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the RF Ministry of Healthcare «Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion»). *Meditsinskiy opponent = Medical opponent*. 2020; 3 (11): 12–18. (In Russ.)].
  23. Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М. и соавт. Лапароскопические расширенные гистерэктомии при начальном раке шейки матки: результаты лечения пациентов. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 46–50. [Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu. M. et al. Laparoscopic extended hysterectomy in primary cervical cancer: treatment outcomes for female patients. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent*. 2021; 2 (14): 46–50. (In Russ.)].

**Вклад автора.** Л.И. Короленкова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Author contribution.** L.I. Korolenkova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 30.03.2024.

**Принята к публикации:** 25.04.2024.

**Accepted for publication:** 30.03.2024.

**Article received:** 25.04.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Короленкова Любовь Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МНИКИ имени М.Ф. Владимирского).

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.

Телефон: +7 (499) 674-07-09. Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе 24.

Телефон: +7 (499) 444-24-24.

#### AUTHOR INFORMATION

**Korolenkova Lyubov Ivanovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»).

Address: 129110, Moscow, st. Shchepkina 61/2, building 1.

Phone: +7 (499) 674-07-09. Federal State Budgetary Institution

«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO). Address: 115522, Moscow, Kashirskoe highway

24. Telephone: +7 (499) 444-24-24.

# Прогностическая значимость изменений микробиома влагалища в персистенции ВПЧ-инфекции и прогрессировании дисплазии шейки матки

М.В. Юрова<sup>1,2</sup>, к.м.н., А.А. Кордыс<sup>1</sup>, Г.Ш. Султанова<sup>2</sup>, П.Р. Абакарова<sup>1</sup>, Е.Г. Сычева<sup>1</sup>, В.Н. Прилепская<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

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

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

**РЕЗЮМЕ.** Поскольку вагинальный микробиом принимает непосредственное участие в модуляции иммунного ответа нижних отделов женской репродуктивной системы, существует гипотеза о конкордантном, потенцирующем действии влагалищного дисбиоза и прогрессирования дисплазии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Проведен анализ взаимосвязи цервикально-вагинальной микробиоты с ВПЧ-инфекцией, а также с прогнозом клинического течения дисплазии шейки матки. Стратегия поиска: PubMed, Web of Science, Embase и база данных Cochrane. В обзоре литературы приведены данные в первую очередь о взаимосвязи между течением ВПЧ-инфекции и изменением микробиома, а также о роли различных представителей бактериального сообщества (прежде всего микроаэрофильных бактерий, например *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus* и *Fusobacterium spp.*) в каскаде провоспалительных путей и, напротив, в саногенезе при дисбиотических изменениях, сопровождающихся диспластическим процессом. Также показано, что лактобактерии и их метаболиты играют важную роль не только в коррекции дисбиоза, но и в профилактике персистенции ВПЧ-инфекции и дисплазии эпителия шейки матки. Микробиологическое исследование при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях может использоваться в качестве направленного поиска потенциальных биомаркеров прогностического неблагоприятия, поскольку своевременная коррекция дисбиоза должна рассматриваться как часть терапевтической стратегии для предотвращения прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, реализация которой необходима для улучшения исходов ведения пациентов с позиции профилактики рака шейки матки. Однако требуются дальнейшие исследования для идентификации точных маркеров ВПЧ-ассоциированного влагалищного дисбиоза и определения механизмов их влияния на развитие онкологических процессов. В перспективе новые научные данные на эту тему могли бы позволить модифицировать цервикальный онкоскрининг и программу постлечебного мониторинга дополнительными микробиотическими предикторами, а также помочь выработать принципиально новое направление в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний и прогрессирования дисплазии и РШМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** GARDNERELLA, LACTOBACILLUS, БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ, ДИСБИОЗ, ДИСПЛАЗИЯ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ПРОБИОТИКИ, РАК ШЕЙКИ МАТКИ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Юрова М.В., Кордыс А.А., Султанова Г.Ш. и соавт. Прогностическая значимость изменений микробиома влагалища в персистенции ВПЧ-инфекции и прогрессировании дисплазии шейки матки. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 54–67. [Iurova M.V., Kordys A.A., Sultanova G.S. et al. Prognostic significance of changes in the vaginal microbiome in the persistence of HPV infection and progression of cervical dysplasia. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 54–67. (In Russ.)].

UDC 618.17

## Prognostic Significance of Changes in the Vaginal Microbiome in the Persistence of HPV Infection and Progression of Cervical Dysplasia

M.V. Iurova<sup>1,2</sup>, A.A. Kordys<sup>1</sup>, G.S. Sultanova<sup>2</sup>, P.R. Abakarova<sup>1</sup>, E.G. Sycheva<sup>1</sup>, V.N. Prilepskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**SUMMARY.** Since the vaginal microbiome is directly involved in the modulation of the immune response of the lower parts of the female reproductive system, there is a hypothesis about the concordant, potentiating effect of vaginal dysbiosis and the progression of cervical dysplasia associated with human papillomavirus (HPV). The analysis of the relationship of the cervical-vaginal microbiota with HPV infection, as well as with the prognosis of the clinical course of cervical dysplasia, was carried out. Search strategy: PubMed, Web of Science, Embase and Cochrane database. The literature review provides data, first of all, on the relationship between the course of HPV infection and changes in the microbiome, as well as on the role of various representatives of the bacterial community (primarily microaerophilic bacteria, for example, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus* and *Fusobacterium spp.*) in the cascade proinflammatory pathways and, on the contrary, in sanogenesis with dysbiotic changes accompanying the dysplastic process. It has also been shown that lactobacilli and their metabolites play an important role not only in the correction of dysbiosis, but also in the prevention of the persistence of HPV infection and cervical epithelial dysplasia. Microbiological examination in HPV-associated diseases can be considered as a directed search for potential biomarkers of prognostic distress, since timely correction of dysbiosis should be considered as part of a therapeutic strategy to prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia, the implementation of which is necessary to improve patient outcomes from the position of cervical cancer prevention. However, further studies are required to identify the exact markers of HPV-associated vaginal dysbiosis and to determine the mechanisms of their influence on the development of oncological processes. In the future, new scientific data on this topic could allow to modify cervical cancer screening and post-treatment monitoring program with additional microbiotic predictors, as well as help to develop a fundamentally new direction in the prevention of HPV-associated diseases and the progression of dysplasia and cervical cancer.

**KEYWORDS:** GARDNERELLA, LACTOBACILLUS, BACTERIAL VAGINOSIS, DYSBIOSIS, DYSPLASIA, HUMAN PAPILLOMAVIRUS, PROBIOTICS, CERVICAL CANCER

## Введение

**Р**ак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний женских половых органов, в структуре заболеваемости он занимает четвертую позицию [1]. Благодаря более широкому охвату населения программами скрининга и вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ) как основной причины рака шейки матки [2] в ряде стран уже отмечена положительная динамика в эпидемиологии, преимущественно в странах с высоким индексом человеческого развития, однако заболевание по-прежнему остается одной из ведущих причин женской смертности, представляя высокую социальную значимость [3, 4].

Основным фактором риска развития РШМ считается инфицирование ВПЧ, участвующим в трансформации цервикальных эпителиоцитов. ВПЧ-инфекция является наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем: считается, что более чем у 80% сексуально активных женщин хотя бы один раз в жизни подтверждается инфицирование [5], чаще всего в возрасте 26 лет, второй пик заболеваемости отмечается в 45 лет [6]. В большинстве случаев ВПЧ в последующем элиминируется, но в ряде случаев наблюдается персистенция ВПЧ-инфекции, что является фактором риска развития дисплазии и более тяжелых заболеваний шейки матки. Несмотря на наличие показавших свою эффективность вакцин от ВПЧ и достаточно точных методов диагностики, во многих странах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью ВПЧ расширение масштабов вакцинации и программ скрининга по-прежнему труднодостижимо. Поэтому важен поиск новых потенциальных маркеров персистенции вируса, которые позволили бы расширить список уже существующих методов диагностики ВПЧ-ассоциированных дисплазий и выработать новые стратегии профилактики РШМ [7].

ВПЧ представляет собой безоболочную небольшую двуцепочечную ДНК диаметром примерно 55 нм и длиной 8 т.п.н. [8]. Существует больше 200 типов ВПЧ, и около 40 генотипов инфицируют эпителий слизистой оболочки аногенитального тракта. На основании связи между этими типами и канцерогенностью их подразделяют на ВПЧ низкого риска (6, 11, 40, 42–44 и 54) и ВПЧ высококанцерогенного риска (ВПЧ ВКР; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59) [9]. Самыми опасными в отношении развития инвазивного процесса считаются 16 и 18 типы ВПЧ, на них приходится около 65–75% случаев. Персистенция этих высокоонкогенных типов чаще всего приводит к предраковым изменениям и малигнизации [10]. Геном ВПЧ представляет собой кольцевую ДНК, содержащую восемь открытых рамок считывания и разделенную на три кодируемые области: раннюю область, кодирующую неструктурный белок (E1, E2 и E4–E7) для репликации, позднюю область, кодирующую белки вирусного капсида (L1 и L2) для сборки вируса, и длинную контрольную область или вышестоящую регуляторную область [11]. В возникновении эпителиальной дисплазии ключевую роль играют E6 и E7 — важные белки онкогенеза, которые способны формировать комплексы с белками — регуляторами клеточного деления, выполняющими противоопухолевую функцию, — p53 и белком ретинобластомы (Rb). В связанном состоянии p53 и Rb

инактивированы, что в конечном итоге приводит к нарушениям в клеточном цикле и развитию генетической нестабильности [12]. ВПЧ также блокирует протеин E2, ответственный за апоптоз.

Состоятельность системной и локальной иммунной системы — фактор, определяющий дальнейшую траекторию клинического течения ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней состояний. ВПЧ-инфицирование часто наблюдается в условиях низкого содержания лактобактерий и повышения разнообразия спектра бактерий за счет *G. vaginalis*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Megasphaera* [13], что может быть объяснено облегчением проникновения вируса через эпителиальный барьер, ослабленный или разрушенный ферментами, метаболитами и провоспалительными цитокинами, продуцированными колонизирующими анаэробами и другими бактериями. Эпителий влагалища способен продуцировать противомикробные пептиды, препятствующие прикреплению патогенов и обладающие также противовирусной активностью. D-лактат, секретлируемый эпителиальными клетками влагалища, оказывает бактерицидное действие путем проникновения через мембраны патогенных бактерий, повышая их проницаемость для перекиси водорода и усиливая ее антимикробную активность [14]. Состав влагалищной микробиоты в свою очередь может влиять на активность эпителиальных клеток. Вагинальный микробиом изменчив и зависит от многих факторов, в том числе менструального цикла и возраста. У здоровых женщин репродуктивного возраста состав влагалищной микрофлоры более стабилен и представлен в основном одним видом лактобактерий. Лактобактерии продуцируют перекись водорода, защитные пептиды и молочную кислоту, обеспечивая кислотную среду влагалища с низкими значениями pH и препятствуя колонизации влагалища патогенами. Однако не все лактобактерии обладают одинаковыми защитными функциями: выявлено, что *L. iners* продуцируют меньше количества молочной кислоты и ассоциированы с развитием бактериального вагиноза (БВ). При половом акте эпителий влагалища и шейки матки подвергается микротравматизации [15], после проникновения в базальные кератиноциты вирусный геном транслоцируется в ядро и сохраняется в виде эпизомальной ДНК с низким числом копий (50–100 копий на клетку) [16].

## Обсуждение и результаты

**Кофакторы персистенции и прогрессирования ВПЧ при диспластических процессах и при раке шейки матки.** Одного лишь инфицирования ВПЧ недостаточно для развития онкологического процесса [17]. Об этом свидетельствует расхождение эпидемиологических данных о более высокой распространенности ВПЧ среди населения по сравнению с заболеваемостью РШМ [10]: как отмечалось, у большинства ВПЧ-инфицированных наблюдается самоэлиминация и излечение [6].

Из ключевых кофакторов риска развития рака шейки матки можно выделить сниженный иммунитет, курение, большое число половых партнеров, роды, а также инфекции, передающиеся половым путем [18]. Среди факторов персистенции выделяют старший возраст женщины, ранний половой дебют, высокий промискуитет, инфицирование сексуально-трансмиссив-

ными инфекциями, иммуносупрессию, применение комбинированных гормональных препаратов, курение [19]. Было показано, что с возрастом повышается частота персистенции ВПЧ [20]. К известным факторам прогрессирующего относится носительство ВПЧ ВКР, в первую очередь 16 и 18 [21, 22, 23].

По имеющимся данным, с момента инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска до развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), а затем инвазивной стадии рака проходит в среднем от 10 до 25 лет. CIN рассматривают как потенциально предраковую трансформацию плоскоклеточного эпителия шейки матки. При этом приблизительно в 60% случаев наблюдается спонтанная регрессия CIN I, в 30% случаев CIN I персистирует, в 10% наблюдается прогрессирующее до CIN III и в 1% — развитие инвазивного рака [24].

Одним из важнейших механизмов канцерогенеза является воспаление с увеличением вагинальных лейкоцитов, наличием иммуноактивных «токсических лейкоцитов» и повышенными концентрациями IL-1 и IL-6, о чем свидетельствует увеличение воспалительных интерлейкинов (ИЛ) у пациентов с прогрессирующей CIN [25]. Изменение цитокинового паттерна, означающее, что несоответствие в соотношении «Т-хелпер 1 (Th1) / Treg» в пользу повышения Treg, приводит к облегчению прогрессирования опухоли и уклонению от иммунитета, и тем самым к развитию РШМ. Такие изменения проявляются снижением уровня IL-2 и IL-12, увеличением трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), IL-6, IL-8, TNF-α, регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), миелоидных супрессорных клеток (MDSC), IL-6, воспалительного процесса в макрофагах, белка 1 альфа (MIP-1α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL-1α и IL-1β [26, 27].

Была показана способность ВПЧ к подавлению клеточных супрессоров опухолевого роста (pRB и p53) и ингибированию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) через онкопротеины (E5, E6, и E7) посредством интеграции в клеточную ДНК и стимуляции провоспалительных сигнальных путей, повышением уровня NF-κB [21]. В результате изучения экспрессии специфических медиаторов иммунной системы в цервикально-вагинальных смывах при РШМ P. Łaniewski и соавт. сообщают, что в значительной степени экспрессируются провоспалительные и хемотаксические цитокины (такие как IL-36γ, TNFα, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, RANTES и IP-10), а также гемопоэтические цитокины (Flt-3L и GM-CSF), цитокины адаптивного иммунитета (такие как IL-2, IL-4 и sCD40L) и противовоспалительный цитокин IL-10. Авторы подчеркивают, что воспалительные пути при РШМ активированы у 60%, в то время как при отсутствии изменений (NILM, ВПЧ-) их активность повышена лишь у 5,0% наблюдаемых ( $p = 0,02$ ) и при ВПЧ+ без отклонений в результатах цитологического исследования — в 6,5% ( $p = 0,01$ ), у женщин с HSIL — у 3,7% ( $p = 0,006$ ). Таким образом, авторы пришли к выводу, что только РШМ, но не дисплазия, сопровождается запуском значительного числа воспалительных каскадов ( $p < 0,05$ ) [28]. Что касается связи между микробиомом и медиаторами иммунной системы, сообщается, что у всех наблюдаемых было отмечено присутствие *Sneathia*, что позволяет предположить ее возможную роль в воспалительной реакции.

A. Audirac и соавт. было также показано, что *Sneathia u Fusobacterium spp.* могут вызывать модификацию экспрессии цитокинов в микроокружении шейки матки, поддерживая прогрессирующую дисплазию, опосредованно повышая уровни IL-4 и TGF-β1 либо напрямую воздействуя на звенья сигнального пути E-кадгерин/β-катенин в цервикальных ВПЧ-инфицированных клетках, что приводит к активации фактора транскрипции NF-κB в ядрах [29].

Итак, исследования последних лет были посвящены изучению значения изменений не только воспалительных медиаторов, но и вагинального микробиома, сопутствующего инфицированию ВПЧ, а также поиску предикторов регресса или прогрессирующей цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

**Цервиковагинальный микробиом у здоровых женщин.** В норме в микробиоме репродуктивного тракта женщин доминируют *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus jensenii*. Данные виды лактобактерий являются продуцентами молочной кислоты, оказывающей протективное воздействие, опосредованное закислением вагинальной среды (pH < 4,5). У женщин европеоидной и азиатской расы, в отличие от женщин негроидной расы, латиноамериканок, в микробиоме влагалища наблюдается доминирование лактобацилл, являющеесяся результатом взаимодействия генетических факторов, которые влияют на иммунитет и метаболические пути, а также культурных и социальных факторов, которые влияют на рутинный образ жизни (питание, гигиена, и пр.) [30]. В то время как в большинстве компартментов организма человека разнообразие микробов считается признаком здоровья, появление новых бактерий во влагалище в статусе доминирующих часто связано с дисбактериозом и другими патологическими процессами. К наиболее часто выявляемым микроорганизмам относятся *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Ureaplasma* и *Megasphaera* — их роль разнообразна и будет рассмотрена ниже.

Цервиковагинальный микробиом является динамически меняющейся системой: под воздействием менструальной крови и колебания половых гормонов наблюдается снижение *Lactobacillus spp.*, но повышение в условиях обогащения цервиковагинальной жидкости железом менструальной крови *G. vaginalis* [31, 32] и *L. Crispatus* (данные метагеномного секвенирования [33]), а также представителей *Streptococcus* и *Anaerococcus* [31]. Однако в нормальных условиях (эубиоз) преобладают бактерии *Lactobacillus* [34], которые поддерживают стабильность микроокружения влагалища и предотвращают колонизацию патогенными и условно-патогенными бактериями, благодаря сохранению низкого уровня pH и выработке бактериостатических и бактерицидных метаболитов (молочная кислота, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, биосурфактанты и бактериоцины), что важно для сохранения цервикального эпителиального барьера, препятствующего проникновению патогенов, в частности ВПЧ, в базальные кератиноциты [35].

Поскольку вагинальный микробиом принимает непосредственное участие в модуляции иммунного ответа нижних отделов женской репродуктивной системы, существует предположение о конкордантном, потенцирующем действии влагалищного дисбио-

за и прогрессирования дисплазии шейки матки [21]. В свою очередь ряд модифицируемых и немодифицируемых факторов оказывает непосредственное влияние на формирование и поддержание микробиома влагалища, в первую очередь это этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, образ жизни и диета, особенности гигиены, наличие генитальных инфекций, применение антибиотиков, сексуальная активность и эстрогеновый статус [36].

Отсутствие флюктуации половых гормонов обеспечивает стабильность влагалищного микробиома — этим можно объяснить снижение заболеваемости и частоты рецидивов БВ при приеме комбинированных оральных контрацептивов [37, 38].

#### Изменение микробиома под воздействием ВПЧ.

Было показано, что ВПЧ-инфекция поддерживает защелачивание среды влагалища и реализацию других звеньев патологического круга прогрессирования дисплазии шейки матки [28, 39]. Персистирующая ВПЧ-инфекция может влиять на микроокружение шейки матки, пролиферацию клеток, ангиогенез и дифференцировку тканей. Кроме того, A. Lebeau и соавт. [40] свыше восьми лет наблюдали более 6 тыс. пациентов для изучения воздействия ВПЧ-инфекции на течение БВ. Применяя многочисленные анализы пациентов, исследуя культуры клеточных линий и образцы трансгенных мышей, авторы обнаружили, что подавление сигнальных путей NF-κB и Wnt/β-катенина из-за персистирующей ВПЧ-инфекции может привести к ингибированию большинства антимикробных пептидов, таких как S100A7, SLPI, элафин, HD6, HβD2 и HD5, и ослабляет TNF-α/LPS. Поскольку несколько антимикробных пептидов являются источником аминокислот для выживания *Lactobacillus*, было отмечено выраженное снижение их концентрации. Таким образом, можно говорить о том, что ускользание ВПЧ из-под иммунного надзора приводит к вагинальному дисбиозу.

**Взаимосвязь бактериального вагиноза с дисплазией и РШМ.** Бактериальный вагиноз представляет собой дисбактериоз микроокружения влагалища и биопленок микробиома, коррелирующий со снижением количества *Lactobacillus* spp. и преобладанием микроаэрофильных бактерий (например, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus*). В ряде исследований было показано, что у женщин с БВ повышен риск инфицирования ВПЧ, снижен его клиренс и повышена частота персистенции и, как следствие, прогрессирования дисплазии [41].

Изменение микрофлоры влагалища, характерное для БВ, часто ассоциировано с прогрессированием дисплазии и РШМ [42]. Полученные в ряде исследований результаты свидетельствуют о том, что БВ в совокупности с ВПЧ-инфекцией значительно увеличивал риск развития LSIL/HSIL [35]. Одним из возможных объяснений такой связи является характерная для БВ-ассоциированных бактерий продукция нитрозаминов, обладающих проканцерогенным эффектом и ответственных за специфический запах, характерный для БВ. Было показано *in vivo*, что нейтрализовать нитрозамины способны лактобактерии [43]. Более того, бактерии, ассоциированные с БВ, могут вызывать провоспалительный ответ с повышенным уровнем IL-8, IL-1α, IL-1β, гамма-интерферона, фактора некроза опухоли альфа и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего

фактора по сравнению с бактериями, характерными для нормальной микрофлоры влагалища. Провоспалительное состояние способно вызывать клеточное повреждение и повышать онкогенный потенциал ВПЧ. А. *vaginae* нарушает рост эукариотических клеток, индуцирует апоптоз В-лимфоцитов и ингибирует хемотаксис [43]. Дополнительным фактором, который предрасполагает к персистенции ВПЧ при БВ, являются биопленки, характерные для *G. vaginalis* [44]. Примечательно, что гарднерелла может способствовать персистенции ВПЧ, секретируя фермент сиалидазу, участвующий в формировании биопленок [44, 45]. Исследования также продемонстрировали иммуносупрессивные эффекты при снижении уровня индуцируемого гамма-интерфероном белка 10 и растворимого ингибитора лейкоцитарной протеазы у женщин с БВ [10].

При лечении женщин с БВ традиционно используются антибиотики, такие как метронидазол и клиндамицин, после которых не всегда происходит реконструкция цервикагинальной области *Lactobacillus* spp. [35], что впоследствии может привести к рецидиву. После перорального лечения метронидазолом отмечаются высокие показатели рецидивов БВ [46]. Более того, терапия антибиотиками связана с определенными побочными эффектами [47] и не всегда эффективна из-за присутствия резистентных штаммов [48]. В этом контексте появление новых терапевтических стратегий, а именно применение пробиотиков, может помочь улучшить результаты лечения.

В последнее время бактериотерапия стала многообещающей платформой лечения рака. Одними из наиболее распространенных представителей бактериотерапии являются пробиотики. Пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [47]. Опубликованные за последние годы различные данные подтверждают клиническую значимость пробиотиков в качестве вспомогательного компонента антибиотикотерапии (табл. 1). Пробиотики содержат ряд живых микроорганизмов, которые приносят пользу хозяину. В рационе человека имеется множество источников пробиотиков, таких как кисломолочные продукты (йогурт, сыр и пиво) и преимущественно овощи (капуста и огурцы) [49]. Наиболее распространенными родами пробиотиков в рационе человека являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus*. Кроме того, в настоящее время используются некоторые штаммы, принадлежащие *Bacillus* и *Saccharomyces* [50].

Опубликованы исследования, связывающие применение пробиотиков с элиминацией ВПЧ [35]. В различных работах оценивалась эффективность пробиотиков на клеточных линиях РШМ. Например, Wang и соавт. сообщили о влиянии *L. Crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* на клетки CaSki [58] и о том, что эти представители могут ингибировать пролиферацию клеток РШМ посредством регуляции онкогенов ВПЧ и генов, связанных с клеточным циклом. Исследование T. Sungur и соавт. показало, что *L. gasseri* посредством своих экзополисахаридов может стимулировать апоптоз в клетках HeLa. Кроме того, *L. gasseri* может влиять на противовоспалительное действие клеток HeLa за счет снижения TNF-α и увеличения цитокина IL-10 [59]. K. Pawar и соавт. [60] обнаружили, что бесклеточные супернатанты культур 12 видов *Lactobacillus* spp. из разных микроокружений напоминали ингибиторы ВПЧ 16 и 18, восстанавливая

**Таблица 1. Основные клинические исследования, в которых изучалось использование пробиотиков для лечения бактериального вагиноза, инфекции ВПЧ и аномальной цитологии шейки матки**

**Table 1. Key clinical studies that have examined the use of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis, HPV infection, and abnormal cervical cytology**

Ссылка Link	Лечение Treatment	Характеристики исследования Study characteristics	Основные результаты Main results
Hezczo et al., 2015 [51]	Метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней вместе с пероральным пробиотическим препаратом (prOVag®), содержащим <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> и <i>L. gasseri</i> , 2 раза в день в течение 10 дней Metronidazole 500 mg orally twice daily for 7 days together with an oral probiotic preparation (prOVag®) containing <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> and <i>L. gasseri</i> twice daily for 10 days	578 участников (118 получали антибиотик вместе с prOVag и 241 получал антибиотик вместе с плацебо). Пациенты, набранные из девяти частных гинекологических клиник Польши. В исследование были включены женщины с рецидивирующим БВ/АВ в анамнезе и с присутствующими симптомами, прошедшие пять обследований 578 participants (118 received antibiotic plus prOVag and 241 received antibiotic plus placebo). Patients recruited from nine private gynecological clinics in Poland. The study included women with a history of recurrent BV/AV and presenting symptoms who underwent five examinations	Лечение пробиотиками удлиняло время до клинического рецидива. Среднее время до рецидива БВ/АВ составило 71,4 дня для женщин, получавших prOVag, и 47,3 дня для группы плацебо ( $p = 0,0125$ ). Микробиологически подтвержденные пациенты с БВ/АВ на пятом визите встречались значительно реже в группе prOVag ( $p = 0,04632$ ). По шкале Ньюджента были достигнуты статистически значимые различия между визитами I и III, I и IV и IV и V для группы prOVag. Для субъектов, принимавших плацебо, различия были обнаружены только между визитами I и III, III и IV Treatment with probiotics prolonged the time to clinical relapse. The mean time to BV/AV relapse was 71.4 days for women receiving prOVag and 47.3 days for placebo ( $p = 0.0125$ ). Microbiologically confirmed patients with BV/AV at the fifth visit were significantly less common in the prOVag group ( $p = 0.04632$ ). The Nugent score achieved statistically significant differences between visits I and III, I and IV, and IV and V for the prOVag group. For subjects taking placebo, differences were found only between visits I and III, III and IV
Recine et al., 2016 [52]	Метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней вместе с вагинальными таблетками <i>L. rhamnosus</i> BMX 54 (НОРМОГИН®). Введение пробиотика происходило 1 раз в день в течение 10 дней, 2 раза в неделю в течение 15 дней и 1 раз каждые 5 дней в течение 7 мес. Metronidazole orally 500 mg 2 times a day for 7 days together with vaginal tablets <i>L. rhamnosus</i> BMX 54 (NORMOGYN®). The probiotic was administered once a day for 10 days, 2 times a week for 15 days, and once every 5 days for 7 months.	250 участников (группа А: 125 женщин, получавших только метронидазол, и группа Б: 125 пациенток, получавших антибиотик вместе с пробиотиком). Женщины, сексуально активные, небеременные и с диагнозом БВ, были набраны в Римском университете. Состояние пациенток оценивалось через 2, 6 и 9 мес. 250 participants (Group A: 125 women who received metronidazole alone, and Group B: 125 patients who received an antibiotic plus a probiotic). Women, sexually active, non-pregnant and diagnosed with BV, were recruited at the University of Rome. The condition of the patients was assessed after 2, 6 and 9 months	Через 2 мес. лечения у 90,4% пациенток группы Б наблюдалась клиническая ремиссия БВ по сравнению с 79,4% пациенток группы А ( $p = 0,014$ ). Через 6 мес. физиологическая микробиота влагалища была обнаружена у 74,6% участниц группы Б по сравнению с 25,4% женщин группы А ( $p < 0,0001$ ). Через 9 мес. здоровая микробиота наблюдалась у 79,7% пациенток группы Б по сравнению с 20,3% в группе А ( $p < 0,001$ ). рН влагалища был значительно выше в группе А по сравнению с группой Б через 6 месяцев ( $p = 0,034$ ) и через 9 мес. ( $p < 0,001$ ) наблюдения After 2 months of treatment, 90.4% of patients in group B experienced clinical remission of BV compared with 79.4% of patients in group A ( $p = 0.014$ ). After 6 months, physiological vaginal microbiota was detected in 74.6% of group B participants compared to 25.4% of group A women ( $p < 0.0001$ ). After 9 months, a healthy microbiota was observed in 79.7% of patients in group B compared to 20.3% in group A ( $p < 0.001$ ). Vaginal pH was significantly higher in group A compared to group B at 6 months ( $p = 0.034$ ) and 9 months ( $p < 0.001$ ) follow-up
Laue et al., 2018 [53]	500 мг метронидазола перорально 2 раза в день в течение 7 дней вместе с 125 г йогуртового напитка 2 раза в день в течение 4 недель. Йогуртовый напиток ( <i>verum</i> ) содержал <i>L. crispatus</i> LbV, <i>L. gasseri</i> LbV, <i>L. jensenii</i> LbV и <i>L. rhamnosus</i> LbV 500 mg metronidazole orally twice daily for 7 days along with 125 g yoghurt drink twice daily for 4 weeks. Yoghurt drink ( <i>verum</i> ) contained <i>L. crispatus</i> LbV, <i>L. gasseri</i> LbV, <i>L. jensenii</i> LbV and <i>L. rhamnosus</i> LbV	36 участников были случайным образом распределены в группу метронидазола плюс пробиотик ( $n = 18$ ) или группу метронидазола плюс плацебо ( $n = 18$ ). Женщины, у которых впервые был диагностирован БВ, были набраны из региона Шлезвиг-Гольштейн в Германии 36 participants were randomly assigned to the metronidazole plus probiotic group ( $n = 18$ ) or the metronidazole plus placebo group ( $n = 18$ ). Women newly diagnosed with BV were recruited from the Schleswig-Holstein region of Germany	После вмешательства у всех женщин, получавших антибиотик плюс пробиотики, наблюдалось выздоровление от БВ, в то время как у 35,3% пациенток, получавших антибиотик плюс плацебо, состояние оставалось в соответствии с критериями Амселя ( $p = 0,018$ ). Показатель Амселя снизился на $3,41 \pm 0,71$ в группе пробиотиков по сравнению с $1,94 \pm 1,95$ в группе плацебо ( $p = 0,037$ ). Показатель Нуджента снизился на $4,65 \pm 2,85$ для субъектов, принимавших пробиотики, по сравнению с $2,82 \pm 3,59$ для группы плацебо ( $p = 0,158$ ) After the intervention, all women receiving antibiotic plus probiotics recovered from BV, while 35.3% of women receiving antibiotic plus placebo remained within the Amsel criteria ( $p = 0.018$ ). The Amsel score decreased by $3.41 \pm 0.71$ in the probiotic group compared with $1.94 \pm 1.95$ in the placebo group ( $p = 0.037$ ). The Nugent score decreased by $4.65 \pm 2.85$ for subjects taking probiotics compared to $2.82 \pm 3.59$ for the placebo group ( $p = 0.158$ )

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continued

Ссылка Link	Лечение Treatment	Характеристики исследования Study characteristics	Основные результаты Main results
Verdenelli et al., 2016 [54]	Вагинальные суппозитории SYNBIO® gin, содержащие <i>L. rhamnosus</i> IMC 501 и <i>L. paracasei</i> IMC 502, 1 раз в день в течение 7 дней Vaginal suppositories SYNBIO® gin containing <i>L. rhamnosus</i> IMC 501 and <i>L. paracasei</i> IMC 502, 1 time per day for 7 days	В исследование были включены 35 практически здоровых женщин из Италии. Оценки проводились трижды: до лечения, сразу после лечения и через 21 день после лечения The study included 35 apparently healthy women from Italy. Assessments were conducted three times: before treatment, immediately after treatment, and 21 days after treatment	После лечения 50% женщин с промежуточным показателем Ньюджента вернулись к нормальному состоянию. Не было выявлено существенных различий в pH влагалища при сравнении временных точек до и после лечения. После введения гина SYNBIO у <i>L. rhamnosus</i> IMC 501 и <i>L. paracasei</i> IMC 502 наблюдалось увеличение численности вагинальной микрофлоры, которая медленно снижалась в течение следующего 21 дня After treatment, 50% of women with an intermediate Nugent score returned to normal. There were no significant differences in vaginal pH when comparing time points before and after treatment. After administration of SYNBIO, <i>L. rhamnosus</i> IMC 501 and <i>L. paracasei</i> IMC 502 showed an increase in vaginal microbiota, which slowly decreased over the next 21 days
Tomusiak et al., 2015 [55]	Вагинальные капсулы InVag®, содержащие <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> и <i>L. gasseri</i> , 1 раз в день в течение 7 дней InVag® vaginal capsules containing <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> and <i>L. gasseri</i> , 1 time per day for 7 days	В исследование были включены 160 женщин европейского происхождения с дисбиотичным вагинальным микробиомом. Пациенты были случайным образом распределены либо в группу, получавшую препарат InVag, либо в группу плацебо. В исследование были включены четыре посещения. Оценки проводились во время визитов I, III и IV The study included 160 women of European descent with a dysbiotic vaginal microbiome. Patients were randomly assigned to either the InVag group or the placebo group. Four visits were included in the study. Assessments were conducted during Visits I, III and IV	У субъектов InVag наблюдалось значительное снижение pH влагалища между посещениями I и III ( $p < 0,0016$ ) и визитами I и IV ( $p < 0,0001$ ). Для пациентов, принимавших плацебо, различия не были значимыми. В группе InVag показатель Ньюджента значительно снизился от посещений с I по III ( $p = 0,0001$ ), с I по IV ( $p < 0,0001$ ) и с III по IV ( $p = 0,0238$ ). В группе плацебо показатель Ньюджента также значительно снизился от посещений с I по III ( $p < 0,0001$ ) и с I по IV ( $p = 0,0002$ ). Однако посещения III и IV существенно не отличались друг от друга. У субъектов InVag значительно увеличилось количество <i>L. plantarum</i> и <i>L. fermentum</i> в вагинальной микрофлоре (примерно в 1 тыс. раз при третьем посещении), и их уровни медленно снижались до IV посещения. У пациентов, принимавших плацебо, <i>L. plantarum</i> и <i>L. fermentum</i> увеличивались гораздо медленнее (примерно в 10 раз при IV посещении). Было подтверждено, что <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. gasseri</i> 57C присутствуют на вагинальном эпителии у 82% участниц InVag при III посещении и у 47,5% при IV посещении InVag subjects experienced a significant decrease in vaginal pH between Visits I and III ( $p < 0.0016$ ) and Visits I and IV ( $p < 0.0001$ ). For patients taking placebo, the differences were not significant. In the InVag group, Nugent score decreased significantly from visits I to III ( $p = 0.0001$ ), I to IV ( $p < 0.0001$ ), and III to IV ( $p = 0.0238$ ). In the placebo group, Nugent's score also decreased significantly from visits I to III ( $p < 0.0001$ ) and visits I to IV ( $p = 0.0002$ ). However, visits III and IV were not significantly different from each other. InVag subjects had significantly increased amounts of <i>L. plantarum</i> and <i>L. fermentum</i> in the vaginal microbiota (approximately 1k-fold at visit 3), and their levels slowly decreased until visit IV. In patients taking placebo, <i>L. plantarum</i> and <i>L. ermentum</i> increased much more slowly (approximately 10-fold at visit IV). It was confirmed that <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. gasseri</i> 57C are present on the vaginal epithelium in 82% of InVag participants at visit III and in 47.5% at visit IV
Palma et al., 2018 [56]	Метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или флуконазол по 150 мг ежедневно в течение 2 дней подряд вместе с вагинальными таблетками <i>L. rhamnosus</i> BMX 54 в течение 3 мес. (краткосрочное применение) или 6 мес. (долгосрочное применение) Metronidazole 500 mg 2 times a day for 7 days or fluconazole 150 mg daily for 2 days in a row together with <i>L. rhamnosus</i> BMX 54 vaginal tablets for 3 months (short-term use) or 6 months (long-term use)	117 субъектов были случайным образом распределены для краткосрочного применения пробиотиков (группа 1, $n = 60$ ) или для длительного применения <i>Lactobacilli</i> (группа 2, $n = 57$ ) в Римском университете. В исследование были включены женщины с диагнозом ВВК/БВ в сочетании с ВПЧ-инфекцией / цитологическими отклонениями. Оценки проводились до лечения, а также через 3, 6 и 9 мес. после вмешательства 117 subjects were randomly assigned to short-term probiotic supplementation (group 1, $n = 60$ ) or long-term <i>Lactobacilli</i> supplementation (group 2, $n = 57$ ) at the University of Rome. The study included women diagnosed with VVC/BV in combination with HPV infection/cytological abnormalities. Assessments were completed pre-treatment and 3, 6 and 9 months post-intervention.	Через 3 мес. после лечения статистически значимых различий между первой и второй группами не обнаружено. Через 9 мес. у 79,4% пациентов, принимавших длительно пробиотик, цитологическая картина нормализовалась против 37,5% в первой группе ( $p = 0,041$ ). Через 9 мес. 11,6% женщин из первой группы излечились от ВПЧ-инфекции в сравнении с 31,2% из второй группы ( $p = 0,044$ ) 3 months after treatment, no statistically significant differences were found between the first and second groups. After 9 months, in 79.4% of patients who took the probiotic long-term, the cytological picture returned to normal versus 37.5% in the first group ( $p = 0.041$ ). After 9 months, 11.6% of women from the first group were cured of HPV infection compared to 31.2% from the second group ( $p = 0.044$ )

Таблица 1. Окончание

Table 1. End

Ссылка Link	Лечение Treatment	Характеристики исследования Study characteristics	Основные результаты Main results
Verhoeven et al., 2012 [57]	Ежедневное употребление коммерчески доступного пробиотического напитка (Yakult), содержащего <i>L. casei Shirota</i> , в течение периода исследования (6 мес.) Daily consumption of a commercially available probiotic drink (Yakult) containing <i>L. casei Shirota</i> during the study period (6 months)	54 ВПЧ+ женщины с LSIL были распределены в группу, получавшую пробиотики, или в контрольную группу. Исследование было разработано в Университете Антверпена, Бельгия. Оценки проводились при входе в исследование ( $t_1$ ), через 3 мес. ( $t_2$ ) и через 6 мес. после (окончание исследования, $t_3$ ) 54 HPV+ women with LSIL were assigned to a probiotic group or a control group. The study was developed at the University of Antwerp, Belgium. Assessments were conducted at study entry ( $t_1$ ), 3 months ( $t_2$ ), and 6 months after (end of study, $t_3$ )	Цитологическая картина нормализовалась у 60% пациентов, принимавших пробиотики, и у 30,7% пациентов из контрольной группы ( $p = 0,047$ ). Через 3 мес. 16% участников, принимавших пробиотики, излечились от ВПЧ-инфекции против 7,7% женщин из контрольной группы ( $p = 0,13$ ). Через 6 мес. 29,2% принимавших пробиотики излечились от инфекции ВПЧ по сравнению с 19,2% контрольной группы ( $p = 0,41$ ) The cytological picture was normalized in 60% of patients taking probiotics and in 30.7% of patients in the control group ( $p = 0.047$ ). After 3 months, 16% of participants taking probiotics were cured of HPV infection versus 7.7% of women in the control group ( $p = 0.13$ ). At 6 months, 29.2% of those taking probiotics were cleared of HPV infection compared to 19.2% of the control group ( $p = 0.41$ )

Примечание. БВ — бактериальный вагиноз; АВ — аэробный вагинит; ВВК — вульвовагинальный кандидоз  
Note. BV — bacterial vaginosis; AB — aerobic vaginitis; VVC — vulvovaginal candidiasis.

Е-кадгерин и подавляя активность матриксной металлопротеиназы 9. Другой штамм, *Bifidobacterium Teenis* SPM1005-A, ингибирует экспрессию онкогенов E6 и E7 в клетках SiHa [61]. Также в доклинических исследованиях было отмечено снижение продукции мРНК E6 и E7 ВПЧ при культивировании клеточной линии SiHa, инфицированной ВПЧ-16, совместно с *Bifidobacterium Teenagelis*. Исследования *in vitro* показали, что комбинация *L. gasseri* и *L. Crispatus* оказывает цитотоксический эффект на клетки РШМ HeLa, инфицированные ВПЧ-18, однако данный эффект не наблюдается в нормальных клеточных линиях шейки матки [62].

В исследованиях также получен запланированный клинический эффект, что объясняется рядом гипотез (табл. 2) Во-первых, увеличение количества пробиотических штаммов во влагалище может предотвращать и подавлять активность инфекции ВПЧ, конкурируя за пространство или питание и высвобождая несколько ингибирующих факторов, таких как молочная кислота, бактериоцины, биосурфактанты и молекулы агрегации. Кислая среда предотвращает инвазию и активную колонизацию патогенами [63]. Во-вторых, стимуляция собственного иммунного ответа является основным механизмом борьбы с вирусными инфекциями [64]. И наконец, прямая элиминация вирусов происходит посредством секреции специфических метаболитов [65].

Также в настоящее время сообщается, что пробиотики могут использоваться в качестве дополнительного средства для усиления или модуляции других диагностических и терапевтических методов. Предыдущие исследования показали, что использование пробиотических добавок может уменьшить побочные эффекты или токсичность химиотерапии [71]. Например, цисплатин является эффективным методом лечения, но при этом оказывает побочное токсическое воздействие на нормальные клетки и ткани. D. Negi и др. [67] сочетали цисплатин с пессариями с пробиотиками (*Lactobacillus rhamnosus*) на вагинальной мышиной модели. Они обнаружили лучший результат с меньшим количеством побочных эффектов цисплатина и уменьшением объема опухоли в группе, получавшей лечение. Таким образом,

можно говорить о перспективе сочетания пробиотиков и химиопрепаратов как о новом подходе во вспомогательной терапии.

Представленные выше исследования косвенно свидетельствуют о том, что в перспективе модификация состава цервиковагинальной микрофлоры с помощью пробиотиков может стать частью профилактики РШМ, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

**Аэробный вагинит.** В проспективное исследование «случай — контроль» O. Plisko и соавт. были включены 112 пациенток с дисплазией (31 — CIN I, 57 — CIN II, 21 — CIN III, 1 — микроинвазивный РШМ) и с умеренными или выраженными клиническими проявлениями аэробного вагинита; 118 женщин составили группу контроля; возраст наблюдаемых — 19–59 лет [72]. Авторами было показано, что данный дисбиоз чаще, чем БВ, сопровождал изменения эпителия, соответствующие CIN II+, чем CIN I ( $p = 0,013$ ), а также что при дисплазии шейки матки чаще, чем в группе контроля, было отмечено защелачивание среды (53/110 vs 30/118, 48,2% vs 25,4%,  $p < 0,0001$ ).

**Взаимосвязь хламидийной инфекции с дисплазией и РШМ.** Среди инфекций, передающихся половым путем, больше всего данных о связи с ВПЧ и дисплазией шейки матки имеется в отношении *S. Trachomatis*. Хламидии вызывают хроническое воспаление с последующим повреждением эпителия шейки матки, повышая восприимчивость к ВПЧ-инфекции. И хламидии, и ВПЧ являются внутриклеточными патогенами, способными взаимодействовать с врожденным иммунитетом и продуктами клеточного метаболизма, что может приводить к нарушениям механизмов регуляции пролиферации клеток влагалищного эпителия. Хламидийная инфекция вызывает повреждение слизистого барьера, может нарушать иммунный ответ и клиренс ВПЧ, приводить к воспалению, снижению популяции эффекторных Т-клеток, активации дендритных клеток, продукции провоспалительных цитокинов/хемокинов и изменениям в регуляторных Т-клетках (Treg), приводящим к персистенции вируса. Более того, хламидийная инфекция вызывает хрони-

**Таблица 2. Новые подходы к использованию бактерий в лечении РШМ**

Table 2. New approaches to the use of bacteria in the treatment of cervical cancer

Исследования Research	Участники Participants	Пробиотики Probiotics	Форма и режим применения Form and mode of application	Полученные результаты Results
Sun и др. (2022) [66]	200 женщин, инфицированных ВПЧ (90 — контрольная группа, 110 — исследовательская группа) 200 women infected with HPV (90 control group, 110 study group)	Лацидофилин + rhIFN- $\alpha$ 2b Lacidophilin + rhIFN- $\alpha$ 2b	Вагинальные капсулы Vaginal capsules	Повышение частоты элиминации ВПЧ, ускоренное достижение эубиоза при терапии с пробиотиком Increased HPV elimination rate, accelerated achievement of eubiosis during probiotic therapy
Palma и др. (2018) [56]	117 женщин (БВ или вагинит с сопутствующей инфекцией ВПЧ) 117 women (BV or vaginitis with concomitant HPV infection)	<i>L. rhamnosus</i> (после лечения метронидазолом в течение 7 дней или флуконазолом в течение 2 дней подряд) <i>L. rhamnosus</i> (after treatment with metronidazole for 7 days or fluconazole for 2 consecutive days)	Вагинальные таблетки, кратковременный (3 мес.) и долгосрочный (6 мес.) курсы, период наблюдения 9–30 мес. Vaginal tablets, short-term (3 months) and long-term (6 months) courses, observation period 9–30 months	Нормализация цитологической картины в группе, длительно принимавшей вагинальные пробиотики, повышение клиренса ВПЧ Normalization of the cytological picture in the group taking vaginal probiotics for a long time, increasing HPV clearance
Negi D. и др. (2020) [67]	Модель мыши с РШМ Mouse model with CC	<i>L. rhamnosus</i> + пессарии, нагруженные цисплатином <i>L. rhamnosus</i> + pessaries loaded with cisplatin	Вагинальные пессарии Vaginal pessaries	Уменьшает объем опухоли у мышей с ХК и имеет низкий побочный эффект цисплатина Reduces tumor volume in mice with CC and has low side effects of cisplatin
Haghighi и др. (2022) [68]	Мышиная модель с РШМ Mouse model with cervical cancer	<i>L. casei</i> в сочетании $\alpha$ -GalCer <i>L. casei</i> combined with $\alpha$ -GalCer	Термически убитые экстракты <i>L. casei</i> и $\alpha$ -GalCer (подкожные инъекции) Heat-killed <i>L. casei</i> and $\alpha$ -GalCer extracts (subcutaneous injections)	Снижение уровня IL-4 и TGF- $\beta$ . Показана эффективность лечения РШМ на модели Decreased levels of IL-4 and TGF- $\beta$ . The effectiveness of cervical cancer treatment on the model has been demonstrated
Linn и др. (2019) [69]	57 пациентов с диареей, ассоциированной с лучевой терапией по поводу РШМ 57 patients with diarrhea associated with radiation therapy for CC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 и <i>Bifidobacterium Animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 and <i>Bifidobacterium Animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	Капсула для перорального применения (Биогурт®) Oral capsule (Biogurt®)	Симптомы диареи значительно уменьшились Symptoms of diarrhea decreased significantly
Le-Sagie и др. (2019) [70]	5 пациентов с рецидивирующим БВ 5 patients with recurrent BV	Трансплантация вагинальной микробиоты Vaginal microbiota transplantation	Вагинальная жидкость от доноров Vaginal fluid from donors	У 4 пациенток достигнуто улучшение (регресс симптомов, нормализация показателя Амселя и объема выделений) In 4 patients, improvement was achieved (regression of symptoms, normalization of the Amsel index and volume of discharge)

ческое воспаление шейки матки и приводит к уменьшению количества антигенпредставляющих клеток нижних отделов половых путей. *S. Trachomatis* высвобождает фактор активности, подобный хламидийной протеазе (CPAF), который разрушает основной комплекс гистосовместимости (МНС), предотвращая презентацию антигена Т-клеткам, ингибирует клеточно-опосредованный иммунитет, индуцирует антиапоптотические факторы и изменяет экспрессию miRs, что ослабляет иммунитет [73].

**Взаимосвязь виroma влагалища с дисплазией и РШМ.** Большая часть имеющихся на настоящее время исследований микробиома женских половых органов посвящена бактериальным сообществам, и гораздо меньше внимания уделено воздействию различных вирусов, за исключением ВПЧ. Определенный интерес представляет взаимосвязь между

влагалищным виромом и различными этапами прогрессирования поражений ШМ. Найдена корреляция между высоким содержанием анелловирусов и папилломавирусов и выявлением LSIL и РШМ. При этом содержание анелловирусов было значительно выше у женщин с РШМ. Более того, преобладание анелловирусов часто сочеталось с низким содержанием лактобактерий и IV типом биоценоза влагалища, в связи с чем было высказано предположение о первоначальной роли анелловирусов в нарушениях влагалищного биоценоза [74]. Эта гипотеза обсуждалась Kaelin и соавт. в исследовании (2022), где взаимосвязь между изменением содержания лактобактерий и выявлением ВПЧ не обнаружилась. При этом было установлено, что именно анелловирусы ассоциированы с воспалительными процессами женских половых органов и низкими уровнями лактобактерий [13].

**Роль дисбиоза в персистенции ВПЧ.** Важно отметить, что в ряде работ получены данные, свидетельствующие о том, что микробиота ВПЧ-положительных женщин характеризуется более высоким разнообразием и снижением относительной численности *Lactobacillus spp.*, а также повышенным рН вагинальной среды.

Помимо общепринятого разделения дисбиозов на аэробный, анаэробный и сочетанный ряд исследований в процессе анализа использует сравнение пяти типов состояний вагинального сообщества (СВС), в каждом из которых доминирует определенный тип микробов [30]: I — с преобладанием *Lactobacillus Crispatus*; II — с преобладанием *Lactobacillus gasseri*; III — с преобладанием *Lactobacillus iners*; IV — с низким количеством *Lactobacillus spp.* и увеличением разнообразия анаэробных бактерий (в том числе *Dialister*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldia*, *Mobiluncus*); V — с преобладанием *Lactobacillus jensenii*. Было отмечено, что в сообществах, в которых доминируют *Lactobacillus spp.* или *Lactobacillus Crispatus* (группа I), наблюдается немного более высокий рН — от 4,4 (в СВС III типа) до 5,0 (в СВС II типа), это позволяет предположить, что данные сообщества имеют возможности буферизации, отличимые от остальных типов с показателями кислой среды [6].

В проведенном S. Wu проспективном контролируемом исследовании было показано, что при повышении выраженности дисплазии увеличивается разнообразие микробиома ( $p < 0,05$ ) [75]. СВС III типа ассоциировано с РШМ ( $n = 9/13$ ) и HSIL ( $n = 14/31$ ). СВС IV типа представляет собой гетерогенную группу, характеризующуюся снижением количества *Lactobacillus spp.* (менее 50%) и увеличением количества строго анаэробных видов (*Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* и *Prevotella*). Для каждой группы идентифицированы микробы-маркеры: *Lactobacillus*, *Xanthobacter*, *Thermus*, *Flavisolibacter*, *Sphingopyxis*, *Sediminibacterium*, *Geobacillus* для LSIL, *Sneathia* для HSIL и *Prevotella*, *Mycoplasma*, *Porphyromonas*, *Megasphaera*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus* для РШМ. В поперечном исследовании Y. Chen и соавт. (229 пациентов 25–69 лет: 51 с LSIL, 23 с HSIL, 9 с РШМ, 68 — группа контроля; выполнено глубокое секвенирование фрагментов гена 16S рРНК (V3–4) с использованием Illumina MiSeq) [17] было показано, что III тип СВС характерен для нормоценоза, ВПЧ-инфекция преобразует структуру вагинального бактериального сообщества из СВС III в СВС IV типа, повышая разнообразие микробного пейзажа за счет анаэробов на фоне увеличения *Prevotella*, *Bacillus*, *Anaerococcus*, *Megasphaera*, *Anaerococcus sneathia* и *Streptococcus*. При LSIL одним из доминирующих микроорганизмов является *Prevotella amnii*. Одним из ключевых выводов исследования было заключение о том, что обеднение пула лактобактерий, повышение рН влагалища и хроническое воспаление гениталий связаны с персистенцией и прогрессированием ВПЧ.

По современным представлениям, персистенция ВПЧ, прогрессирование дисплазии и РШМ связаны не только с активным воспалительным процессом и повышенным рН влагалища, но и со стойким выраженным дисбиозом вследствие утраты лактобактерий [7] (рис. 1).

Схема, представленная на рис. 1, отображает поэтапное изменение эпителия шейки матки от нормального состояния к инвазивному раку шейки матки, а также характерные для каждой цитологической стадии типы бактериальных сообществ. Нормальная цитологическая картина обычно ассоциируется с CST I, II или V, в которых доминирующими видами являются *Lactobacillus* (не-iners) (светло-зеленые палочки). Однако при прогрессировании диспластических изменений шейки матки относительная численность видов *Lactobacillus*, не относящихся к iners, начинает снижаться. Одновременно с этим увеличивается альфа-разнообразие и тип влажной микробиоты меняется на CST III (розовые палочки и круги) или IV (светло-голубые и розовые формы). На нижнем графике также показаны некоторые виды бактерий, увеличение численности которых по результатам нескольких исследований было связано с прогрессированием изменений шейки матки [76].

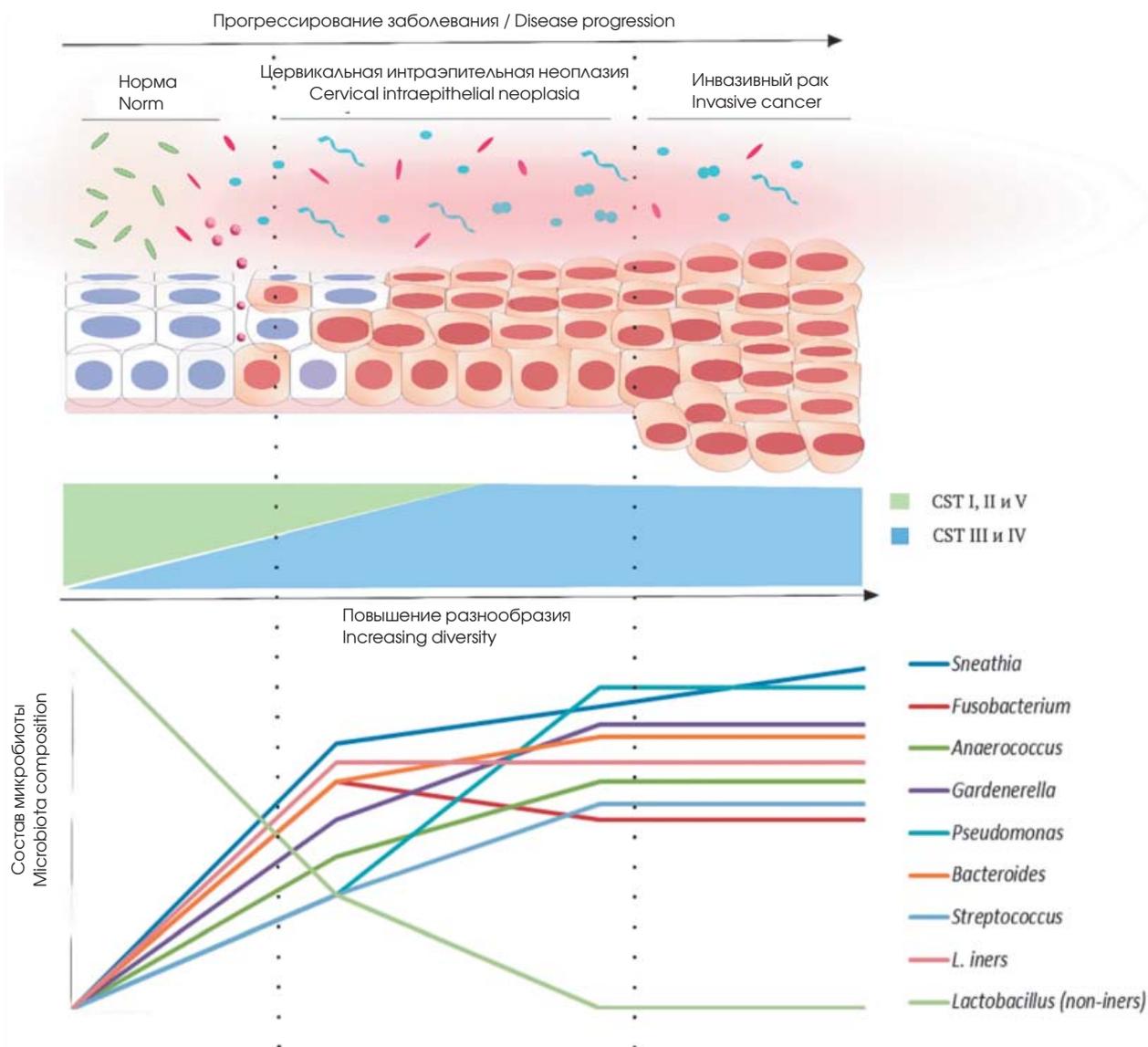
По данным продольного исследования R.M. Brotman и соавт., смещение эубиоза в сторону СВС IV типа предрасполагает к длительной персистенции ВПЧ-инфекции [41]. Аналогичные данные были получены и другими авторами [77].

В многоцентровое поперечное исследование P. Janiewski и соавт. были включены 100 пациенток (51 NILM (20 ВПЧ–, 31 ВПЧ+), 12 LSIL, 27 HSIL, 10 РШМ), у каждой из которых были получены и проанализированы при помощи набора для выделения ДНК (PowerSoil DNA Isolation) два образца: мазок-соскоб с боковых стенок влагалища с использованием системы сбора eSwab, содержащей транспортную среду Эмиса (COPAN Diagnostics, Мурриета, Калифорния), и мазок цервикально-вагинального лаважа (CVL), собранного с использованием 10 мл стерильного 0,9%-ного физиологического раствора [28]. Среди выявленных типов ВПЧ доминировали: 16 (64,6%, 51/79), 45 (21,5%, 21/79), 58 (20,3%, 16/79) и 31 (18,9%, 15/79). Было показано, что в контрольной группе наблюдаемых (NILM, ВПЧ–) значения рН чаще были в пределах нормальных (55,0%, 11/20), при этом у пациентов с дисплазией статистически значимо чаще встречались отклонения ( $p = 0,006$ ): 77,8% (21/27) при HPV+ (NILM), 72,7% (8/11) при LSIL, 92,6% (25/27) при HSIL и 100% (9/9) при РШМ. При дисплазии повышена частота дисбиоза: 67% при LSIL, 56% при HSIL и 80% при РШМ. Следует отметить, что во всех группах получены более высокие концентрации *Sneathia spp.*, а также *Lactobacillus iners* у женщин с ВПЧ-положительным статусом (NILM), с LSIL или HSIL. Также авторам удалось найти новые генерации бактерий (например, *Shuttleworthia*, *Gemella u Olsenella*), наличие которых сопровождало ВПЧ-инфекцию и дисплазию шейки матки (LSIL, HSIL, РШМ) наряду с БВ-ассоциированными бактериями (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Megasphaera*, *Parvimonas*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Sneathia*).

**Роль дисбиоза в прогрессировании ВПЧ-ассоциированных изменений.** Прогрессирование дисплазии и развитие РШМ также связывают с нарушениями состава микробиома влагалища. В 2011 г. исследователями Медицинской школы Университета Мэриленда были установлены пять различных видов вагинальных сообществ (*community state type, CST*), выделенных по принципу наличия или

### Рисунок 1. Распределение типов бактериальных сообществ при прогрессировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Figure 1. Distribution of bacterial community types during progression of cervical intraepithelial neoplasia



отсутствия в них определенных видов лактобактерий. CST I, II и V характеризуются преобладанием *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* соответственно. Для CST III характерно доминирование *L. iners*, а CST IV ассоциирован с дисбиозом и менее стабильным бактериальным составом с низким содержанием лактобацилл [30]. Эта же группа ученых в 2020 г. представила новую классификацию, включившую семь типов и 13 подтипов сообществ [79].

S. Wu и соавт. продемонстрировали, что по мере прогрессирования дисплазии шейки матки состав микроокружения вагинальной микробиоты претерпевает соответствующие изменения. В частности, для групп HSIL и РШМ отмечено снижение *Lactobacillus* и повышение анаэробов (*Prevotella*, *Megasphaera*) [75]. Похожие результаты были получены P. Janiewski ( $p = 0,04$ ), также авторы сообщили о повышении *Lactobacillus iners* у женщин с ВПЧ-положительным статусом, с LSIL и HSIL [28].

P. Janiewski и соавт. идентифицировали *Sneathia* spp. при ВПЧ-инфицировании и дисплазии шейки матки и предложили данных грамтрицательных бактерий в качестве маркера прогрессирования дис-

плазии в РШМ [28]. Однако эти данные неоднозначны: авторы более раннего исследования A. Audirac-Chalifour и соавт. получили данные о взаимосвязи с дисплазией *Sneathia* spp., но не показали взаимосвязи с малигнизацией [79].

C. Guo и соавт. [81] выявили различные микробные сообщества у 149 женщин с разными степенями ВПЧ и SIL. В цервиковагинальном микробиоме (ЦВ) не-*Lactobacillus* преобладал у женщин с SIL по сравнению с ВПЧ-отрицательными и ВПЧ-положительными женщинами без CIN. Содержание *S. oralis* и неклассифицированных единиц открытой таксономии (*unclassified open taxonomy units*, в частности OTU265) различалось в группах пациентов с ВПЧ-положительным статусом и ВПЧ-положительными LSIL. Кроме того, это исследование выявило несколько неклассифицированных OTU, таких как OTU880, OTU893 и OTU883, преобладающих в группе ВПЧ-положительных HSIL. M. Usyk и соавт. [82] в продольном исследовании оценили цервиковагинальный микробиом у 273 женщин, инфицированных ВПЧ ВКР, и прогрессирование опухоли после двух посещений. Они кластеризовали выявленные микро-

биомы в четыре CST: два CST, связанные с *L. iners* и *L. Crispatus*, один кластер, содержащий высокие уровни *G. vaginalis*, и другие CST без значимой группы. *L. iners* ассоциировался с клиренсом ВПЧ, тогда как *G. vaginalis* коррелировал с прогрессированием CIN II после первого посещения. Два частых возбудителя БВ, *Prevotella amnii* и *Anaerococcus prevotii*, связаны с прогрессированием заболевания во время второго посещения. *L. iners* могут выполнять две противоположные функции в шейно-вагинальном микроокружении: одна может способствовать укреплению здоровья, а другая связана с дисбиозом и восприимчивостью к CIN [83]. Например, Н.У. Oh и соавт. [84] выявили высокую численность *L. Crispatus* при слабовыраженной CIN, тогда как *L. iners* доминировала при умеренной CIN.

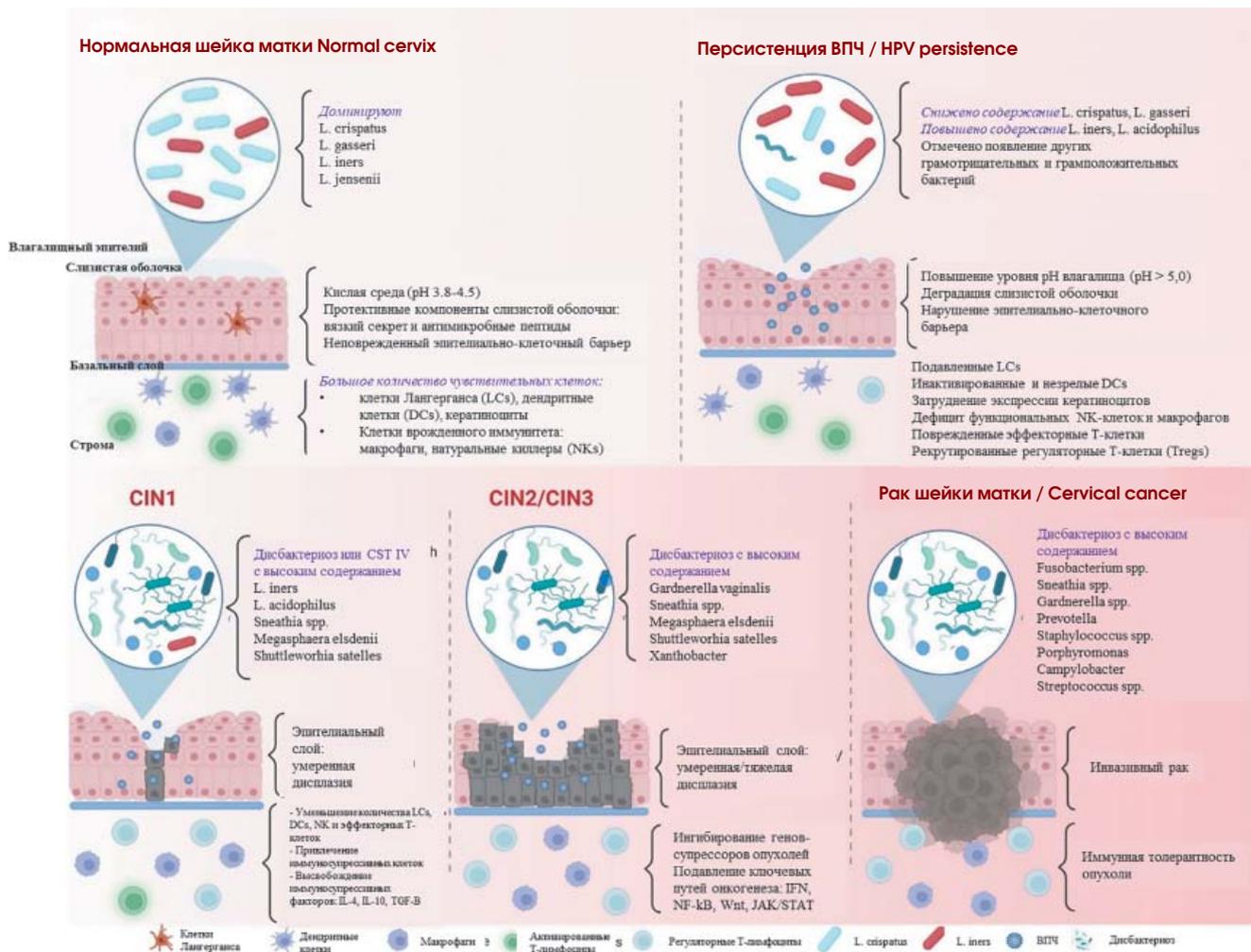
Что касается инвазивного РШМ (иРШМ), влияние микробных сообществ также наблюдалось в нескольких исследованиях (табл. 1). Audirac-Chalifour и соавт. [79] обсуждали динамику ЦВМ в зависимости от статуса ВПЧ и поражений неоплазией шейки матки. ЦВМ с доминантным *L. Crispatus* трансформировались в *L. Iners* после инфицирования ВПЧ. При CIN наиболее многочисленными были *Sneathia* и *Fusobacterium* spp., что сопровождалось

повышением противовоспалительных цитокинов (IL-4 и TGF-β1). Авторами сделан вывод о том, что *Fusobacterium* spp. может играть роль в смещении иммунитета Th1 на Th2 или оказывать прямое влияние на сигнальный путь E-кадгерин/β-катенин в инфицированных клетках. Однако этот вывод отличался от результатов Wu и соавт. [75], показавших, что *Fusobacterium* не является высокоточным прогностическим маркером РШМ, хотя численность этих бактерий была самой высокой среди групп. Авторы полагают, что потенциальными маркерами РШМ являются *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Campylobacter*. В целом же требуется дальнейшее изучение ЦВМ при РШМ у пациентов с различными статусами ВПЧ.

Все более важной областью исследований рака в последнее время становится мультиомика. Было проведено несколько омиксных исследований, которые способствовали различному пониманию основного механизма сложного взаимодействия между РШМ и ЦВМ. Z.E. Phan и соавт. [85] изучили метаболический и метагеномный профиль ЦВМ 78 женщин в Аризоне. Изменения метаболизма аминокислот и нуклеотидов были выявлены в нелактобактериальных сообществах и при дисплазии высокой степени. Отмечено, что при РШМ характерно преобла-

**Рисунок 2.** Процессы прогрессирования дисплазии, инициируемые и поддерживаемые вследствие дисбиоза в цервиковагинальной среде (адаптировано с изменениями по H.D.T. Nguyen) (80)

**Figure 2.** Processes of dysplasia progression initiated and maintained due to dysbiosis in the cervicovaginal microenvironment (adapted with modifications from H.D.T. Nguyen) (80)



дание метаболитов: 3-гидроксибутират, эйкозеноат и олеат/вакцинат [85]. В другом мультиомном исследовании также показано, что пипекولات и дезоксикарнитин в значительной степени связаны с дисбактериозом влагалища при ВПЧ-инфекции. В частности, 3-гидроксибутират был тесно связан с высокой численностью *Streptococcus*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Atopobium* и *Sneathia* [86].

## Выводы

На данный момент имеется множество подтверждений ассоциации различных изменений влагалищного микробиома с персистенцией ВПЧ и прогрессированием цервикальной неоплазии. Так, получены убедительные данные о том, что при прогрессировании дисплазии шейки матки наблюдается нарушение эубиоза за счет менее благоприятного профиля микробиома с преобладанием *Sneathia* и *Delftia* (представители сообществ типов IV и II) и смещения гомеостаза регуляторных цитокиновых путей в сторону гиперэкспрессии и поддержания хронического воспаления.

## Литература/References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–249.
- Arbyn M., Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17: 1085–1091.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68: 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Singh. D., Vignat. J., Lorenzoni V. et al. Global Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2020: A Baseline Analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob. Health.* 2023; 11: e197–e206.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; Suppl. S2 (110): S4–S7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045
- Gardella B., Pasquali M.F., La Verde M. et al. The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 13 (23): 7174. DOI: 10.3390/ijms23137174
- Carter K.A., Srinivasan S., Fiedler T.L. et al. Vaginal Bacteria and Risk of Incident and Persistent Infection With High-Risk Subtypes of Human Papillomavirus: A Cohort Study Among Kenyan Women. *Sex Transm Dis.* 2021; 7 (48): 499–507. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001343
- McBride A.A. Human Papillomaviruses: Diversity, Infection and Host Interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 20: 95–108.
- Bzhalava D., Eklund C., Dillner J. International Standardization and Classification of Human Papillomavirus Types. *Virology.* 2015; 476: 341–344.
- Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research.* 2017; 179: 168–182. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
- Shanmugasundaram S., You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses* 2017; 9: 229.
- Ковчур П.И., Бахлаев И.Е. Рак шейки матки: пособие для врачей. 2-е изд., доп. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2011: 160. [Kovchur P.I., Bakhlaev I.E. Cervical cancer: a manual for doctors. 2nd ed., add. Petrozavodsk: PetrGU Publishing House, 2011: 160. (In Russ.).]
- Kaelin E.A., Skidmore P.T., Łaniewski P. et al. Cervicovaginal DNA Virome Alterations Are Associated with Genital Inflammation and Microbiota Composition. *mSystems.* 2022; 7: e00064–22.
- Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A.S. et al. Tachedjian Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis *Front. Physiol.* 2015; 6: 164. DOI: 10.3389/fphys.2015.00164
- Alizon S., Murall C.L., Bravo I.G. Why Human Papillomavirus Acute Infections Matter. *Viruses.* 2017; 9: 293.
- Graham S.V. The Human Papillomavirus Replication Cycle, and Its Links to Cancer Progression: A Comprehensive Review. *Clin. Sci.* 2017; 131: 2201–2221
- Chen Y., Qiu X., Wang W. et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis.* 2020; 1 (20): 629. DOI: 10.1186/s12879-020-05324-9
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer, *Gynecologic Oncology.* 2008; 3 (110): S4–S7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045
- Caruso S., Bruno M.T., Cianci S. et al. Sexual Behavior of Women With Diagnosed HPV. *J. Sex Marital Ther.* 2019; 45: 569–573. DOI: 10.1080/0092623X.2019.1586019
- Schiffman M., Castle P.E. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2101–2104. DOI: 10.1056/NEJMp058171
- Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2014; 26: 13–21. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.11.002
- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013; 382: 889–899. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
- Della Fera A.N., Warburton A., Coursey T.L. et al. Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses.* 2021; 13: 321.
- Zhang X., Bai J., Yuan C. et al. Bioinformatics analysis and identification of potential genes related to pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia. *J Cancer.* 2020; 8 (11): 2150–2157. DOI: 10.7150/jca.38211
- Iwata T., Fujii T., Morii K. et al. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Clin. Oncol.* 2014; 20: 126–133. DOI: 10.1007/s10147-014-0680-8
- Peghini B.C., Abdalla D.R., Barcelos A.C.M. et al. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum. Immunol.* 2012; 73: 920–926. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.06.003

27. Qingqing B., Jie Z., Songben Q. et al. Cervicovaginal Microbiota Dysbiosis Correlates with HPV Persistent Infection. *Microb. Pathog.* 2021; 152: 104617.
28. Łaniewski P., Barnes D., Goulder A. et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci. Rep.* 2018; 8: 7593. DOI: 10.1038/s41598-018-25879-7
29. Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M. et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0153274. DOI: 10.1371/journal.pone.0153274
30. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; Suppl 1 (108): 4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
31. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *Am. Soc. Microbiol.* 2020; 5: e00593–20.
32. Weinberg E.D. Iron Availability and Infection. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2009; 1790: 600–605.
33. Jie Z., Chen C., Hao L. et al. Life History Recorded in the Vagino-Cervical Microbiome Along with Multi-Omes. *Genom. Proteom. Bioinform.* 2022; 20: 304–321.
34. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal Microbiota, Women's Health, and Reproductive Outcomes. *Fertil. Steril.* 2018; 110: 327–336.
35. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: What do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016; 4: 58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0
36. Kaur H., Merchant M., Haque M.M. et al. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 551. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00551
37. Vitale S.G., Ferrari F., Ciebiera M. et al. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 180. DOI: 10.3390/ijms23010180
38. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M. et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013; 8: e73055. DOI: 10.1371/journal.pone.0073055.
39. Liang Y., Chen M., Qin L. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect. Agent. Cancer.* 2019; 14: 4–11. DOI: 10.1186/s13027-019-0243-8
40. Lebeau A., Bruyere D., Roncarati P. et al. HPV Infection Alters Vaginal Microbiome through Down-Regulating Host Mucosal Innate Peptides Used by Lactobacilli as Amino Acid Sources. *Nat. Commun.* 2022; 13: 1076.
41. Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. *J. Infect. Dis.* 2014; 210: 1723–1733. DOI: 10.1093/infdis/jiu330
42. Lee J.E., Lee S., Lee H. et al. Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e63514. DOI: 10.1371/journal.pone.0063514
43. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E. et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019; 9 (220): 1399–1405.
44. Donmez H.G., Sahal G., Akgor U. et al. The relationship between the presence of HPV infection and biofilm formation in cervicovaginal smears. *Infection.* 2020; (48): 735–740.
45. Lin W., Zhang Q., Chen Y. et al. Changes of the Vaginal Microbiota in HPV Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Cross-Sectional Analysis. *Sci. Rep.* 2022; 12: 2812.
46. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 1478–1486.
47. Menard J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: Current and emerging therapies. *Int. J. Womens. Health.* 2011; 3: 295–305.
48. Bertuccini L., Russo R., Iosi F. et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 30: 163–167.
49. Ozen M., Dinleyici E.C. The History of Probiotics: The Untold Story. *Benef. Microbes.* 2015; 6: 159–165.
50. Markowiak P., Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017; 9: 1021.
51. Heczko P.B., Tomusiak A., Adamski P. et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: A randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *BMC Womens Health.* 2015; 15: 115.
52. Recine N., Palma E., Domenici L. et al. Restoring vaginal microbiota: Biological control of bacterial vaginosis. A prospective case–control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293: 101–107.
53. Laue C., Papazova E., Liesegang A. et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women—a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef. Microbes.* 2018; 9: 35–50.
54. Verdenelli M.C., Cecchini C., Coman M.M. et al. Impact of Probiotic SYNBIO® Administered by Vaginal Suppositories in Promoting Vaginal Health of Apparently Healthy Women. *Curr. Microbiol.* 2016; 73: 483–490.
55. Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. et al. Efficacy and safety of a vaginal medicinal product containing three strains of probiotic bacteria: A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5345–5354.
56. Palma E., Recine N., Domenici L. et al. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: A promising solution against HPV-infection. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 13.
57. Verhoeven V., Renard N., Makar A. et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions. *Eur. J. Cancer Prev.* 2012; 22: 46–51.
58. Wang K.D., Xu D.J., Wang B.Y. et al. Inhibitory Effect of Vaginal *Lactobacillus* Supernatants on Cervical Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2018; 10: 236–242.
59. Sungur T., Aslim B., Karaaslan C. et al. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of *Lactobacillus Gasseri* Strains Isolated from Human Vagina on Cervical Tumor Cells (HeLa). *Anaerobe.* 2017; 47: 137–144.
60. Pawar K., Aranha C. *Lactobacilli* Metabolites Restore E-Cadherin and Suppress MMP9 in Cervical Cancer Cells. *Curr. Res. Toxicol.* 2022; 3: 100088.
61. Cha M., Lee D., An H. et al. Antiviral Activity of *Bifidobacterium Adolescentis* SPM1005-A on Human Papillomavirus Type 16. *BMC Med.* 2012; 10: 72.
62. Motevaseli E., Shirzad M., Raofian R. et al. Differences in Vaginal *Lactobacilli* Composition of Iranian Healthy and Bacterial Vaginosis Infected Women: A Comparative Analysis of Their Cytotoxic Effects with Commercial Vaginal Probiotics. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2013; 15: 199–206.
63. Pourmollaei S., Barzegari A., Farshbaf-Khalili A. et al. Anticancer Effect of Bacteria on Cervical Cancer: Molecular Aspects and Therapeutic Implications. *Life Sci.* 2020; 246: 117413.
64. Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed Res. Int.* 2018: 8063647.
65. Van Baarlen P., Troost F., Van Der Meer C. et al. Human Mucosal in Vivo Transcriptome Responses to Three *Lactobacilli* Indicate How Probiotics May Modulate Human Cellular Pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 4562–4569.
66. Sun Y., Xu J., Zhou H. et al. Influence of *Lacidophilin* Vaginal Capsules plus Rh-IFN- $\gamma$  2b on Efficacy, Vaginal Microecology, and Safety of Patients with HPV Infection. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2022: 3632053.
67. Negi D., Singh A., Joshi N. et al. Cisplatin and Probiotic Biomass Loaded Pessaries for the Management of Cervical Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2019; 20: 589–598.

68. Haghghi D., Yazdani S., Farzanehpour M. et al. Combined Extract of Heated TC1, a Heat-Killed Preparation of Lactobacillus Casei and Alpha-Galactosyl Ceramide in a Mouse Model of Cervical Cancer. *Infect. Agent. Cancer.* 2022; 17: 51.
69. Linn Y.H., Thu K.K., Win N.H.H. Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019; 11: 638–647.
70. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y. et al. Vaginal Microbiome Transplantation in Women with Intractable Bacterial Vaginosis. *Nat. Med.* 2019; 25: 1500–1504
71. Rodriguez-Arrastia M., Martinez-Ortigosa A., Rueda-Ruzafa L. et al. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 4265.
72. Plisko O., Zodzika J., Jermakova I. et al. Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics.* 2021; 11: 97. DOI: 10.3390/diagnostics11010097
73. Kumari S., Bhor V.M. A literature review on correlation between HPV coinfection with C. trachomatis and cervical neoplasia — coinfection mediated cellular transformation. *Microbial Pathogenesis.* 2022; 168: 105587. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105587
74. Yanpeng Li, Le Cao, Xiao Han et al. Altered vaginal eukaryotic virome is associated with different cervical disease status. *Virologica Sinica.* 2023; 2 (38): 184–197. DOI: 10.1016/j.virs.2022.12.004
75. Wu S., Ding X., Kong Y. et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163: 348–357. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.016
76. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 222.
77. Duchi S., Onofrillo C., O'Connell C.D. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci. Rep.* 2017; 7: 5837. DOI: 10.1038/s41598-017-05699-x
78. France M.T., Ma B., Gajer P. et al. VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome.* 2020; 1 (8): 166.
79. Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M. et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0153274. DOI: 10.1371/journal.pone.0153274
80. Nguyen H.D.T., Le T.M., Lee E. et al. Relationship between Human Papillomavirus Status and the Cervicovaginal Microbiome in Cervical Cancer. *Microorganisms.* 2023; 11: 1417. DOI: 10.3390/microorganisms11061417
81. Guo C., Dai W., Zhou Q. et al. Cervicovaginal Microbiota Significantly Changed for HPV-Positive Women with High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 973875.
82. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal Microbiome and Natural History of HPV in a Longitudinal Study. *PLoS Pathog.* 2020; 16: e1008376.
83. Jakobsson T., Forsum U. Lactobacillus Iners: A Marker of Changes in the Vaginal Flora? *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 3145.
84. Oh H.Y., Kim B.S., Seo S.S. et al. The Association of Uterine Cervical Microbiota with an Increased Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Korea. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21: 674.e1–674.e9.
85. Ilhan Z.E., Łaniewski P., Thomas N. Deciphering the Complex Interplay between Microbiota, HPV, Inflammation and Cancer through Cervicovaginal Metabolic Profiling. *EBioMedicine* 2019; 44: 675–690.
86. Bokulich N.A., Laniewski P., Adamov A. et al. Multi-Omics Data Integration Reveals Metabolome as the Top Predictor of the Cervicovaginal Microenvironment. *PLoS Comput. Biol.* 2022; 18: e1009876.

**Вклад авторов.** М.В. Юрова, А.А. Кордыс, Г.Ш. Султанова, П.Р. Абакарова, Е.Г. Сычева, В.Н. Прилепская: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors contributions.** M.V. Iurova, A.A. Kordys, G.S. Sultanova, P.R. Abakarova, E.G. Sycheva, V.N. Prilepskaya: 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 10.10.2023.

**Принята к публикации:** 18.11.2023.

**Article received:** 10.10.2023.

**Accepted for publication:** 18.11.2023.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юрова Мария Владимировна**, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник\*, ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

**Кордыс Арина Алексеевна**, врач-ординатор\*. ORCID: 0009-0003-9170-706X.

**Султанова Гюнель Шахрузовна**, врач — акушер-гинеколог, ординатор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ.

**Абакарова Патимат Рапиевна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения\*. ORCID: 0000-0002-8243-5272.

**Сычева Елена Геннадьевна**, к.м.н., врач\*. ORCID: 0000-0002-2527-7853.

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения\*, президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». ORCID: 0000-0002-7643-8346.

\* 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

**Iurova Mariia Vladimirovna**, Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, oncologist, research fellow\*, assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

**Kordys Arina Alekseevna**, resident\*. ORCID: 0009-0003-9170-706X.

**Sultanova Gunel Shakhruzovna**, Obstetrician-gynecologist, Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Abakarova Patimat Rapieevna**, Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Outpatient Department\*. ORCID: 0000-0002-8243-5272.

**Sycheva Elena Gennadievna**, Ph.D., doctor\*. ORCID: 0000-0002-2527-7853.

**Prilepskaya Vera Nikolaevna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Outpatient Department\*, President of the international public organization «Association for Cervical Pathology and Colposcopy». ORCID: 0000-0002-7643-8346.

\* 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 616–053.34

# Обезболивание родов: влияние на состояние ребенка при рождении и его адаптацию

И.И. Бочарова<sup>1, 2</sup>, д.м.н., профессор, С.В. Новикова<sup>1, 2</sup>, д.м.н., профессор,  
Е.Ю. Упрямова<sup>3</sup>, д.м.н., А.А. Якубина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия

**РЕЗЮМЕ.** В ходе работы проведена оценка состояния здоровья 160 новорожденных, которые были разделены на три группы в зависимости от способа обезболивания родов. Было установлено, что частота патологических состояний у новорожденных при обезболивании родов у матерей путем парентерального введения наркотических анальгетиков и проведения эпидуральной анальгезии в режиме болюсного введения была выше в 1,5–3,5 раза по сравнению с другими способами обезболивания и составила 76,7 и 54,3% соответственно. Тяжесть состояния этих детей была обусловлена клиническими проявлениями церебральной депрессии, умеренным угнетением по данным усредненной оценки скрининг-схемы «Профиль угнетения-раздражения», проведенной сразу после рождения, показателями кислотно-основного состояния, соответствующими перенесенной гипоксии в родах, патологическими изменениями по данным нейросонографии в виде внутриматочных кровоизлияний и повышения резистентности мозговых сосудов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НОВОРОЖДЕННЫЕ, ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ, ИНГАЛЯЦИОННАЯ СЕДОАНАЛЬГЕЗИЯ, НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Бочарова И.И., Новикова С.В., Упрямова Е.Ю. и соавт. Обезболивание родов: влияние на состояние ребенка при рождении и его адаптацию. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 68–72. [Bocharova I.I., Novikova S.V., Upryamova E.Yu. et al. Analgesia labor: influence on the condition of the newborn and its adaptation. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 68–72. (In Russ.)].

UDC 616–053.34

## Analgesia Labor: Influence on the Condition of the Newborn and its Adaptation

I.I. Bocharova<sup>1, 2</sup>, S.V. Novikova<sup>1, 2</sup>, E. Yu. Upryamova<sup>3</sup>, A.A. Yakubina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Budget Institution of the Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Modernization of Physicians of State Budget Institution of the Moscow region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and reproductology named after D.O. Ott», Saint Petersburg, Russia

**SUMMARY.** During the work, the health status of 160 newborns was assessed, who were divided into 3 groups depending on the method of labor pain relief. It was found that the frequency of pathological conditions in newborns during labor pain relief in mothers through par-enteral administration of narcotic analgesics and bolus epidural analgesia was 1.5–3.5 times higher compared to other methods of pain relief and amounted to 76.7% and 54.3% respectively. The severity of the condition of these children was due to clinical manifestations of cerebral depression, moderate depression according to the average assessment of the screening scheme «Depression-irritation profile» carried out immediately after birth, indicators of acid-base state corresponding to hypoxia in childbirth, pathological changes according to neurosonography in the form of intraventricular hemorrhages and increased resistance of cerebral vessels.

**KEYWORDS:** NEWBORN, EPIDURAL ANALGESIA, INHALATION SEDOANALGESIA, NARCOTIC ANALGESICS

### Введение

**В** настоящее время сохраняется научно-практический интерес к изучению влияния анестетиков, применяемых в акушерской практике, и методов их введения на адаптивные процессы и структуру заболеваемости новорожденных. Применение наркотических анальгетиков с целью обезболивания родов остается актуальным, поскольку помогает добиться адекватной анальгезии, однако имеет ряд существенных осложнений, которые могут отразиться на состоянии матери и ребенка. Ис-

пользование наркотических анальгетиков (НА) может спровоцировать у роженицы развитие таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, зуд и сонливость, а также, учитывая их проникновение через плаценту к плоду, оказать негативное влияние на ребенка в виде снижения вариабельности сердечного ритма плода, дыхательных нарушений с последующей потребностью в проведении реанимационных мероприятий и дальнейшего лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–4]. Среди нейроаксиальных методов обезболивания родов широко распространена в акушерской практике

эпидуральная анальгезия (ЭА), при которой применяются различные виды местных анестетиков (МА), вводимых посредством разных режимов. Это связано с выраженным анальгетическим эффектом и высокой удовлетворенностью женщины качеством обезболивания [5, 6]. По данным литературы, использование ЭА чаще приводит к оперативным вагинальным родам, удлиняет второй период родов, может вызывать выраженный моторный блок, который зависит от вида использованного анестетика и способа его введения в эпидуральное пространство, но на состояние новорожденного эти осложнения не оказывают негативного влияния, учитывая результаты оценки по шкале Апгар [7–10]. В последние годы отмечается существенное развитие методик проведения ЭА, от ручного болюсного введения до постоянной эпидуральной инфузионной анальгезии (continuous epidural infusion — CEI) и программируемого интермиттирующего болюсного введения (programmed intermittent epidural bolus — PIEB), с их возможным дополнением пациент-контролируемым болюсным введением МА (patient controlled epidural analgesia — PCEA). Это привело к более стабильной анальгезии, улучшению контроля над обезболиванием, исключило возможность «прорывной боли» и облегчило работу медицинского персонала [11]. Установлено, что режим PIEB улучшает распространение лекарства в эпидуральном пространстве, уменьшает выраженность моторного блока и объем использованного МА, а также снижает риск оперативных вагинальных родов по сравнению с CEI [12–14]. Ингаляционная анальгезия, применяющаяся как отдельно, так и в сочетании с другими методами обезболивания родов, не теряет своей актуальности в акушерской анестезиологии, так как использование небольших доз анестетиков позволяет добиться быстрой индукции и эффективности за короткий промежуток, не увеличивает риск инструментальных родов. В последних работах исследователи изучают в эксперименте возможную нейротоксичность [15] и, наоборот, нейропротективный эффект разных ингаляционных анестетиков [16, 17].

**Цель исследования:** изучить состояние здоровья новорожденных у матерей с разными способами обезболивания родов.

## Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения новорожденных акушерского наблюдательного отделения и отделения реанимации, интенсивной терапии и патологии новорожденных и недоношенных детей Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. Были обследованы 160 новорожденных при разных способах обезболивания родов у матери. Оценка состояния здоровья детей включала анализ клинико-анамнестических данных, неврологического статуса и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и венозной крови после рождения, а также интерпретацию результатов нейросонографии (НСГ). Новорожденные были разделены на три группы в зависимости от способа обезболивания родов: в группу 1 включены 30 детей, родившихся у матерей при обезболивании родов путем парентерального введения НА и бензодиазепинов; группу 2 составили 100 детей, родившихся у матерей, обезболенных в родах путем ЭА, в группу 3 вошли 30 детей, родившихся у мате-

рей при обезболивании родов путем ингаляционной седоанальгезии. Группа 2 была дополнительно разделена на три подгруппы в зависимости от режима ЭА и концентрации использованного МА (левобупивакаин): подгруппа 2А состояла из 35 новорожденных от матерей с болюсной ЭА родов — болюсы левобупивакаина 0,25% по 10 мл вводились анестезиологом по мере окончания действия препарата; в подгруппу 2Б вошли 35 детей, родившихся у матерей с ЭА в родах в режиме PCEA + CEI — PCEA, которую проводили введением болюсов левобупивакаина 0,125% — 10,0 мл, локаут-интервал — 30 мин.; режим CEI поддерживали постоянной инфузией левобупивакаина 0,125% (10,0 мл/ч); в подгруппу 2В объединены 30 детей от матерей с ЭА родов в режиме PIEB + PCEA, при этом обезболивание начинали с ручного введения болюсной дозы насыщения (левобупивакаин 0,125% — 10,0 мл), затем переходили на автоматическое введение местного анестетика с помощью инфузионного насоса в режиме PIEB + PCEA. Режим PIEB поддерживался введением левобупивакаина 0,0625% по 9,0 мл каждые 45 мин.; PCEA осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,0625% — 10,0 мл, локаут-интервал — 10 мин.

Для оценки влияния обезболивания родов на состояние новорожденного была использована предложенная в 1993 г. А.Б. Пальчиком скрининг-схема «Профиль угнетения-раздражения», включающая шкалы по общей активности, мышечному тону, рефлексам новорожденных, состоянию вегетативной нервной системы, а также биохимические шкалы и шкалы по результатам ЭЭГ. Все шкалы и субшкалы построены по универсальному принципу (отсутствие или резкое снижение показателя (–2), снижение показателя (–1), оптимальное значение показателя (0), увеличение показателя (+1), экзальтация или резкое повышение показателя (+2). Усредненная оценка –0,2...+0,2 характеризует баланс процессов угнетения и раздражения.

В основе математической обработки материала лежат методы медицинской статистики. Группы сравнивали с помощью непараметрических критериев (точный критерий Фишера,  $\chi^2$ ) и определения отношения шансов. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Вычисления проводили с использованием пакета стандартных и оригинальных статистических программ.

## Результаты

Хроническая внутриутробная гипоксия по результатам пренатальной диагностики была выявлена у новорожденных всех групп, кроме подгрупп 2Б и 2В, и варьировала от 5,7 (подгруппа 2А) до 10% (группа 3). Гипоксия в родах встречалась в 5,7–6,7%. Произошло 160 срочных родов, из которых самопроизвольными были 158. Было двое оперативных родов у рожениц из группы 1 (обезболивание родов с помощью парентерального введения НА): экстренное кесарево сечение в связи с клинически узким тазом (3,3%), а также роды с помощью вакуум-экстракции (3,3%) при появлении на кардиотокограмме признаков острой гипоксии плода. В группе 3 все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Результаты исследования показали, что частота патологических состояний у новорожденных группы 1 (76,7%) была статистически значимо выше по срав-

нению с детьми второй (ОШ 3,7 95% ДИ: 1,47–9,41;  $p = 0,006$ ) и третьей (ОШ 3,28 95% ДИ: 1,08–9,95;  $p = 0,037$ ) групп, несмотря на то, что в первой группе отмечался самый низкий показатель гестационных осложнений (угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет, истмико-цервикальная недостаточность, урогенитальная инфекция), составивший 50% (табл. 1). В других группах заболеваемость новорожденных варьировала от 33,3 (подгруппа 2В) до 54,3% (подгруппа 2А). В структуре заболеваемости детей группы 1 преобладали внутриутробные инфекции (ВУИ), выявленные в девяти наблюдениях (30%), и геморрагические проявления, возникшие у 11 детей (36,7%) и представленные локальными кровоизлияниями в кожу, внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) и кровоизлиянием в надпочечник. В группе 3 все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

При клинической оценке неврологического статуса проявления церебральной депрессии в 1,5–3,5 раза чаще встречались у детей группы 1 (20%), в группе 3 было два ребенка с умеренным снижением мышечного тонуса, которое было обусловлено перенесенной хронической гипоксией. У новорожденных группы 2 синдром угнетения центральной нервной системы был диагностирован в девяти наблюдениях, при этом у детей подгруппы 2А встречался в 2–2,5 раза чаще по сравнению с детьми других подгрупп (14,3%). Усредненная оценка «Профиля угнетения-раздражения» у детей сразу после рождения составила от  $-0,91$  до  $0$ , что в группе 1, подгруппах 2А и 2Б соответствовало умеренному угнетению, а в группе 3 и подгруппе 2В характеризовало состояние баланса угнетения и раздражения. В конце раннего неонатального периода 10 (6,3%) новорожденных были переведены в профильные неонатальные отделения для продолжения лечения. Показания для перево-

**Таблица 1. Перинатальные исходы при разных способах обезболивания родов**

**Table 1. Perinatal outcomes with different methods of pain relief labor**

	1 группа 1 Group (n = 30)	2 группа / 2 Group			3 группа 3 Group (n = 30)
		2А (n = 35)	2Б (n = 35)	2В (n = 30)	
Осложнение беременности Pregnancy complication	15 (50%)	26 (74,3%)	29 (82,8%)	20 (66,7%)	22 (73,3%)
Самопроизвольные роды Spontaneous labor	28 (93,3%)	35 (100%)	35 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Экстренное кесарево сечение Emergency caesarean section	1 (3,3%)	0	0	0	0
Вакуум-экстракция Vacuum extraction of the fetus	1 (3,3%)	0	0	0	0
Осложнение родов / Labor complication	Острая гипоксия Acute fetal hypoxia	1 (3,3%)	0	0	0
	Асинклитизм Asynclitism	1 (3,3%)	0	0	0
Профиль угнетения-раздражения (усредненная оценка) Depression-irritation profile (average rating)	-0,91...0	-0,85...0	-0,85...0	-0,14...0	-0,1...0
Родились больными и заболели Were born sick and got sick	23 (76,7%)	19 (54,3%)	18 (51,4%)	10* (33,3%)	15* (50%)
Апгар 8/9 Apgar 8/9	28 (93,3%)	33 (94,3%)	33 (94,3%)	28 (93,3%)	30 (100%)
Гипоксия/асфиксия Hypoxia/Asphyxia	2 (6,7%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (6,7%)	0
Хроническая внутриутробная гипоксия Chronic intrauterine hypoxia	3 (10%)	2 (5,7%)	0	0	2 (6,7%)
Задержка внутриутробного роста Intrauterine growth retardation	3 (10%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0	4 (13,3%)
Церебральная депрессия Cerebral depression	6 (20%)	5 (14,3%)	2 (5,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Внутриутробная инфекция, из них Intrauterine infection, of theme	9+ (30%)	0	1 (2,8%)	3 (10%)	1 (3,3%)
	Внутриутробная пневмония Intrauterine pneumonia	1	0	0	3 (10%)
Геморрагические проявления / Hemorrhagic manifestations: Кровоизлияние в кожу / Hemorrhages in the skin	11 (36,7%)	6 (14,3%)	7 (20%)	2* (6,7%)	5 (16,7%)
	Внутрижелудочковое кровоизлияние Intraventricular hemorrhage	8	1	2	2
	Кровоизлияние в надпочечник / Hemorrhages in the adrenal gland	2 1	5 0	5 0	0 0
Неонатальная желтуха Neonatal icterus	0	3 (8,5%)	4 (11,4%)	0	2 (6,7%)
Родовая травма (кефалогематома) Birth injury (cephalohematoma)	2 (6,7%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	3 (10%)	0
Переводы Transfers	1 (3,3%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	3 (10%)	0

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 1 /  $p < 0.05$  when compared with group 1.

+  $p < 0,05$  при сравнении с группой 3, подгруппами 2А и 2Б /  $p < 0.05$  when compared with group 3, subgroups 2А and 2Б.

Источник: разработано автором / Source: developed by the author.

**Таблица 2. Результаты НСГ в группах новорожденных**

**Table 2. Results of neurosonography in groups of newborns**

	1 группа 1 Group (n = 28)	2 группа / 2 Group			3 группа 3 Group (n = 23)
		2А (n = 27)	2Б (n = 28)	2В (n = 24)	
Норма / Norm	18 (64,3%)	14 (51,9%)	15 (53,6%)	22 (91,7%)	19 (82,6%)
Признаки незрелости ЦНС / Signs of central nervous system immaturity	0	0	0	0	2 (8,7%)
Повышение резистентности мозговых сосудов / Increased resistance of cerebral vessels	6* (21,4%)	7* (25,9%)	5 (17,9%)	0	2 (8,7%)
Ишемия мозга / Brain ischemia	0	0	3 (10,7%)	0	0
Асимметрия латеральных желудочков / Asymmetry of the lateral ventricles	1 (3,6%)	0	0	2 (8,3%)	0
Внутрижелудочковое кровоизлияние / Intraventricular hemorrhage	2 (7,1%)	5 (18,5%)	5 (17,9%)	0	0
Субэпендимальная киста / Subependymal cyst	1 (3,6%)	0	0	0	0
Ангиопатии / Angiopathy	0	1 (3,7%)	0	0	0

\* p < 0,05 при сравнении с подгруппой 2В / p < 0.05 when compared with subgroup 2B

Источник: разработано автором / Source: developed by the author.

**Таблица 3. Показатели кислотно-основного и газового состава крови у новорожденных в зависимости от способа обезболивания родов**

**Table 3. Indicators of acid-base and gas composition of blood in newborns, depending on the method of labor analgesia**

		pH	pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст./ mmHg Art.	pO <sub>2</sub> , мм рт. ст./ mmHg Art.	глюкоза, ммоль/л glucose, mmol/l	лактат, ммоль/л lactate, mmol/l	BE, ммоль/л mmol/l	HCO <sub>3</sub> , ммоль/л mmol/l	
1 группа 1 Group (n = 24)	артерия/artery	7,22 ± 0,05	45,1 ± 11,0	15,9 ± 5,1	2,9 ± 0,6	5,1 ± 1,4	-7,5 ± 2,3	16,6 ± 1,4	
	вена/vein	7,28 ± 0,03	34,3 ± 7,5	24,2 ± 5,9	3,0 ± 0,5	4,9 ± 1,5	-6,2 ± 2,7	18,4 ± 1,6	
2 группа / 2 Group (n = 80)	2А (n = 27)	артерия/artery	7,26 ± 0,06	49,0 ± 10,4	15,8 ± 4,5	3,1 ± 0,4	4,5 ± 1,8	-4,5 ± 3,3	18,5 ± 1,9
		вена/vein	7,29 ± 0,03	35,4 ± 8,5	23,8 ± 6,4	2,9 ± 0,5	3,8 ± 1,4	-6,0 ± 2,1	18,9 ± 1,5
	2Б (n = 28)	артерия/artery	7,26 ± 0,05	50,2 ± 9,5	15,0 ± 4,1	3,5 ± 0,6	4,0 ± 1,7	-4,7 ± 2,1	18,3 ± 2,0
		вена/vein	7,31 ± 0,05	40,4 ± 6,9	28,8 ± 5,8	3,4 ± 0,5	4,0 ± 1,9	-5,2 ± 2,3	18,9 ± 1,8
2В (n = 25)	артерия/artery	7,33 ± 0,02	44,1 ± 8,2	18,7 ± 4,0	3,9 ± 0,2	2,8 ± 1,1	-2,4 ± 1,2	20,2 ± 1,5	
	вена/vein	7,35 ± 0,03	42,1 ± 6,7	29,6 ± 5,5	4,1 ± 0,4	2,3 ± 1,4	-3,7 ± 1,8	21,7 ± 1,7	
3 группа 3 Group (n = 26)	артерия/artery	7,31 ± 0,05	47,6 ± 11,6	18,9 ± 4,3	4,08 ± 0,5	3,0 ± 1,03	-2,7 ± 2,3	19,6 ± 1,5	
	вена/vein	7,37 ± 0,04	34,9 ± 6,8	30,5 ± 6,4	4,88 ± 0,5	3,0 ± 1,03	-4,3 ± 2,3	20,4 ± 1,6	

Источник: разработано автором / Source: developed by the author.

да: врожденные пневмонии в четырех наблюдениях (дети из группы 1 и подгруппы 2В) и сохраняющаяся патологическая неврологическая симптоматика у шести детей из подгрупп 2А и 2Б. В группе 3 все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

При проведении НСГ в первые двое суток жизни у 130 новорожденных патологические изменения в виде ВЖК, субэпендимальные кисты, повышения резистентности мозговых сосудов, ишемии мозга, асимметрии латеральных желудочков, ангиопатии и незрелости ЦНС диагностировались с частотой от 8,3 до 48,1%, причем самая низкая частота патологии ЦНС имела место у детей группы 3 (17,4%) и подгруппы 2В (8,3%) (табл. 2). Также следует отметить, что у новорожденных этих групп не было выявлено ВЖК и признаков ишемии мозга, которые определяют тяжесть и исход перинатальных повреждений ЦНС.

Полученные показатели кислотно-основного и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении у детей группы 3 и подгруппы 2В находились в пределах допустимых значений, что свидетельствовало об отсутствии внутриутробной гипоксии при соответствующих видах обезболивания родов (табл. 3). Результаты КОС новорожденных

группы 1, подгрупп 2А и 2Б имели более низкие значения pH крови артерии и вены, а среднее значение лактата в 1,5–2,1 раза превышало этот показатель у новорожденных других групп.

## Выводы

Все рассмотренные в статье способы обезболивания родов нельзя считать идеальными, в связи с чем выбор методики проводится персонализированно, в зависимости от психологического и физиологического состояния женщины, а также с учетом акушерской ситуации и состояния плода. Согласно полученным результатам исследования частота патологических состояний у новорожденных, матери которых в родах были обезболены путем парентерального введения НА и ЭА в режиме болюсного введения, была в 1,5–3,5 раза выше (76,7 и 54,3% соответственно) по сравнению с другими способами обезболивания. Состояние этого контингента детей чаще было среднетяжелым (или) тяжелым, что подтверждается характером патологии, клиническими проявлениями церебральной депрессии, патологическими изменениями по данным лабораторного и инструментального обследования.

## Литература/References

1. Jones L., Othman M., Dowswell T. et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 3: CD009234.
2. Nanji J.A., Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth. Best practice & research. Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2020; 67: 100–112.
3. Scarth E., Smith S. Drugs in anaesthesia and intensive care. 5th ed. Oxford UK: Oxford University Press, 2016. 390 p.
4. Ullman R., Smith L.A., Burns E. et al. Parenteral opioids for maternal pain relief in labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; 9: CD007396.
5. Capogna G. Epidural labor analgesia. Switzerland: Springer editor, 2015. 331 p.
6. Clark V., Van de Velde M., Fernando R. Oxford textbook of obstetric anaesthesia. Oxford UK: Oxford university press, 2016. 1072 p.
7. Zondag D.C., Gross M.M., Grylka-Baeschlin S. et al. The dynamics of epidural and opioid analgesia during labour. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2016; 5 (294): 967–977.
8. Sng B.L., Kwok S.C., Sia A.T. Modern neuraxial labour analgesia. Current opinion anaesthesiology. 2015; 3 (28): 285–289.
9. Hasegawa J., Farina A., Turchi G. et al. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. Journal of Anesthesia. 2013; 1 (27): 43–47.
10. Sultan P., Murphy C., Halpern S. et al. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. Canadian Journal of Anaesthesia. 2013; 9 (60): 840–854.
11. Hanson B., Matouskova-Hanson A. Continuous epidural analgesia for vaginal delivery in Sweden. Report of a nationwide inquiry. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1985; 7 (29): 712–715.
12. George R.B., Allen T.K., Habib A.S. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: A systematic review and meta-analysis. Anesthesia and Analgesia. 2013; 1 (116): 133–144.
13. Onuoha O.C. Epidural Analgesia for Labor: Continuous Infusion Versus Programmed Intermittent Bolus. Anesthesiology Clinics. 2017; 1 (35): 1–14.
14. Xu J., Zhou J., Xiao H. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Programmed Intermittent Bolus and Continuous Infusion as the Background Infusion for Parturient-Controlled Epidural Analgesia. Scientific Reports. 2019; 1 (9): 2583.
15. Briner A., De Roo M., Dayer A. et al. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial pre-frontal cortex during synaptogenesis. Anesthesiology. 2010; 3 (112): 546–556.
16. Head B.P., Patel H.H., Niesman I.R. et al. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. Anesthesiology. 2009; 4 (110): 813–825.
17. Yang T., Zhuang L., Rei Fidalgo A.M. et al. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. PLoS One. 2012; 5 (7): e37020.

**Вклад авторов.** И.И. Бочарова: разработка концепции и дизайна статьи; С.В. Новикова: проверка и редактирование текста рукописи; Е.Ю. Упрямова: сбор клинического материала, проверка текста рукописи; А.А. Якубина: сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

**Authors contributions.** I.I. Bocharova: concept idea and design article; S.V. Novikova: checking and editing the manuscript text; E. Yu. Upryamova: collection of clinical material, checking the manuscript text; A.A. Yakubina: collection of clinical material, statistical processing, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

**Статья поступила:** 11.10.2023.

**Принята к публикации:** 20.11.2023.

**Article received:** 11.10.2023.

**Accepted for publication:** 20.11.2023.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бочарова Ирина Ивановна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения неонатологии\*, кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Телефон: +7(495) 623-70-66. E-mail: 567891@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5486-9794.

**Новикова Светлана Викторовна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения координации НИР и издательской деятельности\*, кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МНИКИ

имени М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Телефон: +7 (499) 674-07-09.

**Упрямова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 1 ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ORCID: 0000-0002-70572149.

**Якубина Анна Александровна**, младший научный сотрудник отделения неонатологии\*. ORCID: 0000-0002-6246-5546.

\* Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Адрес: 101000, Российская Федерация, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. Телефон: +7(495) 625-08-52. E-mail: moniia.g.ru.

### AUTHORS INFORMATION

**Bocharova Irina Ivanovna**, MD, Professor, leading researcher\*, Professor of Department of obstetrics and gynecology, Faculty of Modernization of Physicians of State budget institution of the Moscow region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky». Address: 61/2, Shchepkina street, Moscow, Russian Federation, 129110. Phone: +7(495) 623-70-66. ORCID: 0000-0002-5486-9794.

**Novikova Svetlana Viktorovna**, MD, Professor, Head of the Department for Coordination\*, Professor of Department of obstetrics and gynecology, Faculty of Modernization of Physicians of State budget institution of the Moscow region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky». Address: 61/2, Shchepkina street, Moscow, Russian Federation, 129110. ORCID: 0000-0001-73030268.

**Upryamova Ekaterina Yur'yevna**, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation № 1 of Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and reproductology named after D.O. Ott». Address: 3, Mendeleev line, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034. ORCID: 0000-0002-7057-2149.

**Yakubina Anna Aleksandrovna**, Junior Researcher\*. ORCID: 0000-0002-6246-5546.

\* State budgetary healthcare institution of the Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology». Address: 101000, Russian Federation, Moscow, st. Pokrovka, 22A. Phone: +7(495) 625-08-52. E-mail: moniia.g.ru.

УДК 618.177

## Опыт применения машинного обучения для прогнозирования ответа яичников на овариальную стимуляцию у пациентов в программе ВРТ

**Ю.С. Драпкина**, к.м.н., **Н.П. Макарова**, д.б.н., **Е.В. Кулакова**, к.м.н.,  
**Е.А. Калинина**, д.м.н., профессор

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

**РЕЗЮМЕ.** Одним из важнейших этапов программы ВРТ является проведение овариальной стимуляции с целью получения оптимального числа зрелых ооцитов. Предикция ответа яичников на стимуляцию при помощи машинного обучения может быть осуществлена с использованием различных алгоритмов в зависимости от типа данных и поставленной задачи. В исследовании были проанализированы клинико-лабораторные данные пациентов в зависимости от количества зрелых ооцитов, полученных в ходе пункции, при помощи линейной регрессии и решающего дерева. Использование точных прогностических систем с большим объемом выборки, а также дополнительных математических подходов позволит повысить количество ооцитов, получаемых в ходе пункции за счет оптимизации наиболее значимых корректируемых факторов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ, ВРТ, РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА, МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ, СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ, СЛУЧАЙНЫЙ ЛЕС, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВРТ, ЗРЕЛЫЕ ООЦИТЫ, ПУНКЦИЯ, СТИМУЛЯЦИЯ

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В. и соавт. Опыт применения машинного обучения для прогнозирования ответа яичников на овариальную стимуляцию у пациентов в программе ВРТ. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 73–79. [Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Kulakova E.V. et al. Experience in using machine learning to predict the consequences of ovarian stimulation in patients in the ART program. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 73–79. (In Russ.)].

UDC 618.177

## Experience in Using Machine Learning to Predict the Consequences of Ovarian Stimulation in Patients in the ART Program

**Yu.S. Drapkina, N.P. Makarova, E.V. Kulakova, E.A. Kalinina**

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

**SUMMARY.** One of the strict stages of the ART program is carrying out ovarian stimulation in order to obtain a signal of the number of mature oocytes. Proposing a response to ovarian stimulation using machine learning can be done using different algorithms depending on the type of data and the task at hand. As a result, clinical and laboratory data of patients were analyzed depending on the number of mature oocytes obtained during the points using linear regression and tree determination. The use of accurate prognostic systems with high selection accuracy, as well as additional mathematical approaches, makes it possible to increase the number of oocytes obtained during the implementation of points to optimize the most significant correctable factors.

**KEYWORDS:** ARTIFICIAL INTELLIGENCE, ART, REPRODUCTIVE MEDICINE, MACHINE LEARNING, DECISION SUPPORT SYSTEM, RANDOM FOREST, ART EFFECTIVENESS, MATURE OOCYTES, PUNCTURE, STIMULATION

### Введение



Одним из важнейших этапов программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является проведение овариальной стимуляции с целью получения оптимального числа зрелых ооцитов и эмбрионов, так как эффективность лечения бесплодия зависит как от эмбриологического этапа и оптимальных условий для оплодотворения ооцитов и культивирования эмбриона, так и от ответа яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию (КОС). Качество эмбриона для переноса в полость матки и количество эмбрионов для последующей витрификации в значительной степени определяют ооциты, полученные в ходе трансвагинальной пункции (ТВП) [1]. Также согласно результатам многих исследований, количество полученных ооцитов в значительной степени влияет на частоту живорождения при переносе свежих эмбрионов [2, 3, 4]. Результаты исследований показали, что максимальная эффективность программы ВРТ наступа-

ет при получении 15–18 ооцитов в ходе КОС [5]. На сегодняшний день одно из приоритетных направлений исследований посвящено разработке индивидуальных подходов к выбору эффективных и безопасных протоколов стимуляции функции яичников для повышения эффективности программ ВРТ, а также изучению наиболее значимых факторов, определяющих ответ яичников на стимуляцию. Оптимизация КОС может быть достигнута за счет индивидуализации стратегии подготовки к протоколу ВРТ, продолжительности стимуляции яичников, выбора препаратов для стимуляции и дозировки.

Около 30% пациентов, обратившихся за лечением бесплодия методом ВРТ, имели в анамнезе резекции яичников по поводу различных кистозных образований [6]. Хирургическое вмешательство на яичниках приводит к снижению овариального резерва с последующим повышенным риском отмены ТВП или переноса эмбриона в стимулированном цикле. Помимо оперативных вмешательств в анамнезе результаты исследований показали, что исход-

ные клинико-анамнестические данные женщины (возраст, ИМТ, фактор и продолжительность бесплодия, базальный уровень АМГ, ФСГ, количество антральных фолликулов) также напрямую связаны с ответом яичников на КОС [7–13]. В настоящее время основными предикторами овариального от-

**Таблица 1. Факторы, оказывающие максимальное влияние на количество ооцитов MII**

**Table 1. Factors that have the maximum impact on the number of MII oocytes**

Признак Sign	coef	std err	t	p
АМГ AMG	0,0107	0,051	-0,209	0,042
Возраст женщины Woman's age	-0,0980	0,028	-3,511	0,001
Количество аборт Number of abortions	1,1610	0,499	2,328	0,020
Количество беременностей Number of pregnancies	0,7562	0,357	2,119	0,034
Количество невынашиваний Number of miscarriages	1,1145	0,449	2,481	0,013
Количество родов Number of births	1,8905	0,611	3,093	0,002
Продолжительность бесплодия Duration of infertility	-0,0782	0,034	-2,325	0,020
Сопутствующий диагноз НГЭ Concomitant diagnosis of NGE	-0,8328	0,373	-2,234	0,026
Бесплодие_II Infertility_II	2,6079	0,682	3,827	0,002
Триггер_двойной Trigger_double	-2,7819	0,479	-5,803	0,003
Триггер_декапептил Trigger_decapeptyl	-3,6436	0,410	-8,896	0,002

Примечание. Для каждого параметра указаны следующие статистические значения. Coef. (Coefficient) — коэффициент регрессии, показывающий, насколько изменяется зависимая переменная при изменении соответствующей независимой переменной на одну единицу, при условии что остальные переменные не меняются. Std err (Standard Error) — стандартная ошибка коэффициента, меньшее значение указывает на более точную оценку. t — значение t-статистики, показывающее отношение коэффициента регрессии к его стандартной ошибке. Большие значения t обычно указывают на более значимые коэффициенты.  $P > |t|$  — значение p отражает вероятность наступления того или иного события. Значения  $p < 0,05$  указывает на статистическую значимость коэффициента. [0.025 0.975] — интервал доверия — приблизительный диапазон значений, который с высокой степенью вероятности включает все данные (результаты).  
Note. The following statistical values are provided for each parameter. Coef. (Coefficient) — a regression coefficient showing how much the dependent variable changes when the corresponding independent variable changes by one unit, provided that the other variables do not change. Std err (Standard Error) — standard error of the coefficient, a lower value indicates a more accurate estimate. t is the t-statistic value showing the ratio of the regression coefficient to its standard error. Larger t values generally indicate more significant coefficients.  $P > |t|$  — the p value reflects the probability of the occurrence of a particular event. A p value  $< 0.05$  indicates the coefficient is statistically significant. [0.025 0.975] — confidence interval — an approximate range of values that with a high degree of probability includes all data (results).

вета на стимуляцию служат такие характеристики, как возраст, АМГ, ФСГ, количество антральных фолликулов и т.д. [14, 15]. Учитывая, что уменьшение одного из показателей может привести к изменению остальных, изучение их значимости в прогнозировании овариального ответа представляется крайне актуальной задачей в клинической практике. Стоит отметить, что врач не всегда может точно прогнозировать овариальный ответ на стимуляцию и чаще всего опирается на возраст пациентки, уровень АМГ и количество антральных фолликулов. При этом точность прогноза сильно зависит от опыта и специализации врача: например, осведомленность акушеров-гинекологов о прогностической роли различных показателей овариального резерва на количество получаемых ооцитов в значительной степени может отличаться.

В последние годы все большее внимание уделяется внедрению в медицинскую практику информационных систем на основе искусственного интеллекта (ИИ) с целью применения технологий интеллектуального анализа для повышения качества оказываемой медицинской помощи, прогнозирования результата лечения, выявления сложной многоуровневой связи между различными входными данными, а также для создания программных продуктов поддержки принятия врачебных решений [16]. Опубликовано большое количество работ, которые посвящены изучению различных методов машинного обучения (МО), в том числе на основании алгоритмов с использованием искусственных нейронных сетей (ИНС), метода опорных векторов (SVM), дерева решений, а также Random Forest, для выбора наиболее перспективного эмбриона, прогнозирования ответа яичников на стимуляцию и эффективности программы ВРТ [17]. В отношении прогнозирования эффективности КОС описаны клинические модели, в большинстве случаев представляющие собой одномерные анализы с распределением значений одной переменной. В данных работах чаще всего представлены результаты исследований в соответствии с простым корреляционным анализом, которые не всегда могут точно и таргетно оценить значимость воздействия изучаемого фактора и его вес в определении конечного результата [18]. Такие модели не всегда учитывают влияние одного фактора на другой, а также могут включать лишние факторы, обладающие незначительным весом в финальном прогнозе. Цель данной работы — определение наиболее значимых клинико-анамнестических факторов, влияющих на количество зрелых ооцитов у пациенток, проходящих овариальную стимуляцию в программе ВРТ, при помощи линейной регрессии и алгоритма решающего дерева.

## Материалы и методы

Данное ретроспективное исследование включало 1021 супружескую пару в возрасте от 21 до 40 лет с бесплодием трубно-перитонеального, мужского происхождения, а также бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией, овариальная стимуляция по протоколу с анГнРг.

Женщины, включенные в исследование, были разделены на три группы в зависимости от возраста: 21–30 лет (группа 1 — 350 пациенток), 31–34 года (группа 2 — 400 пациенток), 35–40 лет (группа 3 — 271 пациентка).

**Таблица 2. Эффективность разных групп гонадотропинов на количество ооцитов MII у пациенток моложе 30 лет**

**Table 2.** Efficacy of different groups of gonadotropins on the number of MII oocytes in patients less than 30 years old

Препарат стимуляции гонал-Ф Gonal-F stimulation drug	1,6863	0,881	1,915	0,057
Препарат стимуляции меноупур Stimulation drug Menopur	-0,5397	1,034	-0,522	0,602
Препарат стимуляции мериферт Stimulation drug meriofert	-0,4769	1,312	-0,363	0,717
Препарат стимуляции перговерис Pergoveris stimulation drug	0,7310	1,843	0,397	0,692
Препарат стимуляции примапур Stimulation drug primapur	3,2707	2,524	1,296	0,197
Препарат стимуляции элонва Stimulation drug elonva	2,5810	1,327	1,946	0,053

Пациенткам, включенным в исследование, была проведена овариальная стимуляция по протоколу с препаратом анТГнРГ с 2-го или 3-го дня менструального цикла с использованием хорионического гонадотропина (ХГ) в качестве триггера финального созревания ооцитов. Для статистического анализа полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 15.0. При интерпретации результатов статистического анализа уровень значимости p-value менее 0,05 был принят как критический. В качестве метода МО был выбран алгоритм решающего дерева с использованием критерия Gini [19, 20].

## Результаты

Результаты регрессионного анализа представлены в **табл. 1**.

Проведенный регрессионный анализ подтвердил, что на частоту получения зрелых ооцитов MII влияет возраст женщины, АМГ, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе (количество невынашиваний, аборт, родов), продолжительность бесплодия, отсутствие диагноза НГЭ, использование в качестве триггера препарат агНрГ или двойного триггера.

С целью изучения эффективности действия гонадотропинов на количество зрелых ооцитов MII у пациенток разного возраста был проведен дополнительный регрессионный анализ, результаты которого представлены в **табл. 2–4**. Все пациентки были разделены на три возрастные группы: 21–30 лет, 31–34 года, более 35–40 лет. Количество ооцитов MII было проанализировано в зависимости от используемого гонадотропина (фоллитропин альфа, ЧМГ, корифоллитропин альфа, фоллитропин альфа/лутропин альфа).

Согласно полученным результатам во всех исследуемых возрастных группах наиболее значимым гонадотропином в отношении получения зрелых

**Таблица 3. Эффективность разных групп гонадотропинов на количество ооцитов MII у пациенток 31–34 лет**

**Table 3.** Efficacy of different groups of gonadotropins on the number of MII oocytes in patients 31–34 years old

Препарат стимуляции гонал-Ф Gonal-F stimulation drug	2,0238	0,7700	2,6281	0,004
Препарат стимуляции меноупур Stimulation drug Menopur	0,5377	0,8769	0,6132	0,5402
Препарат стимуляции мериферт Stimulation drug meriofert	1,0742	0,9143	1,1748	0,2410
Препарат стимуляции перговерис Pergoveris stimulation drug	-0,6423	1,0903	-0,5891	0,5562
Препарат стимуляции примапур Stimulation drug primapur	1,6796	1,7129	0,9806	0,3276
Препарат стимуляции пурегон Stimulation drug Puregon	1,4455	3,2336	0,4470	0,6552
Препарат стимуляции элонва Stimulation drug elonva	2,4283	1,0857	2,2366	0,0260

**Таблица 4. Эффективность разных групп гонадотропинов на количество ооцитов MII у пациенток старше 34 лет**

**Table 4.** Efficacy of different groups of gonadotropins on the number of M2 oocytes in patients over 34 years of age

Препарат стимуляции гонал-Ф Gonal-F stimulation drug	1,3776	0,5115	2,6934	0,0075
Препарат стимуляции меноупур Stimulation drug Menopur	-0,1004	0,5636	-0,1781	0,8587
Препарат стимуляции мериферт Stimulation drug meriofert	1,1418	0,6531	1,7484	0,0814
Препарат стимуляции перговерис Pergoveris stimulation drug	0,4078	0,7168	0,5689	0,5698
Препарат стимуляции примапур Stimulation drug primapur	6,1258	1,3548	4,5214	0,613
Препарат стимуляции пурегон Stimulation drug Puregon	-1,9373	2,7439	-0,7060	0,4807
Препарат стимуляции элонва Stimulation drug elonva	1,7187	0,8738	1,9670	0,0501

**Таблица 5. Важность каждого признака в определении количества зрелых ооцитов MII**

Table 5. The importance of each feature in determining the number of mature MII oocytes

Признак Sign	Доля важности Share of importance
Триггер декапептил Trigger decareptyl	0,150188477
Возраст женщины Woman's age	0,08119939
Суммарная доза Total dose	0,059554093
АМГ AMG	0,054067282
Продолжительность бесплодия Duration of infertility	0,052038318
ФСГ FSH	0,049821677
Триггер двойной Trigger double	0,047305924
ИМТ BMI	0,040823643
Продолжительность стимуляции Duration of stimulation	0,032987031
Начало половой жизни Beginning of sexual activity	0,030770118
Препарат стимуляции гонал-Ф Gonal-F stimulation drug	0,028687869
Кол-во беременностей Number of pregnancies	0,024483849
Менархе Menarche	0,023396035
Продолжительность кровотечения Duration of bleeding	0,018222226
Попытка ЭКО IVF attempt	0,017165866
Бесплодие II Infertility II	0,015880922
Фактор бесплодия ТПФ Infertility factor TPF	0,015673788
Курение Smoking	0,013238335
НГЭ OGE	0,013084153

ооцитов был фоллитропин альфа и корифоллитропин альфа.

На следующем этапе происходило построение алгоритма решающего дерева. Полученные значения позволяют оценить влияние каждого из признаков на прогноз «получение зрелых ооцитов MII». Высокое значение важности отражает более сильное влияние признака на прогноз (табл. 5).

Обращает внимание, что при построении алгоритма решающего дерева были получены следующие признаки, которые в максимальной степени влияют на количество ооцитов MII: триггер аГнРТ, возраст женщины, суммарная доза гонадотропинов, АМГ, продолжительность бесплодия, ФСГ, двойной триггер, ИМТ, длительность менструаций и продолжительность стимуляции. Среди наиболее значимых гонадотропинов для получения зрелых ооцитов MII

у данных пациенток является препарат фоллитропин альфа. Кроме этого, на количество зрелых ооцитов оказывало влияние наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, также среди факторов бесплодия, наиболее благоприятно влияющих на количество зрелых ооцитов MII, следует выделить трубно-перитонеальный фактор. Курение в анамнезе и наличие НГЭ у пациенток, обратившихся за лечением бесплодия методом ВРТ, оказывали негативное влияние на получение зрелых ооцитов MII.

Анализ различных моделей показал маркеры зрелых яйцеклеток, требующие дополнительных исследований: триггер препарат аГнРТ и двойной триггер, возраст женщины, АМГ, продолжительность бесплодия, использование препарата фоллитропина альфа для овариальной стимуляции у подобных групп пациенток, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе (количество невынашиваний беременности, родов), наличие НГЭ.

## Обсуждение

Совершенствование процессов организации медицинской помощи за счет внедрения информационных технологий является приоритетным направлением развития здравоохранения России. Одно из направлений применения ИИ — машинное обучение. Основная задача МО заключается в создании алгоритмов, которые могут принимать входные данные и использовать статистический анализ для прогнозирования выходной информации по мере появления новых данных. Для более точной диагностики бесплодия и более эффективного лечения в повседневной клинической практике целесообразно применять программные продукты, созданные на базе технологий искусственного интеллекта [21]. Это позволит своевременно выявлять и изучать потенциальные связи в больших массивах данных, а также создавать достоверные прогнозные модели с использованием методов машинного обучения. Наиболее прогрессивные направления исследований искусственного интеллекта в области репродуктивной медицины — повышение качества оценки биоматериала для проведения экстракорпорального оплодотворения, а также прогнозирование исхода лечения бесплодия методом ВРТ. В контексте предикции результата программы ВРТ следует учитывать количество и качество полученных в ходе трансвагинальной пункции ооцитов. Создание программного продукта, направленного на прогнозирование количества зрелых ооцитов, позволяет лечащему врачу не только ориентировать супружескую пару по потенциальному количеству эмбрионов, полученных в программе ВРТ, но и определять для лечения методом ВРТ наиболее перспективные группы пациентов [16]. В связи с этим при разработке программного продукта задача прогнозирования количества и качества полученных ооцитов становится наиболее приоритетной.

Прогнозирование результативности программы ВРТ при помощи МО может быть осуществлено с использованием различных алгоритмов в зависимости от типа данных и поставленной задачи. Среди основных методов МО, которые используются в репродуктивной медицине, выделяют логистическую регрессию, алгоритм решающего дерева, метод случайного леса (Random Forest) [22].

Среди наиболее широко используемых методов для анализа и решения задач классификации приме-

няется линейная регрессия. Суть метода — в построении линейной модели, которая пытается оценить зависимость между независимыми переменными и целевой бинарной переменной. Линейные модели легко интерпретировать, так как можно оценить влияние каждого признака на целевую переменную с помощью значения коэффициента: абсолютное значение говорит о важности признака, а знак («плюс»/«минус») указывает на характер связи (прямая/обратная). Однако линейная регрессия предполагает линейную зависимость между признаками и целевой переменной, что для точного моделирования сложных отношений может быть недостаточно, также метод чувствителен к выбросам данных [23, 24]. Решающее дерево использует серию «решающих» вопросов, чтобы классифицировать или предсказать целевую переменную. Дерево решений может улавливать нелинейные зависимости: в простых случаях их легко интерпретировать, так как структура данных похожа на дерево решений. Тем не менее малые изменения в данных могут привести к существенным изменениям в структуре дерева, что делает модель неустойчивой. Решающие деревья могут склоняться к переобучению, особенно на данных с большим количеством признаков и глубокой структурой [25].

За последние годы результаты ряда работ, полученных в ходе моделирования и разработки программных алгоритмов, показали, что предикция количества ооцитов может быть актуальной и непростой задачей [26]. Во многих работах были использованы биологические маркеры, такие как уровни гормонов и количество антральных фолликулов [27, 28]. В последних работах Barnett-Itzhaki et al. сравниваются две модели машинного обучения (искусственная нейронная сеть и метод опорных векторов) с классическим подходом статистического моделирования (логистической регрессией) для прогнозирования количества ооцитов, получаемых во время ТВП [29]. В исследовании было показано, что алгоритмы машинного обучения, построенные на основании данных возраста, ИМТ и клинических данных, имеют значительные преимущества перед логистической регрессией для прогнозирования результатов ЭКО и могут быть полезны врачам для оптимизации и коррекции лечения. Однако на этапе получения и построения таких моделей необходимы большие массивы качественных данных, и процесс может оказаться более трудоемким по сравнению с более классическими методами математического анализа [30]. Для интерпретации важности каждого показателя в итоговом прогнозе модели в данном исследовании была использована библиотека Шэпли (SHapley Additive exPlanations). Для оценки важности показателей были рассчитаны значения Шэпли, позволяющие выявлять все возможные комбинации и варианты, а проанализировав данные, определить, какие факторы на самом деле важны при выборе. Согласно результатам исследования признаком с самым высоким средним абсолютным значением Шэпли (и, следовательно, самым важным) было количество антральных фолликулов, АМГ и ФСГ. Из других гормональных анализов значимым с точки зрения предикции овариального ответа на стимуляцию выступал базальный уровень ТТГ, ЛГ и тестостерона, при этом исходный уровень ЛГ был наименее важным [31]. Полученные результаты согласуются с результатами настоящего исследования, несмотря на использование различных методов МО.

В исследовании Liu Liu et al. была построена предиктивная модель ответа яичников на овариальную стимуляцию с использованием МО при помощи данных, полученных от 1365 женщин, с последующей обработкой двумя методами машинного обучения: искусственной нейронной сетью и методом опорных векторов. С учетом предложенной модели была определена степень важности каждой характеристики. Данные алгоритмы позволяют оценить количество полученных ооцитов с высокой точностью, составляющей 88,2 и 89,84% соответственно. Среди наиболее значимых признаков, которые влияют на овариальный ответ, наибольшее значение имеет количество антральных фолликулов, за которым следует уровень эстрадиола в день введения триггера, возраст и АМГ. На основе предложенной модели можно прогнозировать реакцию яичников, что обеспечивает поддержку врачебных решений для оптимизации и индивидуализации стратегии проведения КОС и в конечном итоге позволяет достигать лучших результатов ЭКО [31].

Стоит отметить, что результаты данного исследования показали влияние типа бесплодия на количество зрелых ооцитов. У пациенток, у которых наступала беременность в анамнезе, количество получаемых зрелых ооцитов было больше. Вероятно, это связано с тем, что у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе могут быть нарушены сложные регуляторные обменные процессы в ооцитах. Изменение роста и созревания ооцитов у пациенток с первичным бесплодием во время овариальной стимуляции может приводить к снижению количеству зрелых ооцитов и, как следствие, к более низкой частоте наступления клинической беременности. В исследовании Wadadekar et al. было показано, что у пациенток с вторичным бесплодием частота наступления беременности выше по сравнению с женщинами с первичным бесплодием, что подтверждает необходимость дополнительного изучения качества гамет, полученных от супружеской пары, проходящей лечение бесплодия методом ВРТ [32].

В качестве исходов овариальной стимуляции помимо частоты клинических беременностей и живорождения следует рассматривать параметры фолликуло- и оогенеза, морфологию полученных ооцитов и эмбрионов, а также частоту фертилизации ооцитов. Известно, что на качество ооцитов МП оказывает влияние триггер овуляции. Существуют данные, согласно которым при применении аГнРГ в протоколах стимуляции шансы появления ооцитов с экстрацитоплазматическими аномалиями увеличиваются [33]. В этом исследовании было показано, что триггер овуляции декапептил и использование двойного триггера приводит к снижению получения зрелых ооцитов. Причины появления незрелых ооцитов в циклах ВРТ не определены, в том числе неизвестно, зависит ли появление незрелых ооцитов от генетических особенностей женщины, наличия у нее гинекологических или метаболических заболеваний или же является ятрогенным осложнением овариальной стимуляции. Группа ученых из Южной Кореи продемонстрировала, что высокая пропорция незрелых ооцитов возникает повторно при проведении неоднократных циклов ЭКО у одних и тех же женщин [34].

В данном исследовании при помощи алгоритма решающего дерева и линейной регрессии было показано, что наличие НГЭ у пациенток, проходящих лечение бесплодия, ассоциировано со снижением

количества зрелых ооцитов. Известно, что у женщин с НГЭ в программах ВРТ происходит активация различных патогенетических механизмов, лежащих в основе бесплодия при НГЭ. У пациенток с эндометриодными кистами наблюдается истощение пула примордиальных фолликулов в коре яичников, снижение ответа на стимуляцию функции яичников, что приводит к уменьшению количества и качества зрелых ооцитов по сравнению с аналогичной возрастной группой без НГЭ. По данным литературы, НГЭ вызывает местную воспалительную реакцию с активацией макрофагов, выбросом цитокинов и простагландинов, высвобождением активных форм кислорода (АФК), мобилизацию антиоксидантного ответа, а также происходит формирование локального окислительно-восстановительного дисбаланса с последующим повреждением липидов, белков и нуклеиновых кислот. Воздействие такой «токсичной среды» оказывает негативное влияние на качество и количество ооцитов [6].

Для стимуляции яичников применяются различные виды гонадотропинов: человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГ), полученные путем экстракции и очистки мочи женщин в менопаузе, а также препараты, синтезированные *in vitro* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии [33]. Стоит отметить, что согласно результатам данного исследования наиболее предпочтительным гонадотропином для овариальной стимуляции у подобных пациенток является фоллитропин альфа и корифоллитропин альфа. В исследовании Novita Prasetiawati et al. было показано, что использование фоллитропина альфа в качестве гонадотропина для овариальной стимуляции сопряжено с получением качественных и зрелых ооцитов, а также высокой пропорцией blastocyst хорошего и отличного качества [35]. Несмотря на то что фоллитропин альфа и корифоллитропин бета применяются в клиниках РФ в протоколах ЭКО и ПЭ более 10 лет, персонализация программы ВРТ с использованием различных препаратов гонадотропинов остается актуальной проблемой.

Согласно рекомендациям ВОЗ бесплодие определяется как неспособность зачать ребенка в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции [36]. Стоит отметить, что 85% беременностей наступают в течение первого года половой жизни. Несмотря на то что после одного года регулярной половой жизни без контрацепции в условиях отсутствия наступления беременности пара считается бесплодной, 10–15% пар смогут зачать ребенка в ближайшие три года с вероятностью 55%. Через четыре года регулярной половой жизни у 5% супружеских пар наступление самопроизвольной беременности уже малове-

роятно [37, 38]. Отсюда чем больше продолжительность бесплодия, тем ниже вероятность зачатия не только при регулярной половой жизни, но и в программах ВРТ [39]. Изучение продолжительности бесплодия как отягчающего фактора представляется актуальной и важной задачей. В данном исследовании важная роль продолжительности бесплодия подтверждается тем, что у пациенток с длительным анамнезом бесплодия во время овариальной стимуляции получается меньшее количество зрелых ооцитов, что может быть связано в том числе с увеличением возраста пациенток, обратившихся за лечением.

Таким образом, проведение КОС является ключевым этапом, определяющим эффективность ВРТ, так как оказывает непосредственное влияние на процессы фолликуло- и оогенеза в яичниках, а также пролиферацию эндометрия в индуцированном менструальном цикле. Все вышеперечисленные факторы не только определяют качество и количество полученных ооцитов, но и влияют на успех взаимодействия между эмбрионом и эндометрием. Стоит отметить, что крайне актуальной задачей представляется изучение веса общеизвестных показателей для качества получаемых ооцитов, так как клиническое мышление специалиста объединяется с искусственным интеллектом с целью повышения уровня диагностики и лечения, а также для информационной поддержки медицинских специалистов.

## Заключение

Несмотря на многочисленные клинические исследования в области персонализации протоколов овариальной стимуляции, на сегодняшний день проблема остается актуальной. Основным направлением клинических исследований в этой области является повышение эффективности программ ВРТ путем выбора оптимального протокола и препарата для стимуляции яичников у пациенток разных возрастных групп. Использование точных прогностических систем с большим объемом выборки, а также дополнительных математических подходов позволит повысить количество и качество ооцитов, получаемых в ходе пункции за счет оптимизации наиболее значимых корригируемых факторов. Перспективным представляются исследования, посвященные созданию программного продукта, определяющего оптимальное количество получаемых ооцитов для достижения беременности с использованием различных дозровок ЧМГ и рФСГ для наиболее целесообразного использования гормонального препарата и бюджета ОМС на финансирование программ ЭКО.

## Литература/References

1. Баринаева Э.К., Арутин Д.Г. Предикторы бесплодия. *Акушерство и гинекология*. 2023; 4: 178–183. [Barinova E.K., Arutin D.G. Predictors of infertility. *Obstetrics and gynecology*. 2023; 4: 178–183. (In Russ.).]
2. Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований. *Акушерство и гинекология*. 2021; 11: 18–25. [Kirkosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. Search for the causes of reproductive system disorders: a review of scientific research. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 11: 18–25. (In Russ.).]
3. Li H.W.R., Lee V.C.Y., Lau E.Y.L. et al. Role of Baseline Antral Follicle Count and Anti-Müllerian Hormone in Prediction of Cumulative Live Birth in the First In Vitro Fertilisation Cycle: A Retrospective Cohort Analysis. *PLoS ONE*. 2013; 8: e61095.
4. Liu L., Shen F., Liang H. et al. Machine Learning-Based Modeling of Ovarian Response and the Quantitative Evaluation of Comprehensive Impact Features. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 2 (12): 492.
5. Revelli A., Gennarelli G., Biasoni V. et al. The Ovarian Sensitivity Index (OSI) Significantly Correlates with Ovarian Reserve Biomarkers, Is More Predictive of Clinical Pregnancy than the Total Number of Oocytes, and Is Consistent in Consecutive IVF Cycles. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1914.
6. Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н. и соавт. Реимплантационное генетическое тестирование эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2021; 11. [Kulakova E.V., Nepsha O.S., Ekimov A.N. et al. Reimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs in patients with external genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 11. (In Russ.).]
7. Scheffer J.B., Scheffer B.B., de Carvalho R.F. et al. Age as a Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. *Int. J. Fertil. Steril.* 2017; 11: 40–46.
8. Sun X.Y., Lan Y.Z., Liu S. et al. Relationship Between Anti-Müllerian Hormone and In Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Clinical Pregnancy. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 595448.
9. Leijdekkers J.A., van Tilborg T.C., Torrance H.L. et al. Do female age and body weight modify the effect of individualized FSH dosing in IVF/ICSI treatment?

- A secondary analysis of the OPTIMIST trial. *Acta Obstet. Et Gynecol. Scand.* 2019; 98: 1332–1340.
10. Khan H.L., Bhatti S., Suhail S. et al. Antral follicle count (AFC) and serum anti-Müllerian hormone (AMH) are the predictors of natural fecundability have similar trends irrespective of fertility status and menstrual characteristics among fertile and infertile women below the age of 40 years. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; 1 (17): 20. DOI: 10.1186/s12958-019-0464-0
  11. Steiner A.Z., Pritchard D., Stanczyk F.Z. et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2017; 14 (318): 1367–1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588
  12. Di Paola R., Garzon S., Giuliani S. et al. Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles? Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298: 1029–1035.
  13. Papler T.B., Bokal E.V., Zmrzljak U.P. et al. PGR and PTX3 gene expression in cumulus cells from obese and normal weighting women after administration of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian stimulation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 299: 863–871.
  14. Tal R., Seifer D.B. Ovarian Reserve Testing: A User's Guide. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217: 129–140.
  15. Bishop L.A., Richter K.S., Patounakis G. et al. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertil. Steril.* 2017; 108: 980–987.
  16. Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Татаурова П.Д. и соавт. Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2023; 15 (17): 27–37. [Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Tataurova P.D. et al. Supporting medical decisions using deep machine learning in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies. *Medical advice.* 2023; 15 (17): 27–37. (In Russ.)].
  17. Aristidou A., Jena R., Topol E.J. Bridging the chasm between AI and clinical implementation. *Lancet.* 2022; 399 (10325): 620.
  18. Yan S., Jin W., Ding J. et al. Machine-intelligence for developing a potent signature to predict ovarian response to tailor assisted reproduction technology. *Aging.* 2021; 13: 17137–17154.
  19. Yu S.H., Wang H.L. An Updated Decision Tree for Horizontal Ridge Augmentation: A Narrative Review. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2022; 3 (42): 341–349.
  20. Carugo O. Hydrophobicity diversity in globular and nonglobular proteins measured with the Gini index. *Protein Eng Des Sel.* 2017; 12 (30): 781–784.
  21. Драпкина Ю.С., Калинина Е.А., Макарова Н.П. и соавт. Искусственный интеллект в репродуктивной медицине: этические и клинические аспекты. *Акушерство и гинекология.* 2022; 11: 37–44. [Drapkina Yu.S., Kalinina E.A., Makarova N.P. et al. Artificial intelligence in reproductive medicine: ethical and clinical aspects. *Obstetrics and gynecology.* 2022; 11: 37–44. (In Russ.)].
  22. Uddin S., Khan A., Hossain M.E. et al. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019; 1 (19): 281.
  23. Schober P., Vetter T.R. Linear Regression in Medical Research. *Anesth Analg.* 2021; 1 (132): 108–109.
  24. Barnett-Itzhaki Z., Elbaz M., Butterman R. et al. Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 10 (37): 2405–2412.
  25. Jaworski M., Duda P., Rutkowski L. et al. New Splitting Criteria for Decision Trees in Stationary Data Streams. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst.* 2018; 6 (29): 2516–2529.
  26. Ferrand T., Boulant J., He Ch. et al. Predicting the number of oocytes retrieved from controlled ovarian hyperstimulation with machine learning. *Human Reproduction.* 2023; 10 (38): 1918–1926.
  27. Tulic L., Tulic I., Bila J. et al. Correlation of progesterone levels on the day of oocyte retrieval with basal hormonal status and the outcome of ART. *Sci Rep.* 2020; 10: 22291.
  28. Oliveira J.B.A., Baruffi R.L., Petersen C.G. et al. A new ovarian response prediction index (ORPI): Implications for individualised controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 1–11.
  29. Barnett-Itzhaki Z., Elbaz M., Butterman R. et al. Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37: 2405–2412.
  30. Rieke N., Hancox J., Li W. et al. The future of digital health with federated learning. *NPJ Digit Med.* 2020; 3: 119.
  31. Liu L., Shen F., Liang H. et al. Machine Learning-Based Modeling of Ovarian Response and the Quantitative Evaluation of Comprehensive Impact Features. *Diagnostics (Basel).* 2022; 2 (12): 492.
  32. Wadadekar G.S., Inamdar D.B., Nimbargi V.R. Assessment of Impact of Infertility & its Treatment on Quality of Life of Infertile Couples using Fertility Quality of Life Questionnaire. *J Hum Reprod Sci.* 2021; 1 (14): 3–10.
  33. Андреева М.Г., Сырказаева А.Г., Долгушина Н.В. и соавт. Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология.* 2016; 1 (18): 79–82. [Andreeva M.G., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. et al. The influence of different ovarian stimulation protocols on embryological characteristics and the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Gynecology.* 2016; 1 (18): 79–82. (In Russ.)].
  34. Llonch S., Barragán M., Nieto P. et al. Single human oocyte transcriptome analysis reveals distinct maturation stage-dependent pathways impacted by age. *Aging Cell.* 2021; 5 (20): e13360. DOI: 10.1111/ace1.13360
  35. Prasertawati N., Sundari A.M., Supriyadi A. et al. The Effect of Folllitropin Alfa in Controlled Ovarian Stimulation Protocol for In Vitro Fertilization Cycles. *J Reprod Infertil.* 2023; 2 (24): 139–144. DOI: 10.18502/jri.v24i2.12499
  36. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017; 6 (23): 660–680. DOI: 10.1093/humupd/dmx021
  37. Zhang L., Cai H., Li W. et al. Duration of infertility and assisted reproductive outcomes in non-male factor infertility: can use of ICSI turn the tide? *BMC Womens Health.* 2022; 1 (22): 480.
  38. Бирюкова А.М., Мартиросян Я.О., Ковальчик А.И., Хубаева Д.Г. Диагностика и лечение бесплодия. Клиническая лекция. *Медицинский оппонент.* 2021; 2 (14): 41–45. [Birukova A.M., Martirosyan Ya.O., Kovalchuk A.I., Khubaeva D.G. Infertility diagnosis and treatment. *Clinical lecture. Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2021; 2 (14): 41–45. (In Russ.)].
  39. Стеньяева Н.Н., Хритинин Д.Ф. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский оппонент.* 2021; 3 (15): 49–52. [Stenyeva N.N., Khritinin D.F. Mixed anxiety-depressive disorders in women in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2021; 3 (15): 49–52. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** Ю.С. Драпкина, Н.П. Макарова, Е.В. Кулакова, Е.А. Калинина: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Authors contributions.** Yu.S. Drapkina, N.P. Makarova, E.V. Kulakova, E.A. Kalinina: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.03.2024.

**Принята к публикации:** 22.04.2024.

**Accepted for publication:** 16.03.2024.

**Article received:** 22.04.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Драпкина Юлия Сергеевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова\*. ORCID: 0000-0002-0545-1607.

**Макарова Наталья Петровна**, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова\*. ORCID: 0000-0003-8922-2878.

**Кулакова Елена Владимировна**, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова\*.

**Калинина Елена Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова\*. ORCID: 0000-0002-8922-2878.

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

#### AUTHORS INFORMATION

**Drapkina Yulia Sergeevna**, MD, PhD, researcher, department of IVF named after Professor B.V. Leonov\*. ORCID: 0000-0002-0545-1607.

**Makarova Natalya Petrovna**, PhD, leading researcher, department of IVF named after Professor B.V. Leonov\*. ORCID: 0000-0003-8922-2878.

**Kulakova Elena Vladimirovna**, PhD, senior researcher Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after prof. B.V. Leonov\*.

**Kalinina Elena Anatolyevna**, MD, PhD, professor, chief of IVF department named after Professor B.V. Leonov\*. ORCID: 0000-0002-8922-2878.

\* 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, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 618.16–006.52

# Тактика ведения пациентов с вульварной интраэпителиальной неоплазией на основании международного Консенсуса

**М.В. Юрова<sup>1,2</sup>**, к.м.н., **А.А. Кордыс<sup>1</sup>**, **У.О. Алигаджиева<sup>1</sup>**, **А.Ю. Шиляев<sup>1</sup>**,  
**В.Н. Прилепская<sup>1</sup>**, д.м.н., профессор

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

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

**РЕЗЮМЕ.** В статье приведены ключевые положения о ведении пациентов с заболеваниями вульвы (VIN), сформулированные на основании позиции Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO), Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), Европейского колледжа по изучению заболеваний вульвы (ECSVD) и Европейской федерации кольпоскопии (EFC). Для верификации VIN необходимо гистологическое исследование биоптата (-ов). При дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (dVIN) должна быть выполнена экцизия. При плоскоклеточном интраэпителиальном поражении вульвы высокой степени выраженности (VHSIL) могут использоваться как экцизионные, так и абляционные методы. Абляция может быть рассмотрена для сохранения анатомии и функции, однако ей должно предшествовать несколько репрезентативных биопсий, исключающих инвазивный процесс. При VHSIL и при болезни Педжета вульвы может быть рассмотрено медикаментозное лечение (имиквимод). Хирургическое вмешательство должно учитывать, что распространение заболевания обычно более обширно, чем определяется визуально, в связи с чем необходим отступ в 1–2 см в зависимости от нозологии. После лечения прединвазивных поражений вульвы женщины должны регулярно проходить тщательное клиническое обследование, включая биопсию любого подозрительного участка. Последующее наблюдение должно быть определено в соответствии с риском рецидива (тип поражения, возраст пациентки и иммунологический статус, другие сопутствующие поражения нижних отделов половых путей). Эффективная профилактика VIN, а следовательно и рака вульвы, заключается в вакцинации от ВПЧ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** БОЛЕЗнь ПЕДЖЕТА, ВПЧ, ДИСПЛАЗИЯ ВУЛЬВЫ, РАК ВУЛЬВЫ, СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ЛИХЕН

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Юрова М.В., Кордыс А.А., Алигаджиева У.О. и соавт. Тактика ведения пациентов с вульварной интраэпителиальной неоплазией на основании международного Консенсуса. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 80–86. [Iurova M.V., Kordys A.A., Aligadzhieva U.O. et al. Management of patients with vulvar intraepithelial neoplasia based on international Consensus. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 80–86. (In Russ.)].

UDC 618.16–006.52

## Management of Patients with Vulvar Intraepithelial Neoplasia Based on International Consensus

**M.V. Iurova<sup>1,2</sup>**, **A.A. Kordys<sup>1</sup>**, **U.O. Aligadzhieva<sup>1</sup>**, **A.Yu. Shilyaev<sup>1</sup>**, **V.N. Prilepskaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**SUMMARY.** The article presents the key provisions on the management of patients with vulvar diseases (VIN), formulated on the basis of the position of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD), the European College for the Study of Vulvar Diseases (ECSVD) and the European Federation of Colposcopy (EFC). To verify the VIN, a histological examination of the biopsy specimens is necessary. With differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva (dVIN), excision should be performed. With squamous intraepithelial vulvar lesion of high severity (VHSIL), both excision and ablation methods can be used. Ablation may be considered to preserve anatomy and function, but it should be preceded by several representative biopsies that exclude the invasive process. With VHSIL and Paget's disease of the vulva, drug treatment (imiquimod) may be considered. Surgical intervention should take into account that the spread of the disease is usually more extensive than it is visually determined, and therefore an indentation of 1–2 cm is necessary, depending on the nosology. After treatment of pre-invasive vulvar lesions, women should be regularly examined for a thorough clinical examination, including a biopsy of any suspicious area. Follow-up should be determined in accordance with the risk of recurrence (type of lesion, age of the patient and immunological status, other concomitant lesions of the lower genital tract). Effective prevention of VIN, and therefore vulvar cancer, is HPV vaccination.

**KEYWORDS:** PAGET'S DISEASE, HPV, LICHEN SCLEROSUS, VULVAR DYSPLASIA, VULVAR CANCER

## Введение



Согласно эпидемиологическим данным (SEER, The Surveillance, Epidemiology, and End Results, Соединенные Штаты Америки, США) в период с 1973 по 2004 г. заболеваемость вульварной интраэпителиальной неоплазией (VIN, vulvar intraepithelial neoplasia) и плоскоклеточным раком вульвы увеличивается (на 3,5 и 1,0% в год соответственно), причем отмечается тенденция к повышению частоты выявления заболеваний у пациентов более молодого возраста.

Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO, the European Society of Gynaecological Oncology), Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD, the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease), Европейский колледж по изучению заболеваний вульвы (ECSVD, the European College for the Study of Vulval Disease) и Европейская федерация кольпоскопии (EFC, the European Federation for Colposcopy) разработали консенсусный отчет о преинвазивных поражениях вульвы для улучшения качества лечения пациентов с интраэпителиальной неоплазией вульвы, болезнью Педжета *in situ* и меланомой *in situ* [1] (табл. 1).

Согласно классификации Международного общества по изучению заболеваний вульвовагинальной области (ISSVD, the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease), выделяют следующие плоскоклеточные поражения: LSIL вульвы (плоская кондилома или ВПЧ-ассоциированные изменения, *low-grade squamous intraepithelial lesion*, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени), HSIL вульвы (VHSIL, *high-grade squamous intraepithelial lesion*, VIN обычного типа, VIN3, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени), интраэпителиальная неоплазия вульвы дифференцированного типа, не ассоциированная с ВПЧ (вирус папилломы человека): дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN, *differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia*). Согласно классификации опухолей ВОЗ от 2020 г., поражения вульвы подразделяются на ассоциированные (LSIL, HSIL) и неассоциированные с ВПЧ (dVIN, дифференцированное экзофитное интраэпителиальное поражение вульвы (DEVIL) и акантоз (vulvar acanthosis with altered differentiation, VAAD)), а также болезнь вульвы Педжета — аденокарцинома кожи вульвы *in situ* (интраэпителиальное новообразование эпителиального происхождения, проявляющее апокринные или эккринные железоподобные признаки и характеризующееся крупными клетками Педжета).

Несмотря на редкость рака анального канала на популяционном уровне (1–2 случая на 100 тыс. человеко-лет), из-за инфицирования ВПЧ пациенты с VHSIL подвергаются повышенному риску развития этого заболевания: по данным метаанализа, коэффициент заболеваемости раком анального канала составляет 42 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ от 33 до 52) у женщин с диагнозом VHSIL, что является третьей причиной по частоте после ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, а также после женщин, перенесших трансплантацию тканей и органов в течение 10 и более лет. Средний временной интервал между манифестацией VIN и анальным раком составляет 8,9 года.

На экстратаммарную болезнь Педжета приходится примерно 1–10% всех случаев болезни Педжета с частотой, оцениваемой примерно в 0,6 случаев на 100 тыс. человек в год в Европе. У 16–19% пациенток более 80% случаев внемаммарной болезни Педжета локализуется в области вульвы, при этом болезнь Педжета вульвы как проявление аденокарциномы вульвы регистрируется в 4–17% всех случаев.

Меланома вульвы составляет от 6 до 10% злокачественных новообразований вульвы и только около 3% всех меланом. Анализ Национальной базы данных по злокачественным новообразованиям показал, что меланома *in situ* встречается реже, чем меланома вульвы, со средним возрастом на момент постановки диагноза 63 и 66 лет соответственно.

Кондилома вульвы / кондиломатозные плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL) обычно связаны с ВПЧ-инфекциями низкого риска (ВПЧ 6 или 11 в 90% случаев). Они не прогрессируют до инвазивного рака и имеют распространенность среди населения в целом около 107–229 случаев на 100 тыс. женщин.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения вульвы высокой степени злокачественности (VHSIL) наблюдаются с частотой от 2,5 до 8,8 случая на 100 тыс. женщин в год. VHSIL является предшественником инвазивной карциномы. Дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN) составляет менее 10% от всех плоскоклеточных интраэпителиальных поражений вульвы, однако имеет более высокий потенциал злокачественной трансформации, чем VHSIL (32,8% против 5,7%). В долгосрочном дальнейшем исследовании медиана времени прогрессирования рака варьировала от 0,3 до 24,2 года после постановки диагноза VIN: 4,1 года для VHSIL и 1,4 года для dVIN. В Кохрейновском обзоре 2016 г. сообщалось о скорости прогрессирования плоскоклеточного рака у 15% женщин, получавших хирургическое лечение по поводу VHSIL, в среднем в течение 71,5 мес.

dVIN развивается в очагах склерозирующего лишая или красного плоского лишая, хронических воспалительных заболеваний кожи, сопровождающихся лимфоцитарной инфильтрацией. Из-за высокого риска прогрессирования dVIN в инвазивную плоскоклеточную карциному вульвы медикаментозное лечение или абляция не являются эффективными методами лечения, в связи с чем при dVIN показано выполнение эксцизии с достижением отрицательных хирургических краев резекции и с последующим тщательным наблюдением в послеоперационном периоде.

## Методы и результаты

Задачами лечения в настоящее время являются предотвращение прогрессирования плоскоклеточного рака вульвы, сохранение нормальной анатомии, облегчение симптомов и поддержание качества жизни и сексуальной функции с помощью индивидуального лечения. Ранее стандартом лечения при дисплазии вульвы, в том числе при VHSIL, являлась только обширная операция с целью достижения излечения. При VHSIL могут использоваться как эксцизионные (от широкого локального иссечения до поверхностной вульвэктомии), так и абляционные (лазерное испарение углекислого газа (CO<sub>2</sub>), аргоноплазменная коагуляция, кавитационная ультразву-

ковая хирургическая аспирация) методы лечения. Абляция может быть рассмотрена для сохранения анатомии и функции, и ей должны предшествовать несколько репрезентативных биопсий для исключения инвазивного процесса. Однако надо отметить, что рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих хирургическое вмешательство с лазерной вапоризацией CO<sub>2</sub>, не проводилось и наличествующие клинические данные представлены доказательствами низкого уровня убедительности: например, имеются данные о безрецидивной выживаемости через 1 год после операции — 91,0%, а в группах лазерной вапоризации — 65,2% ( $p < 0,01$ ), при этом среднее время до рецидива после любого лечения составляет 21,7 мес. и при медиане наблюдения 4,4 года (диапазон 0,8–18,4 года) частота прогрессирования до инвазивного заболевания составляет 2%. При среднем сроке наблюдения 53,7 мес. после лечения было показано, что частота рецидивов составляет 40,4% при лазерной вапоризации CO<sub>2</sub>, 41,7% при иссечении холодным ножом и 48,1% при фотодинамической терапии, в то же время после вульвэктомии рецидивов отмечено не было. Также при сравнении эффективности электрохирургического иссечения петлей (LEEP), холодным ножом и применения лазерной вапоризации отмечено, что рецидивов после LEEP и широкого локального иссечения было значительно меньше (15 и 10% соответственно), чем после лазерной абляции (50%). Также одним из методов лечения при VHSIL является применение аргоноплазменной коагуляции: частота рецидивов составляет 48,3%, среднее время до рецидива — 23,2 мес. По данным лишь одного рандомизированного контролируемого исследования проводилось сравнение лазерной вапоризации CO<sub>2</sub> с кавитационной ультразвуковой аспирацией (CUSA): сообщалось, что применение CUSA сопряжено с менее выраженным болевым синдромом и частотой рубцевания, чем лазер, и за 12 месяцев наблюдения не было зарегистрировано статистической разницы в частоте рецидивов; после медианного интервала в 16 мес. после CUSA сообщалось о частоте рецидивов 35% и после 33 месяцев о скорости прогрессирования 3%. В случае положительных краев после хирургического иссечения по поводу VHSIL, если клинический осмотр не показывает остаточного поражения, пациенты должны находиться под наблюдением, и немедленное повторное иссечение не рекомендуется. Следует избегать операций, приводящих к значительным повреждениям. При наличии показаний к выполнению обширного иссечения операция должна проводиться в учреждениях, имеющих опыт выполнения реконструктивных методов после основного этапа. Также может быть использована фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на местном фотосенсибилизирующем действии специального агента (5-аминолевулиновая кислота) в сочетании с нетепловым светом соответствующей длины волны для индукции реакций окисления, приводящей к апоптозу клеток. Клинический ответ на лечение методом ФДТ варьируется от 31,2 до 56%, что сопоставимо с результатом лечения при помощи лазерной абляции. Частота рецидивов колеблется в пределах в среднем от 14,3% через 13 мес. до 48% спустя в среднем 53,7 мес. наблюдения. Только в одной работе сообщалось о 9,4% случаев инвазивного процесса после лечения.

Медикаментозное лечение (имиквимод или цидофовир) также может быть рассмотрено при VHSIL. Консервативная тактика способствует сохранению нормальной анатомии вульвы и повышению качества жизни в целом, однако она не обеспечивает получения полноценных гистологических образцов пораженной области, что сопряжено с риском упущенных случаев инвазивного процесса, поэтому данная тактика может быть рекомендована исключительно в отобранной популяции пациентов после тщательно выполненной мультифокальной биопсии.

Имиквимод является модификатором иммунного ответа, направленным на TLR-7, и стимулирует секрецию дендритными клетками провоспалительных цитокинов, вызывая выраженный иммунный ответ. По данным разных исследований (в том числе плацебо-контролируемых РКИ), полный ответ через 2–5 мес. после окончания лечения у женщин, получавших имиквимод, составляет от 35 до 81%. В одном исследовании с длительным периодом наблюдения (7,2 года) было показано отсутствие рецидива или прогрессирования. Также в одном РКИ, в котором приняли участие 180 пациентов, оценивали эффективность топического 5%-ного крема на основе имиквиода по сравнению с 1%-ным гелем цидофовира и не обнаружили разницы в показателях полного ответа (46% в обеих группах), через 12 мес. наблюдения у 87% пациентов, получавших полный ответ на прием цидофовира, и у 78% пациентов, получавших имиквимод, были получены устойчивые результаты.

После 18 мес. наблюдения за той же группой у пациентов, получавших цидофовир, частота рецидивов составила 6% по сравнению с 28,4% в группе, получавшей имиквимод. По данным двух других нерандомизированных контролируемых исследований применения имиквиода в качестве монотерапии, диапазон рецидивов составил от 20,5 до 27% через 16–21 мес. наблюдения. Сочетание операции, выполненной скальпелем («холодный нож»), и крема имиквимод в качестве вспомогательного средства, по-видимому, не дает преимуществ с точки зрения снижения частоты рецидивов, но позволяет достичь радикального объема лечения посредством менее обширного иссечения, что дает возможность сохранить нормальное строение и функцию вульвовагинальной области. Также была исследована терапевтическая вакцина против онкопротеинов ВПЧ 16 типа Е6 и Е7. Обсервационное исследование II фазы показало многообещающие результаты: через 12 мес. наблюдения у 47% пациентов был отмечен полный ответ и у 32% — частичный ответ; у полностью ответивших на лечение пациентов через 24 мес. не было выявлено признаков рецидива.

Дальнейшее наблюдение после окончания лечения заключается в регулярном обследовании, включающем биопсию всех подозрительных участков. Следует обучить пациентов самостоятельному обследованию, осмотру, что может привести к ранней диагностике рецидива заболевания. Данные свидетельствуют о том, что dVIN сопряжен с более высоким риском прогрессирования и рецидива, чем VHSIL, и после лечения dVIN рекомендуется более тщательное наблюдение. Частота рецидивов VIN после проведенного лечения колеблется от 6 до 60% и зависит от гистологического типа (VHSIL или dVIN), соматического состояния пациента (в том числе иммуносупрессия: частота ре-

цидивов при наблюдении в течение 32 мес. у 51,5% пациентов при ВИЧ+ против 27% при ВИЧ– статусе, частота прогрессирования в тот же период: 15,2% при ВИЧ+ против 1,6% при ВИЧ–), продолжительность наблюдения и других важных факторов: мультифокальности поражения и курения. Было показано, что риск рецидива VIN достигает указанных 60%, независимо от хирургического подхода. Имеется меньше данных о долгосрочных клинических исходах и риске инвазии после полного клинического ответа на местное медикаментозное лечение, но оно может быть аналогично хирургическому лечению. Поскольку 6,8 и 50% рецидивов регистрируются в течение 6 и 16,9 мес. соответственно, в течение первых 2 лет после операции требуется тщательное наблюдение, особенно у пациентов старше 50 лет. Согласно одному крупному долгосрочному обсервационному исследованию около 25% рецидивов возникают на поздних сроках (более 44 мес. после постановки первоначального диагноза).

Риск прогрессирования до злокачественного новообразования составляет около 10% при VHSIL и до 50% при dVIN. Независимыми факторами риска прогрессирования заболевания также являются возраст (ОР 2,3, 95% ДИ 1,5–3,4) и склерозирующий лишай (3,1, 95% ДИ 1,8–5,3). Необходимо информировать женщин о признаках и симптомах (боль или язвы), которые должны побудить обратиться к профильному специалисту.

По меньшей мере у 4% (до 25%) женщин с диагнозом VIN обнаруживается интраэпителиальная неоплазия в других участках нижних отделов половых путей, в связи с чем во время наблюдения обязательным является тщательный осмотр нижних отделов половых путей, включая шейку матки, влагалище, вульву и перианальную область. Следует отметить, что, несмотря на статус выполнения гистерэктомии, необходимо наблюдение, а также скрининг плоскоклеточного рака анального канала у пациентов с ВПЧ-ассоциированным VIN.

## Болезнь Педжета вульвы

Болезнь Педжета вульвы является подмножеством экстрамаммарной болезни Педжета. Выделяют первичную и вторичную (при вторичном поражении вульварной области в результате распространения на эпителий вульвы злокачественной опухоли, например аноректальная аденокарцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря или уретры) болезнь Педжета вульвы. Первичная болезнь Педжета вульвы подразделяется на типы: 1a — интраэпителиальная, 1b — инвазивная и 1c — аденокарцинома вульвы.

В опубликованной литературе хирургический этап является краеугольным камнем лечения болезни вульвы Педжета (от 58,6 до 100% в опубликованных работах). Следует учитывать, что распространение заболевания обычно шире, чем то, что выявлено визуально. Обычно считается необходимым отступ в 2 см. Варианты хирургического вмешательства варьируются от локального широкого иссечения до радикальной вульвэктомии с паховой лимфаденэктомией или без нее. Если в основе нет инвазивного заболевания, методом выбора является широкая эксцизия с отступом 2 см. При выявлении в результате гистологического исследо-

вания инвазивного процесса или аденокарциномы вульвы следует рассмотреть более радикальный подход (как по протяженности, так и по глубине иссечения) с лимфаденэктомией, поскольку недостаточно данных об информативности исследования только сторожевого узла при инвазивной болезни Педжета вульвы.

Было также показано, что 5%-ный крем имиквимод для местного применения является безопасным консервативным методом лечения болезни Педжета вульвы *in situ* с минимальными побочными эффектами. Сообщалось о частоте полного ответа в диапазоне от 22 до 90% случаев. Эти обнадеживающие данные свидетельствуют о безопасной возможности щадящего лечения при болезни Педжета. Курс лечения варьируется в зависимости от результатов различных исследований (1–5 раз в неделю, минимум от трех недель до года). Общая продолжительность лечения обычно составляет 16 недель.

ФДТ может быть использована только для контроля симптомов пациентов с болезнью Педжета и не рассматривается для их лечения.

Лучевая терапия может быть рассмотрена при получении данных о поражении лимфатических узлов или при положительном хирургическом крае при инвазивном процессе, когда имеются противопоказания к выполнению повторной операции. До сих пор не утверждены стандартная доза и режим лучевой терапии, поэтому требуются дальнейшие более крупные серии наблюдений.

## Меланома *in situ*

Меланомы кожи и слизистых оболочек вульвы возникают из меланоцитов. Меланома *in situ* состоит из злокачественных меланоцитов, которые распространяются вдоль эпидермиса, но не распространяются в сосочковую дерму. Меланома вульвы может развиваться *de novo* или из ранее существовавших доброкачественных или атипичных пигментных поражений. В области вульвы меланома *in situ* встречается достаточно редко — лишь в некоторых сообщениях ассоциация со склерозирующим лихеном обнаруживается на стадии *in situ*. Заболевание постепенно прогрессирует до инвазивной меланомы.

Эксцизионная биопсия является предпочтительным методом диагностики небольших поражений с полным иссечением и глубиной, исключающей инвазию. Рекомендуется широкое локальное иссечение со свободными хирургическими краями в 1 см. Широкое локальное иссечение со свободными хирургическими краями 1 см считается лечебным. Нет необходимости в оценке лимфатических узлов. При больших повреждениях, нацеливаясь на самую толстую область поражения, также может быть использована пункционная биопсия.

Прогноз обычно благоприятный, он немного лучше для меланомы *in situ*, развивающейся из меланоцитарных невусов, по сравнению с таковым *de novo*. Подробные данные о пациентках с меланомой вульвы *in situ* были представлены только в одном исследовании. В нем приняли участие 394 пациентки со средним возрастом 63 года. Пятилетняя общая выживаемость составила 74,4%. Меланома вульвы *in situ* и инвазивная меланома демонстрируют худшую общую выживаемость по сравнению с невусными меланомами.

## Профилактика дисплазии и рака вульвы

Большинство LSIL и VHSIL вульвы связаны с ВПЧ; преобладающими типами ВПЧ являются ВПЧ 6 и 11 при LSIL, ВПЧ 16 типа при VHSIL и ВПЧ 16 и 33 типов при инвазивном раке вульвы, ассоциированном с ВПЧ-инфекцией. Приблизительно 90% этих поражений связаны с генотипами ВПЧ, включенными в 9-валентную вакцину против ВПЧ. Вакцины против ВПЧ высокоэффективны в профилактике поражений, связанных с вакцинальными типами. Опубликованные исследования показывают снижение частоты рецидивирования VHSIL при введении вакцин против ВПЧ до или после лечения, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти выводы. Ранняя профилактическая вакцинация рекомендуется каждой девочке и женщине в соответствии с национальными рекомендациями.

У женщин со склерозирующим лихеном риск развития рака вульвы составил 3,5% (показатель заболеваемости 8,1 на 1 тыс. человеко-лет), увеличиваясь с возрастом. Недавнее исследование нидерландских специалистов, в котором анализировался уровень заболеваемости плоскоклеточным раком вульвы у пациенток с VIN (медиана времени наблюдения 13,9 года, диапазон 0,3–27,4 года), продемонстрировало в многомерном регрессионном анализе Кокса, что тип VIN, возраст и склерозирующий лихен были независимыми факторами риска плоскоклеточного рака вульвы с коэффициентами риска соответственно 3,0 для dVIN (против VHSIL), 2,3 для возраста более 50 лет (по сравнению с возрастом менее 50 лет) и 3,1 для склерозирующего лихена. Женщины с лихеном вульвы, которые соблюдают требования к местному применению стероидов, имеют гораздо более низкий уровень заболеваемости раком вульвы и лучший контроль симптомов. В настоящее

**Таблица. Тактика ведения пациентов с заболеваниями вульвы**

**Table.** Management tactics for patients with vulvar diseases

Нозология Nosology	Диагностика Diagnostics	Лечение Treatment
dVIN	Вульвоскопия: белый или розовый участок; слабо очерченный очаг белого цвета (до нанесения уксусной кислоты). Биопсия: исключение инвазии, дифференциальная диагностика со склерозирующим лихеном*. Иммуногистохимическое исследование для выявления TP53 Vulvoscopy: white or pink area; poorly defined white lesion (before applying acetic acid). Biopsy: exclusion of invasion, differential diagnosis with lichen sclerosis*. Immunohistochemical study to detect TP53	Полное хирургическое удаление видимых очагов поражения. Дополнительно: Расширенная кольпоскопия, вагиноскопия, аноскопия. Лечение сопутствующих дерматозов локальными стероидами Complete surgical removal of visible lesions. Additionally: Extended colposcopy, vaginoscopy, anoscopy. Treatment of associated dermatoses with local steroids
VHSIL	Мультифокальная биопсия для исключения инвазии. Иммуногистохимическое исследование с p16 для дифференциальной диагностики VLSIL, атрофии и VHSIL Multifocal biopsy to exclude invasion. Immunohistochemistry with p16 for the differential diagnosis of VLSIL, atrophy and VHSIL	Эксцизия или малоинвазивные методы лечения после исключения инвазии: медикаментозное лечение (имиквимод или цидофовир), лазерная вапоризация, CUSA, ФДТ. Дополнительно: Расширенная кольпоскопия, вагиноскопия, аноскопия. Вакцинация от ВПЧ Excision or minimally invasive treatment methods after exclusion of invasion: drug treatment (imiquimod or cidofovir), laser vaporization, CUSA, PDT. Additionally: Extended colposcopy, vaginoscopy, anoscopy. HPV vaccination
Болезнь Педжета вульвы Paget's disease of the vulva	Вульвоскопия: поражение различных оттенков белого и серого цвета с поверхностными эрозиями или корками, эритематозное и белое поражение. Иммуногистохимическое исследование: муцин (PAS-D или альциановый синий), муцикармин, CK 7, GCDFP-15, GATA377, для исключения уротелиального — uroplakin200, аноректального рака — CDX-2, CK20201 Vulvoscopy: Various shades of white and gray lesion with superficial erosions or crusts, erythematous and white lesion. Immunohistochemical study: mucin (PAS-D or Alcian blue), mucicarmine, CK 7, GCDFP-15, GATA377, to exclude urothelial — uroplakin200, anorectal cancer — CDX-2, CK20201	Хирургическое иссечение с отступом в 2 см. 5%-ный крем имиквимод 1–5 раз в неделю, минимум от 3 недель до года (в среднем 16 недель). При инвазивном процессе или аденокарциноме вульвы — консультация онколога, радикальная операция с лимфаденэктомией ± лучевая терапия Surgical excision with a margin of 2 cm. Imiquimod 5% cream 1 to 5 times per week for a minimum of 3 weeks to a year (average 16 weeks). For an invasive process or adenocarcinoma of the vulva — consultation with an oncologist, radical surgery with lymphadenectomy ± radiation therapy
Меланома in situ Melanoma in situ	Вульвоскопия: черное овальное гладкое образование с плохими границами. Эксцизионная биопсия со свободными хирургическими краями в 1 см. Пункционная биопсия — исключительно при обширных поражениях. Иммуногистохимическое исследование: s100, Melena и HMB 45202 Vulvoscopy: black oval smooth formation with poor borders. Excisional biopsy with 1 cm free surgical margins. Needle biopsy — exclusively for extensive lesions. Immunohistochemical study: s100, Melena and HMB 45202	Эксцизионная биопсия со свободными хирургическими краями в 1 см. Дополнительно: Мониторинг: биопсия любого подозрительного участка Excisional biopsy with 1 cm free surgical margins. Additionally: Monitoring: biopsy of any suspicious area

\* Для информативного исследования необходимо получение образцов шириной не менее 4 мм и глубиной 3 мм (для слизистых) или 5 мм (для кожи, покрытой волосами) при помощи punch-ручки или скальпеля. При наличии язвы или трещины биопсию следует проводить из участка неповрежденного эпителия / For an informative study, it is necessary to obtain samples with a width of at least 4 mm and a depth of 3 mm (for mucous membranes) or 5 mm (for skin covered with hair) using a punch pen or scalpel. If an ulcer or fissure is present, the biopsy should be performed from an area of intact epithelium.

время считается, что женщины должны продолжать регулярное применение местных стероидов, даже если заболевание протекает бессимптомно, и проходить регулярные осмотры на протяжении всей жизни (по крайней мере, каждые 6–12 мес., или при отсутствии улучшения симптоматики на фоне адекватного лечения, или при выявлении новых поражений). Пациенты с хорошими показателями могут наблюдаться у своих врачей первичной медико-санитарной помощи. Долгосрочное наблюдение также рекомендуется тем, кому этот диагноз был поставлен в детстве, даже если в подростковом возрасте у них наблюдалось значительное улучшение. При отсутствии реакции на лечение подозрительные очаги (длительно не заживающие эрозии, гиперкератоз, экзофитный участок) должны быть незамедлительно подвергнуты биопсии. Женщинам с раком вульвы и склерозирующим лихеном местные стероиды или не назначают, или пациентки сами не выполняют назначения по применению локальной терапии после лечения злокачественного процесса, в то время как применение стероидов может снизить риск рецидива почти вдвое (27% против 44–47%).

К отдельной группе относятся пациенты с ослабленным иммунитетом — ВИЧ-инфицированные женщины, реципиенты твердых органов, а также женщины, проходящие иммуносупрессивное лечение по поводу ревматологических или аутоиммунных заболеваний. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммуносупрессия является фактором риска развития связанных с ВПЧ прединвазивных поражений и инвазивных видов рака. ВПЧ и ВИЧ тесно взаимодействуют с иммунитетом, последний способствует инфицированию ВПЧ через разрушение плотных соединений эпителия. Кроме того, дефекты иммунной системы, такие как потеря CD4+ лимфоцитов, могут способствовать снижению клиренса и повышению реактивации латентных ВПЧ-инфекций. У ВИЧ-инфицированных женщин отмечаются более высокие показатели заболеваемости VIN в более молодом возрасте и часто мультифокальные и мультицентрические поражения, связанные с ВПЧ. Действительно, сообщалось о результатах цитологического исследования шейки матки и влагалища высокого качества после лечения VIN или рака вульвы с иммунодефицитом ОР (95% ДИ 1,3–8,8). Частота рецидивов и прогрессирования намного выше и с более коротким безрецидивным периодом у ВИЧ-положительных женщин, чем у ВИЧ-отрицательных, с более низким количеством CD4+ лимфоцитов, связанным с более коротким временем до рецидива. Высокоактивная антиретровирусная терапия может снизить частоту кондиломы и LSIL, но, по-видимому, не оказывает влияния на VHSIL. Иммуносупрессивные препараты для реципиентов почечного трансплантата могут повышать риск канцерогенеза ВПЧ. Реципиенты почечного трансплантата подвергаются более высокому риску VHSIL в течение 20 лет после трансплантации (5–12% против 0,2–0,4% женщин — не реципиентов почечного трансплантата). В одном систематическом обзоре сообщалось о более высоком стандартизированном коэффициенте заболеваемости раком, ассоциированным с ВПЧ, у пациентов с трансплантацией по сравнению с общей популяцией: 2,1 (95% ДИ 1,37–3,30) для рака шейки матки и 22,8 (95% ДИ 15,8–32,7) для рака вульвы и влагалища. В голландском исследовании также сообщалось

о 41-кратном повышении риска развития рака вульвы и 122-кратном повышении риска развития рака анального отверстия у реципиентов почечного трансплантата. Интересно, что 100% случаев рака вульвы в этой популяции были вызваны ВПЧ+ по сравнению с 4,9% у иммунокомпетентных пациентов. Таким образом, пациентки с ослабленным иммунитетом должны пройти полное обследование нижних отделов половых путей в рамках рутинного скрининга и находиться под надлежащим наблюдением многопрофильной команды.

Как правило, предраковые поражения вульвы удаляются консервативным способом с сохранением нормальной анатомии и функций вульвы. Объем операции варьируется от локального иссечения до кожной (поверхностной) вульвэктомии с удалением капюшона клитора. Большинство ран после локального иссечения, если они не искажают местную анатомию, в основном заживают и не требуют реконструктивной операции. Чем больше размер иссечения предракового поражения вульвы, тем больше снижается качество жизни и сексуальная функция без выполнения реконструкции. Поэтому метод реконструкции должен подбираться индивидуально с учетом размера и локализации дефекта вульвы. Реконструктивные этапы направлены на закрытие кожи без натяжения, сохранение анатомии вульвовагинальной области и внешнего вида без укорочения влагалища и деформации уретрального отверстия. Важно избегать их бокового смещения и сохранять как внешний вид, так и функцию. Если первичное закрытие без натяжения невозможно, дефект может быть закрыт повернутыми или транспонированными местными кожными лоскутами, хотя ограничивающим фактором может быть размер раны, превышающий 5 см. Кожные лоскуты обычно берутся из паховой, лобковой области или внутренней поверхности бедра. В последнее время в реконструктивной хирургии начинают применяться заменители кожи, менее стягивающие раны и более гибкие, чем трансплантаты. Заменители кожи представляют собой регенеративные матрицы на основе коллагена, бесклеточные или синтетические, помещаемые непосредственно на рану и способствующие аутологичной и спонтанной регенерации кожи. Эти процедуры позволяют сохранить форму и функциональную целостность вульвы. Там, где выполняется обширное иссечение, традиционные кожно-фасциальные и кожно-мышечные лоскуты остаются лучшим выбором, и более совершенные лоскуты для перфорации обычно не нужны. Прединвазивные поражения вульвы заслуживают особого внимания, поскольку влияют не только на функциональность, но и психосексуальные факторы («образ тела»). Симптомы интраэпителиальной неоплазии (то есть жжение и зуд) вместе с изменением внешнего вида кожи вульвы могут вызвать диспареунию и ощущение собственной непривлекательности. Кроме того, эмоциональной нагрузке может способствовать опасение заразить партнера VIN, связанным с ВПЧ, и потенциальное влияние на будущую беременность. Операция может усугубить, а не облегчить сексуальную дисфункцию из-за послеоперационных рубцов и боязни обнажить свое тело. Обычно такие женщины боятся рецидива или развития рака. В целом сообщалось о более низком качестве жизни у женщин с VIN. Следовательно, требуются навык и опыт в пластической хирургии.

## Выводы

### Резюме Консенсуса

1. Иммуногистохимия для выявления сложных случаев рекомендуется при следующих прединвазивных поражениях вульвы: p16, ki-67, p53 (плоскоклеточные поражения), PAS-D, муцикармин, CK 7, GCDFP-15, GATA3 (болезнь Педжета вульвы), s100, Melan-A, HMB 45 (меланома *in situ*). Консенсус: 100%.

2. dVIN: для лечения поражения и исключения инвазивного заболевания рекомендуется полное хирургическое удаление видимых очагов поражения. Консенсус: 93,3%.

3. После удаления dVIN рекомендуется лечение ассоциированного склерозирующего лишена и красного плоского лишая местными высокоэффективными кортикостероидами для снижения риска рецидива / прогрессирования. Консенсус: 100%.

4. Кольпоскопия шейки матки и влагалища и осмотр всей нижней части половых путей, включая вульву, перианальную и анальную области, рекомендуются женщинам с диагнозом VHSIL. Консенсус: 93,3%.

5. Рекомендуется провести множественные репрезентативные биопсии, чтобы исключить инвазию, прежде чем проводить малоинвазивные методы лечения VHSIL (медикаментозное лечение, лазерная вапоризация, CUSA, ФДТ). Консенсус: 100%.

6. Имиквимод следует рассматривать как терапевтический вариант для сохранения нормаль-

ной анатомии вульвы у пациенток с VHSIL. Консенсус: 100%.

7. В случае положительных краев после хирургического иссечения VHSIL, если клинический осмотр не показывает остаточного поражения, пациенты должны находиться под наблюдением и немедленное повторное иссечение не рекомендуется. Консенсус: 100%.

8. Вакцинация против ВПЧ в качестве дополнения к хирургическому лечению может быть рассмотрена с целью уменьшения рецидивов VHSIL. Консенсус: 84,6%.

9. Пациентам, получающим лечение от VHSIL, рекомендуется пожизненное наблюдение за карциномами, связанными с ВПЧ. Консенсус: 93,3%.

10. В случае положительных краев после хирургического иссечения болезни вульвы Педжета, если клинический осмотр не показывает остаточного поражения, пациентки должны находиться под наблюдением — немедленное повторное иссечение не рекомендуется. Консенсус: 92,9%.

11. При лечении прединвазивных поражений вульвы следует избегать операций, приводящих к значительному искажению анатомии вульвы. Консенсус: 92,9%.

12. После прединвазивного лечения поражений вульвы последующее наблюдение должно быть скорректировано в соответствии с риском рецидива (тип поражения, возраст и иммунный статус, другие сопутствующие поражения нижних отделов половых путей). Консенсус: 93,3%.

## Литература/References

1. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. et al. The European society of gynaecological oncology (ESGO), the international society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD), the European college for the study of

vulvar disease (ECSVD) and the European federation for colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2022; 32: 830–845. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003262

**Вклад авторов.** М.В. Юрова, А.А. Кордыс, У.О. Алигаджиева, А.Ю. Шилиев, В.Н. Прилепская: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors contributions.** M.V. Iurova, A.A. Kordys, U.O. Aligadzhiyeva, A. Yu. Shilyaev, V.N. Prilepskaya: 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.10.2023.

**Принята к публикации:** 20.11.2023.

**Article received:** 25.10.2023.

**Accepted for publication:** 20.11.2023.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юрова Мария Владимировна**, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник\*, ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

**Кордыс Арина Алексеевна**, врач-ординатор\*. ORCID: 0009-0003-9170-706X.

**Алигаджиева Умукусум Омаркадиевна**, врач — акушер-гинеколог, ординатор\*.

**Шилиев Алексей Юрьевич**, к.м.н., врач — акушер-гинеколог\*.

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения\*, президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». ORCID: 0000-0002-7643-8346.

\* 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

**Iurova Mariia Vladimirovna**, Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, oncologist, research fellow\*, assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

**Kordys Arina Alekseevna**, resident\*.

ORCID: 0009-0003-9170-706X.

**Aliadzhiyeva Umukusum Omarkadiyevna**, obstetrician-gynecologist, resident\*.

**Shilyaev Alexey Yurievich**, Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-gynecologist\*.

**Prilepskaya Vera Nikolaevna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Outpatient Department\*, President of the international public organization «Association for Cervical Pathology and Colposcopy». ORCID: 0000-0002-7643-8346.

\* 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: 618.73

# ЛАКТАЦИОННЫЙ МАСТИТ. Своевременная диагностика и тактика

**Д.А. Борис**<sup>1</sup>, к.м.н., **Д.Н. Кокоева**<sup>1</sup>, к.м.н., **Н.Е. Кан**<sup>1</sup>, д.м.н., профессор,  
**В.Л. Тютюнник**<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, **О.Б. Ладодо**<sup>1</sup>, к.м.н., **С.И. Жданова**<sup>1,2</sup>, к.м.н.,  
**Д.А. Чуткова**<sup>1</sup>, **Ю.В. Бикеев**<sup>1</sup>, к.м.н., **Е.М. Костычева**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Казанский медицинский диагностический центр "Клиника Нуриевых"», г. Казань, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Воспалительные заболевания в период лактации являются распространенными доброкачественными заболеваниями молочной железы. Лактационный мастит может осложнять течение послеродового периода. Согласно статистике его частота в среднем составляет около 10–15% и не имеет тенденции к снижению. Исход лактационного мастита в большинстве случаев благоприятный. Данная патология развивается преимущественно во внебольничных условиях через 2–4 недели после родов, что обуславливает ее различную частоту с формированием в 1,5–2% случаев абсцесса молочной железы. На сегодняшний день ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний лактирующей молочной железы является методом выбора. Выраженность ультразвуковых симптомов находится в прямой зависимости от клинических проявлений мастита, из-за чего крайне важны ранняя диагностика, быстрая дифференциальная диагностика с комплексным анализом возможного сочетания технологий эхографии, данных других клинико-инструментальных исследований. Детально собранный анамнез, характерные признаки воспалительного процесса молочной железы, особенно при абсцедировании, и эффективность проводимого лечения антибиотиками помогают правильно провести дифференциальную диагностику мастита. Командная работа акушеров-гинекологов и врачей ультразвуковой диагностики, основанная на принципах современной диагностики, грамотного консультирования матерей, выработка четкой тактики ведения позволит не только предотвратить развитие гнойного мастита, но и сохранить грудное вскармливание.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ЛАКТАЦИОННЫЙ МАСТИТ, АБСЦЕСС МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION:** Борис Д.А., Кокоева Д.Н., Кан Н.Е. и соавт. Лактационный мастит. Своевременная диагностика и тактика. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 87–96. [Boris D.A., Kokoeva D.N., Kan N.E. et al. Lactation mastitis. Timely diagnostics and tactics. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 87–96. (In Russ.)].

UDK: 618.73

## Lactation Mastitis. Timely Diagnostics and Tactics

**D.A. Boris**<sup>1</sup>, **D.N. Kokoeva**<sup>1</sup>, **N.E. Kan**<sup>1</sup>, **V.L. Tyutyunnik**<sup>1</sup>, **O.B. Ladodo**<sup>1</sup>, **S.I. Zhdanova**<sup>1,2</sup>, **D.A. Chutkova**<sup>1</sup>,  
**Y.V. Bikeev**<sup>1</sup>, **E.M. Kostycheva**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Kulakov» of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kazan Medical Diagnostic Center «Nuriyev Clinic», Kazan, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**SUMMARY.** Inflammatory diseases during lactation are common benign diseases of the mammary gland. Lactation mastitis can complicate the postpartum period. According to statistics, its frequency is on average about 10–15% and has no tendency to decrease. The outcome of lactation mastitis is favorable in most cases. This pathology develops mainly in out-of-hospital conditions 2–4 weeks after birth, which causes its varying frequency with the formation of breast abscess in 1.5–2% of cases. Today, ultrasound diagnosis of inflammatory diseases of the nursing mammary gland is the method of choice. The severity of ultrasound symptoms is directly dependent on the clinical manifestations of mastitis, which is why early diagnosis, rapid differential diagnosis with a comprehensive analysis of the possible combination of echography technologies and data from other clinical and instrumental studies are extremely important. A detailed history, characteristic signs of the inflammatory process of the mammary gland, especially with abscess formation, and the effectiveness of antibiotic treatment help to correctly make a differential diagnosis of mastitis. The comprehensive work of obstetricians-gynecologists and ultrasound doctors, based on the principles of modern diagnostics, competent counseling of mothers on these complications, and clear management tactics, will not only prevent the development of purulent mastitis and abscess, but also preserve breastfeeding of the child.

**KEYWORDS:** BREASTFEEDING, MASTITIS, ABSCESS, ULTRASOUND DIAGNOSTICS

*Мастит является грозным осложнением послеродового периода и основной причиной прекращения лактации. Своевременная диагностика и адекватная терапия мастита способствуют сохранению грудного вскармливания и улучшению здоровья матери и ребенка [1].*

### Введение

Преимущества грудного вскармливания хорошо известны. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев жизни, а далее грудное вскармливание до двухлетнего возраста [2–5].

Грудное молоко — это сложное биологическое вещество, которое содержит совокупность питательных и других биологически активных веществ, включая стволовые клетки, олигосахариды и живые бактерии, которые не только обеспечивают оптимальное питание младенцев, но и защищают ребенка от распространённых инфекционных заболеваний, способствуют профилактике неинфекционных заболеваний и интеллектуальному развитию ребенка.

Возможно, из-за того, что в синтезе, секреции и выбросе молока из груди имеют большое значение репродуктивные гормоны, кормление грудью также приносит существенную пользу женщинам. Хорошо спланированные эпидемиологические исследования неизменно показывают, что более длительный период грудного вскармливания связан с более низким риском послеродового кровотечения, рака груди и яичников, гипертонии, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известно, что состав грудного молока изменяется в течение одного периода кормления грудью, а также по мере развития ребенка в соответствии с его физиологическими потребностями.

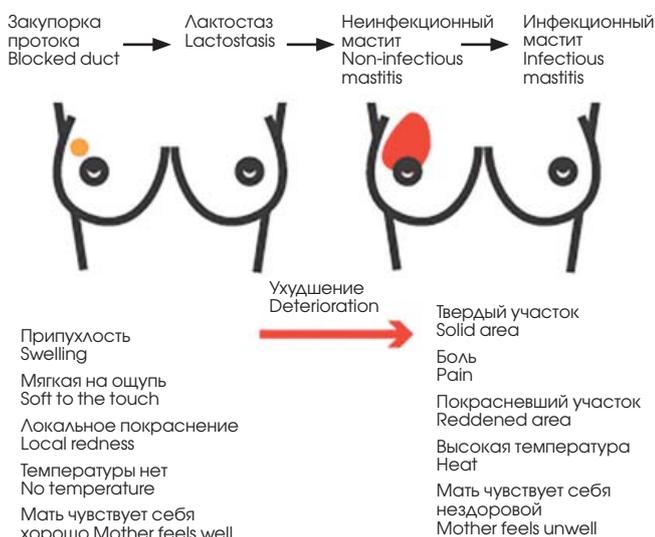
## Осложнения лактации

Существует множество причин, по которым женщины перестают кормить грудью. Одни из наиболее распространённых — осложнения лактации, такие как мастит (бактериальный воспалительный процесс в молочной железе) и абсцесс [6, 7].

Лактационный мастит является частым осложнением грудного вскармливания и связан с негативными эмоциями и мыслями о прекращении грудного вскармливания. Мастит характеризуется воспалением паренхимы и интерстициальной ткани молочной железы [6, 8]. Воспалительный процесс может сопровождаться или не сопровождаться бактериальной инфекцией. Кроме попадания инфекции через входные ворота повреждённого кожного покрова соска, ареолы и эпителия протоков мастит может развиваться при ослаблении иммунной системы вследствие гематогенного или лимфогенного распространения инфекции [6, 8, 9]. Особенностью мастита яв-

### Рисунок 1. Симптомы закупорки протоков и мастита (© Felicity Savage (13))

Figure 1. Symptoms of blocked ducts and mastitis (© Felicity Savage (13))



ляется быстрое развитие воспалительного процесса. Нередко гнойная форма заболевания возникает уже через 4–5 дней после появления первых клинических симптомов (рис. 1).

Выделяют три клинические стадии развития мастита. Первая стадия — это серозный или неинфекционный мастит. Вторая — инфильтративный или инфекционный мастит. Третья стадия — гнойный мастит или абсцесс [3, 10].

Абсцесс молочной железы обычно проявляется как болезненное, флюктуирующее образование в молочной железе на фоне эритемы и других клинических признаков и симптомов мастита [11, 12]. В настоящее время данные осложнения рассматриваются как «континуум», или последовательный единый процесс: лактостаз → неинфекционный мастит → инфекционный мастит → абсцесс [6].

Мастит встречается в популяции лактирующих женщин в 3–33%, однако обычно не превышает 10–15%. Лактационный мастит наиболее часто встречается на второй и третьей неделе после родов, но может возникнуть на любой стадии лактации, включая второй год после родов [14]. Исход лактационного мастита в большинстве случаев благоприятный, однако в 3–11% клинических наблюдений формируется лактационный абсцесс, реже — флегмонозная (1–2% случаев) и крайне редко гангренозная (0,7%) формы лактационного мастита [6, 8, 11, 15].

К основным факторам риска развития мастита и абсцесса относят неправильную технику грудного вскармливания, редкие кормления, вскармливание по часам, неэффективное сосание ребенка, трещины или повреждения сосков, ношение тесной одежды, наличие мастита в анамнезе, ослабленную иммунную систему и стресс.

В 95% случаев возбудителем абсцесса является золотистый стафилококк, оставшиеся 5% приходятся на стрептококки, протеи, пневмококки или клебсиеллы [16–19]. Причем штаммы стафилококка, метициллинрезистентные и выделяющие токсины, могут вызывать более обширные поражения молочной железы.

В датском исследовании 2016–2018 гг. было обследовано 26 женщин с лактационным маститом и 34 с абсцессом молочной железы. Наиболее частым выявленным микроорганизмом был *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*; мастит, n = 13; абсцессы, n = 24). Метициллинрезистентность выявлена у 21 (44,7%) штамма *S. aureus*. Ген лейкоцидинового токсина Пантона — Валентина выявлен в 12 (25,5%) случаях. Госпитализация требовалась чаще при MRSA (n = 8, 38%; n = 5 с токсином Пантона — Валентина), чем в случаях MSSA (n = 5, 19%; n = 1 с токсином Пантона — Валентина). В половине из восьми случаев MRSA (50%), выделяющих лейкоцидин Пантона — Валентина, грудное вскармливание прекратили. Авторы сделали вывод, что тяжесть клинической картины, вероятно, осложнялась наличием токсина лейкоцидина Пантона — Валентина, что приводило к более частой госпитализации и более частому прекращению грудного вскармливания [20].

Лактационный мастит и абсцесс являются распространёнными доброкачественными заболеваниями молочной железы. Данные состояния в отдельных случаях имеют некоторые сходства в своих проявлениях, однако каждое расстройство требует четкой клинической и инструментальной диагностики и определенного режима лечения, а своевременная

постановка правильного диагноза имеет решающее значение для тактики ведения пациента и продолжения грудного вскармливания. На сегодняшний день ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний лактирующей молочной железы является методом выбора [21].

## Профилактика мастита

За последние годы методы визуальной диагностики молочной железы значительно усовершенствовались. Технические ультразвуковые возможности улучшили разрешение изображений, что позволило визуализировать очень мелкие структуры внутри молочной железы. Однако большинство исследований в основном было сосредоточено на различных аномалиях развития и патологических процессах нелактующей молочной железы, а нормальной и патологической лактирующей молочной железой уделялось мало внимания [22].

В период беременности и лактации ткань молочной железы претерпевает значительные физиологические изменения. Анатомия лактирующей молочной железы имеет ряд особенностей, которые характерны для данного этапа развития молочной железы. Такие особенности следует принимать во внимание наряду со знанием распространенных патологий лактации, чтобы поставить точный диагноз при обследовании. Для этого требуются глубокие знания анатомии и патологии молочной железы и разработка методов визуализации, уникальных для периода лактации [23].

Местный отек, покраснение, напряжение и болезненность груди, нередко сопровождающиеся миалгией, ознобом и недомоганием, являются отличительными чертами мастита. Обычно этому предшествуют застой молока, травмы и трещины сосков, наличие золотистого стафилококка в молоке. При мастите грудное вскармливание необходимо продолжать, проводя регулярное сцеживание. При этом ребенка можно кормить как из пораженной, так и здоровой груди (принимаемые мамой препараты должны быть совместимы с грудным вскармливанием).

В исследованиях последних лет неоднократно появлялись сообщения о возможной передаче (с развитием позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей) стрептококка группы В через молоко матерей с маститом. Поэтому некоторые авторы предлагают помимо антибактериальной (АБ) терапии матерей пастеризацию грудного молока для недоношенных детей, чьи мамы проходят лечение от мастита [24, 25].

Однако позиция, опубликованная в журнале *Pediatrics* в 2021 г. [26], основанная на многоцентровом исследовании «случай — контроль» детей с поздним неонатальным сепсисом, обусловленным стрептококком группы В (n = 92), с 2007 по 2017 г., гласит: грудное вскармливание не связано с повышенным риском позднего неонатального сепсиса, обусловленного стрептококком группы В, и грудное молоко не следует проверять на наличие возбудителя во время первого эпизода позднего сепсиса.

Известно, что в среднем в популяции носительство стрептококка группы В в грудном молоке составляет от 0,2 до 3,5%. В многочисленных исследованиях отмечается, что младенцы, которых кормили молоком, содержащим стрептококк группы В, оставались здоровыми и не болели [27, 28]. Микробиологическое тестирование сцеженного грудного молока

## Таблица. Причины и симптомы лактационного мастита

Table. Causes and symptoms of lactation mastitis

Причины Causes	Симптомы Symptoms
Застой молока в грудных протоках молочной железы (лактостаз); бактериальная инвазия тканей грудной железы; травма груди; сдавление груди; нарушение правил личной гигиены; ослабление иммунного статуса; гормональный дисбаланс stagnation of milk in the thoracic ducts of the mammary gland (lactostasis); bacterial invasion of breast tissue; chest injury; chest compression; violation of personal hygiene rules; weakened immune status; hormonal imbalance	Болезненность молочной железы; сильные боли и жжение во время кормления; наличие небольших уплотнений в молочной железе; покраснение кожи на груди; увеличение молочной железы; нерегулярное отхождение молока из болезненного участка груди; повышение температуры тела; головная боль; слабость; разбитость; местная гиперемия кожи; опухание подмышечных лимфоузлов breast tenderness; severe pain and burning during feeding; the presence of small lumps in the mammary gland; redness of the skin on the chest; breast enlargement; irregular flow of milk from the painful area of the breast; increased body temperature; headache; weakness; brokenness; local skin hyperemia; swelling of the axillary lymph nodes

на наличие стрептококка группы В сопряжено с риском прекращения грудного вскармливания.

В одном обзоре было обследовано 48 матерей младенцев с поздним неонатальным сепсисом, обусловленным стрептококком группы В, 20 (42%) прекратили грудное вскармливание, из них 11 матерей (23%) навсегда [26]. Грудное вскармливание является одним из наиболее эффективных способов защиты от инфекции в раннем возрасте, особенно среди недоношенных детей и детей с очень низкой массой тела при рождении [29, 45]. Отмечается, что кормление молочной смесью связано с увеличением риска детской смертности в 1,3 раза и риском синдрома внезапной детской смерти в 1,6–2,1 раза по сравнению с грудным вскармливанием [30].

Профилактику мастита нужно проводить еще при подготовке к родам, продолжая работу в родильном доме (правильные первое и последующие прикладывания, совместное размещение матери и ребенка, кормление по требованию, а не по режиму).

Известно, что защиту от патогенных микроорганизмов за счет производства ацетата или ароматических молочных кислот осуществляют бактерии грудного молока (стафилококки, стрептококки, лактобактерии и др.) [31]. При признаках боли в груди, а также при использовании антибактериальных препаратов во время беременности и родов при кормлении можно рассматривать прием пробиотических средств на основе лактобактерий Lc40 (из грудного молока) [32].

В Кохрейновском обзоре 2020 г. среди методов профилактики мастита кроме обычного ухода выделяют применение пробиотиков, низкочастотной импульсной терапии и массажа груди, в том числе акупунктурного [33].

## Клинические и эхографические признаки мастита

Клинический мастит характеризуется острым началом с сильными болями, отмечается локальная отечность и гиперемия кожи, наличие плотного инфильтрата, повышение температуры тела и локальная гипертермия. При абсцедировании болевой синдром затухает, обнаруживается флюктуация [6, 9]. Эхографические признаки мастита характеризуются увеличением толщины кожного покрова (превышает толщину кожи других отделов исследуемой молочной железы и симметричного участка контралатеральной молочной железы). Отмечается усиление эхогенности подкожно-жировой клетчатки, стирание границы между задним слоем дермы и подлежащими структурами (клетчаткой или glandулярным комплексом), снижение дифференцировки структурных элементов паренхимы молочной железы, наличие гипозоногенных участков нарушения структуры паренхимы молочной железы, одного или нескольких, отграниченных или без четких контуров, огрубение соединительнотканых компонентов молочной железы, дилатация млечных протоков, наличие одной или нескольких кистозных полостей или карманообразных расширений млечных протоков, правильное расположение сосудов паренхимы, равномерное уменьшение их диаметра в режимах ЦДК, ЭК, 3D4D, увеличение аксиллярных лимфатических узлов [34].

Необходимо отметить, что существует прямая зависимость между выраженностью ультразвуковых симптомов и клиническими проявлениями мастита [12], поэтому крайне важно проводить раннюю диагностику, дифдиагноз, а также комплексный анализ возможного сочетания технологий эхографии и данных других клинико-инструментальных исследований [39].

Эхографическая картина мастита (рис. 2) претерпевает ряд изменений в зависимости от формы воспалительного процесса, а также иммунологических особенностей организма. Для стадии пролиферации в области воспалительного процесса на эхограммах характерными признаками являются увеличение толщины кожи более чем на 3 мм, ее гипозоногенность по сравнению со здоровыми участками. Кроме того, отмечается повышение эхогенности подкожной клетчатки и паренхимы железы. В этот период нарушается не только четкость и дифференциация данных структур, но и дифференциация тканей железы в целом затруднена. Прогрессирование воспалительного процесса в молочной железе способствует появлению в ее паренхиме однородных или множественных участков неоднородной эхогенности. Для острого мастита характерны эхографические особенности, при которых отмечается распространение патологического процесса по внутриваренхиматозным лимфатическим путям и появление «дочерних» гипо- и анэзоногенных участков и в других квадрантах молочной железы. При отсутствии своевременной и адекватной терапии мастита серозное пропитывание тканей молочной же-

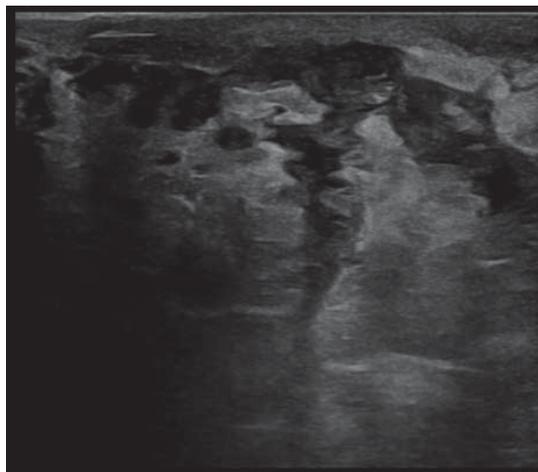
лезы сменяется диффузной гнойной инфильтрацией паренхимы с мелкими очагами гнойного расплавления, при слиянии которых образуются абсцессы [35–37].

Абсцесс — это прогрессирующее уплотнение и покраснение, а также часто пальпируемое скопление жидкости в области молочной железы с четко определенными краями. Первоначальные системные симптомы и лихорадка могут исчезнуть, когда формируется абсцесс и стенка отделяет инфицированное содержимое от здоровых тканей, также симптомы могут угаснуть, а затем появиться снова. Иногда при формировании абсцесса симптомы могут продолжать ухудшаться до тех пор, пока скопление инфицированной жидкости не будет ликвидировано посредством дренирования полости абсцесса. Диагноз абсцесс часто ставится на основании анамнеза и клинического обследования, также можно использовать ультразвуковое исследование для его подтверждения [38].

По месту возникновения абсцессы молочной железы можно классифицировать на подкожные, субареолярные, интрамаммарные, ретромаммарные. Для абсцедирующей фазы мастита характерно образование отграниченного гнойника. Абсцесс по сути является осложнением острого пролиферативного мастита. Эхографическая картина абсцесса характеризуется наличием одного или нескольких полостных образований с четкими ровными контурами, с утолщенной гиперэхогенной псевдокапсулой, неоднородным гипо- или анэзоногенным содержимым, которое является результатом гнойного расплавления, некроза ткани. Абсцессы аваскулярны в режимах ЦДК, ЭК, часто болезненны при компрессии датчиком. В доплеровском режиме часто вокруг абсцесса определяется увеличение количества сосудов.

**Рисунок 2. Лактационный мастит. Эхограмма. Режим СШ, ЦДК. Визуализируется локальное утолщение кожи до 3–4 мм. Ткани молочной железы неоднородной структуры, с множественными участками пониженной эхогенности неправильной формы, акустическими тенями, признаки отека тканей. При ЦДК кровоток усилен**

**Figure 2.** Lactation mastitis. Echogram. Mode SS, CDK. Local thickening of the skin up to 3–4 mm is visualized. Breast tissue of a heterogeneous structure, with multiple areas of reduced echogenicity of irregular shape, acoustic shadows, signs of tissue edema. With CDK, blood flow is increased



**Рисунок 3. Абсцесс лактирующей молочной железы****Figure 3. Lactating breast abscess**

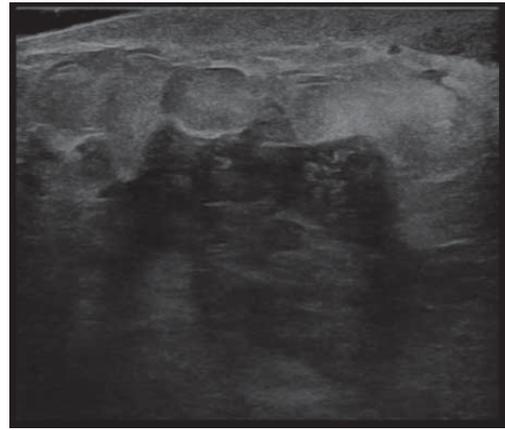
На рис. 3, 4 представлен абсцесс лактирующей молочной железы (эхограмма, режим СШ, ЦДК). Визуализация очага пониженной эхогенности с нечеткими и неровными границами, неоднородной структуры за счет участков анэхогенной структуры и множественных гиперэхогенных включений (детрит). В режиме ЦДК — без кровотока, перифокальные ткани с признаками отека.

В качестве критериев положительной динамики на фоне противовоспалительной и антибактериальной терапии мастита могут быть использованы следующие эхопризнаки: нормализация толщины кожи, нормализация архитектоники тканей молочной железы (уменьшение количества размеров гипо- и анэхогенных структур, исчезновение ранее визуализируемых лимфатических узлов), нормализация четкости дифференцирования структур молочной железы, уменьшение количества визуализируемых сосудов в зоне воспаления.

**Лечение**

Поскольку лактационный мастит является серьезным заболеванием, влияющим на качество жизни женщины, ребенка и их семьи, важно выбирать корректную тактику ведения маститов, которая будет способствовать скорейшему выздоровлению матери. Основными принципами лечения мастита являются поддержка женщин, эффективное опорожнение груди, устранение причин, приведших к заболеванию, и при необходимости антибактериальное и симптоматическое лечение [2, 39].

Основой лечения как лактостазов, так и маститов является регулярное опорожнение груди, которое в первую очередь обеспечивается частыми продолжительными кормлениями ребенка. Молокоотсос или ручное бережное безболезненное частое сцеживание можно использовать только при отсутствии возможности прикладывания ребенка к груди [38]. Во время мастита следует сводить к минимуму рутинное сцеживание и использование накладок, поскольку данные факторы снижают эффективность опорожнения груди, также дополнительные сцеживания способствуют гиперлактации, которая и так является фактором риска застоя и воспаления [8]. К регулярным сцеживаниям следует прибегать в случае затруднения прикладывания или выраженной болезненности. Сцеживание может быть как непо-

**Рисунок 4. Абсцесс лактирующей молочной железы****Figure 4. Lactating breast abscess**

средственно после кормления, так и в промежутках между прикладываниями к груди. Основной принцип — «сцеживание до облегчения» [39].

Как во время лечения мастита, так и в целом в период грудного вскармливания важно, чтобы кормления были не только частыми и продолжительными, но и активными и эффективными. Эффективность обеспечивается глубоким прикладыванием к груди, оптимальным положением ребенка у груди и отсутствием челюстно-лицевых и иных особенностей, затрудняющих полноценное грудное вскармливание. Базовым в лечении маститов является исправление неправильного прикладывания и положения ребенка при кормлении. Это позволяет повысить эффективность выведения грудного молока и уменьшить вероятность повреждения сосков. Не следует ограничивать длительность нахождения ребенка у груди [39]. После максимально возможного опорожнения молочной железы к месту наибольшего уплотнения необходимо приложить холод для снятия отека и уменьшения воспаления. В качестве средств охлаждения используется лед, завернутый в пеленку, гелиевая подушка или пеленка, смоченная в холодной воде [39]. Холод можно прикладывать каждый час или чаще при необходимости [8]. Также снятию отека и воспаления способствует бережный лимфодренажный массаж. Категорически не рекомендуется использовать агрессивные, болезненные техники глубокого массажа, вызывающие усиление воспаления, отека тканей и повреждение микрососудов [8].

Уменьшить отек и воспаление и облегчить состояние пациентки могут нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [8]. Следует избегать использования ванночек с солевым раствором, местного использования касторового масла, полуспиртовых повязок, масляно-мазевых компрессов с различными маслами и мазями и других средств для местного использования, поскольку эффективность и безопасность их применения не доказана и все это может приводить к усилению отека и более редкому опорожению молочных желез [8, 39].

Во время мастита важно обеспечить адекватную поддержку груди, которая помогает поддержать растянутую связку Купера, уменьшить болезненные движения железы и отек. Одежда при этом не должна пережимать и травмировать молочную железу [38, 40]. При тяжелых, продолжительных симптомах течения заболевания или наличии признаков системного забо-

лечения прибегают к использованию антибактериальной терапии в соответствии с результатами посева [41].

Использование антибиотиков при воспалительном мастите нарушает микробиом молочной железы и увеличивает риск прогрессирования бактериального мастита [8], поэтому их назначение показано только при наличии явных признаков инфицирования, тяжелого состояния матери, сочетании явных трещин сосков с воспалительным процессом молочной железы и отсутствии положительной динамики состояния матери в течение 12–24 ч на фоне улучшения оттока грудного молока [39]. В предотвращении мастита профилактическое применение антибиотиков не доказало свою эффективность. При необходимости антибиотикотерапии используются безопасные для ребенка препараты [39].

Известно, что у женщин с тревожной и депрессивной в анамнезе частота симптомов мастита выше, течение заболевания тяжелее (протокол). В связи с этим крайне важна психологическая поддержка кормящих матерей в целом и в особенности во время мастита [8].

Таким образом, современный подход к лечению лактационного мастита включает организацию эффективного и регулярного опорожнения молочных желез, противоотечную терапию, психологическую поддержку матери и при необходимости антибактериальную терапию.

Абсцесс молочной железы является одним из осложнений лактационного мастита. В настоящее время хирургическая тактика ведения таких пациенток ориентирована на сохранение грудного вскармливания.

В связи с этим основными методами лечения являются малоинвазивные: дренирование абсцесса или игольная аспирация под УЗ-навигацией. Предпочтение тому или иному методу отдается в зависимости от размеров абсцесса. Так, при размере абсцесса менее 3 см проводят пункцию иглой под УЗ-контролем, аспирацию гноя, промывание полости антибактериальным раствором, посев, повторное УЗИ через 1–2 сут. Абсцесс более 3 см дренируют также под УЗ-навигацией, производят аспирацию содержимого, промывание полости раствором антибиотика, подшивание дренажа узловым швом к коже, его промывание в течение 3–7 сут. В обоих случаях назначается эмпирическая АБ-терапия, корректируемая на основании результатов посева [35].

Надо отметить, что на сегодняшний день нет убедительных исследований, доказывающих преимущество малоинвазивных методик. Это связано с особенностями проводимых исследований: малые выборки, отсутствие контрольных групп и рандомизации [42, 43]. Действующие в настоящее время рекомендации также не имеют мощной доказательной базы. Тактике ведения пациенток с лактационным абсцессом, отраженной в клиническом протоколе № 36 Академии медицины грудного вскармливания, присвоены 2–3-й уровни доказательности, сила рекомендаций С [8]. Тем не менее пункция абсцесса и дренирование — стандартная процедура для кормящих женщин. Эти методы имеют ряд существенных преимуществ.

В случае применения малоинвазивного хирургического лечения лактационных абсцессов (как пункции, так и дренирования под УЗ-контролем) нет необходимости прекращения лактации. Это положительно сказывается на течении восстановительного периода, так как адекватное опорожнение молочных желез является профилактикой лактостаза — одного из факторов риска развития мастита.

При назначении оптимальной антибиотикотерапии нет необходимости сцеживать и сливать молоко, если у ребенка нет аллергических реакций. Малоинвазивные хирургические методики характеризуются также небольшим числом осложнений, хорошими косметическими результатами.

Стоит обратить внимание на то, что оптимальное лечение лактационного мастита, осложненного абсцессом молочной железы, требует комплексной терапии. Помимо хирургического лечения оно включает эффективное опорожнение молочной железы, назначение антибактериальных препаратов в соответствии с результатами бакпосева содержимого полости и нестероидных противовоспалительных препаратов [35].

В китайском исследовании (2021) в период с 2014 по 2017 г. в Пекине наблюдались 1522 женщины с лактационным абсцессом молочной железы, из них у 196 пациенток возбудитель не был идентифицирован, у 62 были различные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, по одному случаю — *Escherichia*, *Klebsiella*, *Candida*), у 1222 был выделен *S. aureus*. По результатам бактериологического культивирования они были разделены на группы MRSA (n = 260) и MSSA (n = 962). Только 31% женщин получили антибактериальную терапию (без значимых различий между группами), в то время как основным методом лечения была аспирация иглой под УЗ-контролем, причем повторно процедуру пришлось провести 92,6% (среднее количество повторных аспираций на одного пациента составило 2,9), что привело к полному выздоровлению. 90 пациенток не имели реакцию на лечение — 20 пациенткам был установлен дренажный катетер, 15 пациенткам потребовалась минимально инвазивная вакуумная процедура, только 10 пациентов подверглись хирургическому разрезу и дренированию, у 20 пациентов развилось изъязвление абсцесса, и они выздоровели после очистки раны. 7,4% женщин прекратили грудное вскармливание. Авторами делается вывод, что аспирация иглой под ультразвуковым контролем может быть первым методом лечения абсцесса молочной железы, инфицированного как MSSA, так и MRSA. При этом из-за инфекции MRSA не стоит увеличивать использование антибиотиков, если в этом нет необходимости [44].

Таким образом, малоинвазивные методы хирургического лечения абсцессов молочных желез получают широкое распространение в настоящее время и являются операцией выбора [46]. Однако требуется проведение рандомизированных исследований и составление на их основе доказательных рекомендаций по ведению пациенток с лактационным абсцессом молочной железы.

## Выводы

В заключение необходимо отметить, что несвоевременная диагностика и лечение мастита могут привести к серьезным осложнениям в виде абсцесса, некроза, флегмоны вплоть до сепсиса и септического шока. Такие осложнения будут способствовать преждевременному прекращению грудного вскармливания и причинят страдания как матери, так и ребенку. Поэтому своевременная качественная как клиническая, так и функциональная диагностика и последующее предоставление надлежащего лечения и инструкций матери имеют первостепенное значение.

# kitett®

## Клинический молокоотсос FISIO® PRO

Разработан специально для использования  
в условиях медицинского учреждения

- Решение проблемы лактостаза и нагрубания молочных желёз в первые дни после родов
- Стимулирование лактации после кесарева сечения и преждевременных родов
- Исключение контаминации молока при сцеживании
- Предотвращение распространения внутрибольничной инфекции



### Преимущества клинического молокоотсоса Kitett® FISIO® PRO:

- Технология двухфазного сцеживания, имитирующего естественный ритм сосания ребенка
- Раздельная регулировка частоты циклов и силы вакуума для более точной индивидуальной настройки
- Система предохранения от залива молоком внутренних частей молокоотсоса
- Автоклавируемые многоразовые наборы для сцеживания Kitett® KOLOR® с воронками разных размеров



**Клинический молокоотсос  
Kitett® FISIO® PRO производится  
во Франции компанией  
Diffusion Technique Française**

### Индивидуальный подбор воронки по форме и размеру груди

ПУ № ПЗН 2021/13321 от 21.06.2022 г



**BioSystemy**  
группа компаний БИОЛАЙН

Официальный авторизованный  
дистрибьютор в Российской  
Федерации: ООО «БиоСистемы»:



[bioline.ru](http://bioline.ru)

Россия, 197022, Санкт-Петербург,  
ул. Профессора Попова, д. 23, лит. Е  
тел.: +7 (812) 320 49 49



[kitett.com](http://kitett.com)

реклама

## Литература/References

1. Балущкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. и соавт. Новые тенденции в профилактике и лечении послеродового мастита и лактостаза [Электронный ресурс]. Медицинский совет. 2019; 12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-tendentsii-v-profilaktike-i-lechenii-poslerodovogo-mastita-i-laktostaza> (дата обращения: 11.12.2023). [Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. et al. New trends in the prevention and treatment of postpartum mastitis and lactostasis [Electronic resource]. Medical Advice. 2019; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-tendentsii-v-profilaktike-i-lechenii-poslerodovogo-mastita-i-laktostaza> (Accessed 11 December 2023). (In Russ.)].
2. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019: 112. [Program for optimizing feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations of the Federal State Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019: 112. (In Russ.)].
3. Omranipour R., Vasigh M. Mastitis, Breast Abscess, and Granulomatous Mastitis. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 53–61. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9\_7
4. Kiosov A.F. Lactostasis and mastitis: what can a neonatologist and a pediatrician do? *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020; 2 (15): 99–106.
5. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. World Health Organization: Geneva, 2017.
6. Alipour S., Omranipour R. (Eds.). Diseases of the breast during pregnancy and lactation. Springer Cham, 2020: 53–61. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9\_7
7. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: StatusPraesens, 2017: 345. [Radzinsky V.E. (Ed.) Breast medicine and gynecological diseases. 2nd ed., revised and additional. Moscow: StatusPraesens, 2017: 345. (In Russ.)].
8. Клинический протокол Академии медицины грудного вскармливания № 36: заболевания молочной железы маститного спектра, пересмотр от 2022 года [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://akev.info/materials/protokoly-amgv/klinicheskiy-protokol-akademii-meditsiny-grudnogo-vskarmlivaniya-36-zabolevaniya-molochnoy-zhelezy-m/> (дата обращения: 11.12.2023). [Clinical protocol of the Academy of Breastfeeding Medicine No. 36: mastitis spectrum breast diseases, revision from 2022 [Electronic resource]. URL: <https://akev.info/materials/protokoly-amgv/klinicheskiy-protokol-akademii-meditsiny-grudnogo-vskarmlivaniya-36-zabolevaniya-molochnoy-zhelezy-m/> (Accessed 11 December 2023). (In Russ.)].
9. Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. и соавт. Мастит и/или лактостаз? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? Медицинский совет. 2019; 11: 10–14. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15 [Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. et al. Mastitis and/or lactostasis? How to distinguish? How can I help you? How to treat? Medical Advice. 2019; 11: 10–14. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15 (In Russ.)].
10. Scott D.M. Inflammatory diseases of the breast. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022; 83: 72–87. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.11.013
11. Irusen H., Rohwer A.C., Steyn D.W. et al. Treatments for breast abscesses in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 8: CD010490. DOI: 10.1002/14651858.CD010490.pub2
12. Pileri P., Sartani A., Mazzocco M.I. et al. Management of Breast Abscess during Breastfeeding. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 9 (19): 5762. DOI: 10.3390/ijerph19095762
13. Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания: учебный курс для персонала родильных домов. Руководство директора. Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), 2020. [Breastfeeding Friendly Hospital Initiative: Training Course for Maternity Hospital Staff. Director's Guide. World Health Organization and United Nations Children's Fund (UNICEF), 2020. (In Russ.)].
14. Сучилова М.М., Коркунова О.А., Тарачкова Е.В. и соавт. Лучевая диагностика [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://radiologystudy.ru/wp-content/uploads/2020/08/5\\_article.pdf](http://radiologystudy.ru/wp-content/uploads/2020/08/5_article.pdf) (дата обращения: 11.12.2023) [Suchilova M.M., Korkunova O.A., Tarachkova E.V. et al. Radiation diagnostics [Electronic resource]. URL: [http://radiologystudy.ru/wp-content/uploads/2020/08/5\\_article.pdf](http://radiologystudy.ru/wp-content/uploads/2020/08/5_article.pdf) (Accessed 11 December 2023). (In Russ.)].
15. Яковенко О.И., Акимов В.П., Ткаченко А.Н. и соавт. Актуальные проблемы лечения лактационных маститов. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2022; 1 (15): 41–45. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-41-45 [Yakovenko O.I., Akimov V.P., Tkachenko A.N. et al. Current problems in the treatment of lactation mastitis. *Bulletin of experimental and clinical surgery.* 2022; 1 (15): 41–45. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-41-45 (In Russ.)].
16. Blackmon M.M., Nguyen H., Mukherji P. Acute Mastitis. 2023 Jul 21. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
17. Branch-Elliman W., Golen T.H., Gold H.S. et al. Risk factors for Staphylococcus aureus postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis.* 2012; 1 (54): 71–77. DOI: 10.1093/cid/cir751
18. Kvist L.J., Rydhstroem H. Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG.* 2005; 8 (112): 1070–1074. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00659.x
19. Toomey A., Le J.K. Breast Abscess. 2023 Jun 26. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
20. Rimoldi S.G., Pileri P., Mazzocco M.I. et al. The Role of Staphylococcus aureus in Mastitis: A Multidisciplinary Working Group Experience. *J Hum Lact.* 2020; 3 (36): 503–509. DOI: 10.1177/0890334419876272
21. Leong P.W., Chotai N.C., Kulkarni S. Imaging Features of Inflammatory Breast Disorders: A Pictorial Essay. *Korean J Radiol.* 2018; 1 (19): 5–14. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.1.5
22. Faguy K. Infectious and Inflammatory Breast Disease. *Radiol Technol.* 2018; 3 (89): 279M-295M.
23. Kulkarni D. Clinical Presentations of Breast Disorders in Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 33–39. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9\_5
24. Li A., Fang M., Hao D. et al. Late-Onset Sepsis in a Premature Infant Mediated by Breast Milk: Mother-to-Infant Transmission of Group B Streptococcus Detected by Whole-Genome Sequencing. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 5345–5352. DOI: 10.2147/IDR.S381466
25. Ager E.P.C., Steele E.D., Nielsen L.E. et al. Hypervirulent Streptococcus agalactiae septicemia in twin ex-premature infants transmitted by breast milk: report of source detection and isolate characterization using commonly available molecular diagnostic methods. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 1 (19): 55. DOI: 10.1186/s12941-020-00396-6
26. Ching N.S., Buttery J.P., Lai E. et al. Breastfeeding and Risk of Late-Onset Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics.* 2021; 3 (148): e2020049561. DOI: 10.1542/peds.2020-049561
27. Berardi A., Rossi C., Creti R. et al. Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2013; 4 (163): 1099–104.e1.
28. Siewert R.C., Holida D. Early- and late-onset group B streptococcal infections: overview and case studies. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2010; 4 (10): 182–186.
29. Verhasselt V. Is infant immunization by breastfeeding possible? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 1671 (370): 20140139.
30. Rogier E.W., Frantz A.L., Bruno M.E. et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 8 (111): 3074–3079.
31. Stuebe A.M., Schwarz E.B. The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children. *J Perinatol.* 2010; 3 (30): 155–162.
32. Ладодо О.Б. и соавт. Грудное вскармливание и питание детей первого года. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России [и др.]. М., 2023: 240. [Ladodo O.B. et al. Breastfeeding and nutrition of children of the first year. Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of Russia [and others]. M., 2023: 240. (In Russ.)].
33. Срепинсек М.А., Тейлор Е.А., Миченер К. и соавт. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9 (9): CD007239. DOI: 10.1002/14651858.CD007239.pub4
34. Сенча А.Н. Ультразвуковая мультипараметрическая диагностика патологии молочных желез. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 360. [Sencha A.N. Ultrasound multiparametric diagnosis of mammary gland pathology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 360. (In Russ.)].
35. Гусейнов А.З. Современная диагностика и лечение заболеваний молочной железы. Тула; Санкт-Петербург: Тульский государственный университет, 2022: 264. [Guseinov A.Z. Modern diagnosis and treatment of breast diseases. Tula; St. Petersburg: Tula State University, 2022: 264. (In Russ.)].

36. Сенча А.Н., Бикеев Ю.В. Ультразвуковое исследование молочных желез: атлас. М.: МЕДпресс-информ, 2021: 296. [Sencha A.N., Bikeev Yu.V. Ultrasound examination of the mammary glands: atlas. Moscow: MEDpress-inform, 2021: 296. (In Russ.)].
37. Geddes D.T. Ultrasound imaging of the lactating breast: methodology and application. *Int Breastfeed J.* 2009; 4. DOI: 10.1186/1746-4358-4-4
38. Kataria K., Srivastava A., Dhar A. Management of lactational mastitis and breast abscesses: review of current knowledge and practice. *Indian J Surg.* 2013; 6 (75): 430–435. DOI: 10.1007/s12262-012-0776-1
39. World Health Organization. Mastitis: Causes and Management. Publication. Geneva: World Health Organization, 2000.
40. Selma-Royo M., Calvo-Lerma J., Bäuerl C. et al. Human milk microbiota: what did we learn in the last 20 years? *Microbiome Res Rep.* 2022; 3 (1): 19. DOI: 10.20517/mrr.2022.05
41. Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К. Лактостаз и лактационный мастит в практике педиатра [Электронный ресурс]. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 2: 32–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23733107> (дата обращения: 11.12.2023). [Yakovlev Ya.Ya., Manerov F.K. Lactostasis and lactation mastitis in pediatric practice [Electronic resource]. Siberian Medical Review. 2015; 2: 32–41. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23733107> (Accessed 11 December 2023). (In Russ.)].
42. Boakes E., Woods A., Johnson N. et al. Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. *Eur J. Breast Health.* 2018; 3 (14): 136–143. DOI: 10.5152/ejbh.2018.3871
43. Луммер К.Б. VIII Конференция АКЕВ. Лечение гнойного мастита, 2021. [Lummer K.B. VIII ACEB Conference. Treatment of purulent mastitis, 2021. (In Russ.)].
44. Li Y., Ma X.J., He X.P. Clinical characteristics of lactational breast abscess caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: hospital-based study in China. *International Breastfeeding Journal.* 2021; 1 (16): 80. DOI: 10.1186/s13006-021-00429-6
45. Ладодо О.В., Рисник Д.В., Коденцова В.М. Анализ рекомендаций по питанию кормящих женщин. Медицинский оппонент. 2021; 3 (15): 15–20. [Ladodo O.V., Risnik D.V., Kodentsova V.M. Analysis of nutritional recommendations for lactating women. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2021; 3 (15): 15–20. (In Russ.)].
46. Руднева О.Д., Полторацкий М.В., Луммер К.Б., Алеев И.А. Клинический случай: дренирование под контролем ультразвука множественных абсцессов молочной железы на фоне лактационного мастита с сохранением грудного вскармливания. Медицинский оппонент. 2023; 1 (3): 49–54. [Rudneva O.D., Poltoratsky M.V., Lummer K.B., Aleev I.A. Clinical case: drainage using ultrasound of multiple mammary gland abscesses on the background of lactational mastitis with preservation of breastfeeding. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2023; 1 (3): 49–54. (In Russ.)].

**Вклад авторов.** Д.А. Борис, Д.Н. Кокоева, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, О.В. Ладодо, С.И. Жданова, Д.А. Чуткова, Ю.В. Бикеев, Е.М. Костычева: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors contributions.** D.A. Boris, D.N. Kokoeva, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik, O.V. Ladodo, S.I. Zhdanova, D.A. Chutkova, Y.V. Bikeev, E.M. Kostycheva: 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 12.01.2023.

**Принята к публикации:** 12.02.2024.

**Article received:** 12.01.2023.

**Accepted for publication:** 12.02.2024.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Борис Даяна Амоновна**, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, н.с. отделения молекулярных методов диагностики и персонализированной медицины\*. ORCID: 0000-0002-0387-4040.

**Кокоева Диана Николаевна**, к.м.н., м.н.с. лаборатории цитологии\*.

**Кан Наталья Енкиновна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе\*. Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, ORCID: 0000-0001-5087-5946.

**Тютюнник Виктор Леонидович**, д.м.н., профессор, в.н.с. центра научных и клинических исследований\*. Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, ORCID: 0000-0002-5830-5099.

**Ладодо Ольга Борисовна**, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания\*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

**Жданова Светлана Игоревна**, к.м.н., н.с. и врач-педиатр отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии\*; заведующая педиатрическим отделением ООО «Казанский медицинский диагностический центр «Клиника Нуриевых»», г. Казань.

**Чуткова Дарья Алексеевна**, заместитель руководителя Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания\*. ORCID: 0000-0002-0356-1220.

**Бикеев Юрий Васильевич**, к.м.н., врач УЗД отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, н.с. отделения патологии молочной железы\*.

**Костычева Елизавета Михайловна**, студент 5 курса педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. ORCID: 0009-0002-0542-3507.

\* 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](mailto:secretariat@oparina4.ru).

#### AUTHORS INFORMATION

**Boris Dayana Amonovna**, PhD, Obstetrician-Gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Researcher of the Department of Molecular Diagnostic Methods and Personalized Medicine\*. ORCID: 0000-0002-0387-4040.

**Kokoeva Diana Nikolaevna**, Junior Researcher at the Cytology Laboratory\*.

**Kan Natalia Enkinovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science\*. ORCID: 0000-0001-5087-5946.

**Tyutyunnik Victor Leonidovich**, PhD, Professor, MD, Leading Researcher of the Center for Scientific and Clinical Research\*. Researcher ID: B-2364-2015, SPIN code: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, ORCID: 0000-0002-5830-5099.

**Ladodo Olga Borisovna**, PhD, Head of the National Coordinating Center for Breastfeeding Support of the Federal State Budgetary Institution\*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

**Zhdanova Svetlana Igorevna**, PhD, Researcher and Pediatrician, Department of Pediatrics, Institute of Neonatology and Pediatrics\*; Head of the Department of Pediatrics of Kazan Medical Diagnostic Center "Nuriyev Clinic". ORCID: 0000-0003-0353-6372.

**Chutkova Daria Alekseevna**, Deputy Head of the National Coordinating Center for Breastfeeding Support\*. ORCID: 0000-0002-0356-1220.

**Bikeev Yury Vasilevich**, PhD, Specialist in Ultrasound Diagnostics at the Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Researcher at the Department of Breast Cancer\*.

**Kostycheva Elisaveta Mikhailovna**, 5th year student of the Faculty of Pediatrics Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: 0009-0002-0542-3507.

\* 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](mailto:secretariat@oparina4.ru).

# 20

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ  
И ИММУНОЛОГИИ

# РААКИ 2024

Регистрация на Конгресс



## 13-14 ИЮНЯ

Москва, Шлюзовая набережная, дом 2/1,  
строение 1 (Grand Ballroom)



# XXIII КОНГРЕСС ВЕЛЬТИШЕВА

ИННОВАЦИОННЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ  
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

НОВАЯ ПЛОЩАДКА

## ХОЛИДЕЙ ИНН МОСКВА СОКОЛЬНИКИ

## 23-25 ОКТЯБРЯ

2024 | ОЧНО И ОНЛАЙН



[congress.pedklin.ru](http://congress.pedklin.ru)